

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 11
№ 3
2026



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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 11
№3
2026

Главный редактор

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

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)
Сорокинов 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

Жовкля 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)
Грибковский 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)
Юрева Т.Н., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Янагихара Р., доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

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

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

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

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

Тел.: (3952) 20-90-48

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

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

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

Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Фёдорова» 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 ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory». Журнал индексируется в таких базах данных, как РИНЦ, Scopus, DOAJ и др.

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

Подписной индекс 243447. Свободная цена.

ISSN 2541–9420 (Print)

ISSN 2587–9596 (Online)

Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 11
№3
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); Krivoshepkin 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); Perunova N.B. Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the RAS (Russia); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Plotnikov A.O. Cand. Sc. (Med.) (Russia, China); 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); Sutura 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

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

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 3 (2026)

**Рычкова
Любовь Владимировна**

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

Уважаемые коллеги!

Что такое научная статья? Это не только логически законченное, структурированное авторское произведение, посвященное конкретной научной проблеме, явлению, методу исследования и т.д. Это способ передачи научных знаний, опыта, усилий целых групп ученых, изложенных в сжатой форме и предназначенных для ознакомления, осмысления и применения в дальнейших работах научным сообществом и практикующими специалистами. В летний выпуск журнала "Acta Biomedica Scientifica" вошли экспериментальные исследования, на которые особенно хотелось бы обратить внимание читателей.

Это две работы по исследованию туберкулеза — актуальной проблеме для многих регионов. Коллектив авторов из Москвы (**Решетников М.Н. и соавт.**) представил новый взгляд на алиментарный путь заражения туберкулезом с использованием кроличьей модели. Второе исследование также представил коллектив из Москвы (**Зайцева А.С. и соавт.**), проведя сравнительный анализ особенностей взаимодействия макрофагов с антигенами туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий *in vitro*. Более подробно с результатами можно ознакомиться в соответствующем разделе журнала.

Эмоциональное переедание уже давно считается одной из первостепенных проблем XXI века. Но некоторые нейрогормональные механизмы в патогенезе данного патологического процесса остаются в тени. Авторы из Санкт-Петербурга (**Деданишвили Н.С. и соавт.**) выяснили дозо- и времязависимое влияние двойного агониста рецепторов GIP/GLP-1 Тирзепатида на эмоциональное переедание в модели электрической самостимуляции мозга у крыс. В результате исследования препарат оказал влияние при повторном введении, проявляющемся снижением потребления пищи на 3-и и 7-е сутки эксперимента.

Не менее интересным получился раздел педиатрии. Коллективом авторов из Новосибирска (**Исюмов А.О. и соавт.**) проанализировано течение хронического аденоидита у детей 3–6 лет на фоне пробиотической поддержки. Препарат показал свою эффективность в части облегчения затрудненности дыхания и нарушения сна.

В Воронеже (**Бавыкина И.А. и соавт.**) изучили динамику интестинального белка, связывающего жирные кислоты и Клаудин-2 в сыворотке крови у детей в первые 24 месяца жизни. Согласно результатам, интерпретация маркеров требует учета возраста и срока гестации.

А вот коллективом авторов из Иркутска (**Гомелля М.В. и соавт.**) представлен интересный клинический случай наследственной гипофибриногенемии в амбулаторно-поликлинической практике врача-педиатра. Как показал описанный случай, требуется более тщательное изучение наследственных коагулопатий у пациентов с изменениями коагулограммы даже при отсутствии клинической симптоматики.

Такие направления как онкология и COVID-19 стабильно пополняют базу медицинских разработок новыми методами и данными. Авторы из Иркутска (**Щербатых А.В. и соавт.**) изучали применение способа низкоинтенсивной фотодинамической терапии при базальноклеточном раке кожи I стадии. Данная разработка не только повышает эффективность лечения

раковых заболеваний, но и значительно сокращает расходы на лечение некоторых его видов.

Влияние пандемии COVID-19 на динамику госпитализаций детей в Чите с острыми кишечными инфекциями, в том числе с ротавирусной инфекцией, изучал коллектив авторов из Забайкалья (**Андреева Е.В. и соавт.**), а прогноз риска развития постковидных нарушений с использованием маркеров NLRP3 И GSDMD у пациентов с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19, представили авторы из Владивостока (**Лобова Т.Г. и соавт.**). Оба исследования будут интересны широкому кругу читателей.

Отдельно хотелось бы отметить два немаловажных исследования. Первое проведено в коллаборации нескольких крупных образовательных учреждений г. Пензы, Грозный, Астрахани и Палермо (Италия) (**Зенин О.К. и соавт.**), ученые которых сравнили результаты прогнозирования диаметров дочерних сегментов бифуркаций венечных артерий в норме, полученных с использованием графовых нейронных сетей и известных методов численного моделирования. А второе проведено тремя крупнейшими научными учреждениями Якутска и Москвы (**Прокопьев Е.С. и соавт.**) о внедрении в практику двухкомпонентной модели клинико-рентгенологического скрининга туберкулеза легких в условиях малонаселенной территории Республики Саха (Якутия). Оба исследования внесут значительный вклад в качество и скорость обработки данных даже в отдаленных регионах.

*Еще одно знаменательное событие произошло за период подготовки данного номера журнала – 31 мая профессору РАН, доктору медицинских наук, профессору, директору ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» **Олегу Леонидовичу Лахману** исполнилось 60 лет! От лица всех коллег и редакции журнала еще раз поздравляем Олега Леонидовича с этой знаменательной датой и желаем крепкого здоровья и дальнейших успехов в его профессиональной деятельности!*

Для цитирования: Рычкова Л.В. Предисловие заместителя главного редактора к № 3 (2026). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.1

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 3, 2026

Lyubov V. Rychkova

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

Dear colleagues!

What is a scientific article? It is not only a logically complete, structured authorial work devoted to a specific scientific problem, phenomenon, research method, etc. It is a means of conveying scientific knowledge, experience, and the efforts of entire groups of scientists, presented in a concise form and intended for familiarization, critical analysis, and application in further work by the scientific community and practicing specialists. The summer issue of the journal *Acta Biomedica Scientifica* includes experimental studies to which we would particularly like to draw the readers' attention.

Two papers are devoted to tuberculosis research, a pressing problem for many regions. A team of authors from Moscow (**Reshetnikov M.N. et al.**) presented a new perspective on the alimentary route of tuberculosis infection using a rabbit model. The second study, also conducted by a team from Moscow (**Zaitseva A.S. et al.**), performed a comparative analysis of the characteristics of macrophage interactions with antigens of tuberculous and non-tuberculosis mycobacteria *in vitro*. More detailed results can be found in the relevant section of the journal.

Emotional overeating has long been considered one of the foremost problems of the 21st century. However, some neurohormonal mechanisms in the pathogenesis of this pathological process remain obscure. Authors from Saint Petersburg (**Dedanishvili N.S. et al.**) investigated the dose- and time-dependent effects of the dual GIP/GLP-1 receptor agonist Tirzepatide on emotional overeating in a rat model of intracranial self-stimulation. The study demonstrated that the drug exerted an effect upon repeated administration, manifesting as a reduction in food intake on days 3 and 7 of the experiment.

The pediatrics section proved to be equally interesting. A team of authors from Novosibirsk (**Izyumov A.O. et al.**) analyzed the course of chronic adenoiditis in children aged 3-6 years who received probiotic support. Probiotics demonstrated efficacy in alleviating breathing difficulties and sleep disturbances.

In Voronezh (**Bavykina I.A. et al.**), the dynamics of intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) and Claudin-2 in the blood serum of children during the first 24 months of life were studied. According to the results, the interpretation of these markers requires consideration of age and gestational age.

A team of researchers from Irkutsk (**Gomellya M.V. et al.**) presented an interesting clinical case of hereditary hypofibrinogenemia in a pediatric outpatient setting. The case highlights the importance of more thorough investigation into inherited coagulopathies in patients with abnormal coagulation tests, even when there are no clinical symptoms present.

Fields such as oncology and COVID-19 continue to enrich the medical knowledge base with new methods and data. The authors from Irkutsk (**Shcherbatykh A.V. et al.**) investigated the use of low-intensity photodynamic therapy for stage I basal cell carcinoma. This development not only improves the efficacy of cancer treatment, but also significantly reduces healthcare costs for certain types of cancer.

The impact of the COVID-19 pandemic on the dynamics of pediatric hospitalizations for acute intestinal infections, including rotavirus infection, in Chita, was studied by a team from the Trans-Baikal Territory (**Andreeva E.V. et al.**), and the prediction of risk of post-COVID disorder using NLRP3 and GSDMD markers

in patients with bronchial asthma who recovered from COVID-19, was presented by authors from Vladivostok (**Lobova T.G. et al.**). Both studies are of interest to a wide readership.

We would like to highlight two particularly significant studies. The first study was conducted in cooperation between several leading educational institutions in Penza, Grozny, Astrakhan, and Palermo, Italy (**Zenin O.K. et al.**), who compared the outcomes of predicting the diameters of daughter segments of coronary artery bifurcations under normal conditions using graph neural networks and well-known numerical modeling methods. The second study was conducted by three prominent research institutions in Yakutsk and Moscow (**Prokopyev E.S. et al.**) with regard to implementing a two-component model for the clinical and radiological screening of pulmonary tuberculosis in the thinly populated area of the Republic of Sakha (Yakutia). Both studies will contribute significantly to the quality and efficiency of data processing, even in remote areas.

*Another significant event occurred during the preparation of this issue of the journal. On May 31, Professor **Oleg L. Lakhman**, a Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, and Director of the East Siberian Institute of Medical and Environmental Research, turned 60 years old! On behalf of all colleagues and the editorial board, we would like to extend our heartfelt congratulations to Oleg Leonidovich on this milestone occasion. We wish him excellent health and continued success in all his professional pursuits.*

For citation: Rychkova L.V. Deputy editor-in-chief's preface to Issue 3, 2026. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие заместителя главного редактора к № 3 (2026). *Рычкова Л.В.* 5

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Risk prediction of post-COVID conditions using NLRP3 and GSDMD markers in patients with bronchial asthma after COVID-19. *Lobova T.G., Vitkina T.I.* 12

Фенотипический состав моноцитов крови у пациентов молодого возраста с COVID-19 и сочетанием COVID-19 и острым инфарктом миокарда. *Андреевская И.А., Шульга А.С., Лязгьян К.С.* 19

КАРДИОЛОГИЯ

Ассоциация пола и возраста с церамидным профилем жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца. *Долматова С.Е., Дылева Ю.А., Горбатовская Е.Е., Сотников А.В., Нишонов А.Б., Фанаскова Е.В., Груздева О.В.* 27

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Сравнительная характеристика магнитоконтрастных свойств гадолинийсодержащих препаратов для МРТ-диагностики. *Соседова Л.М., Вокина В.А., Новиков М.А., Титов Е.А., Панкова А.А., Конькова Т.В., Сухов Б.Г.* 37

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

Экологические аспекты циркуляции парамиксовирусов в популяциях диких птиц на территории континентальной Евразии. *Соломатина М.В., Казачкова Е.А., Шаршов К.А., Глущенко А.В., Шестопалов А.М.* 47

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Сравнительный анализ результатов прогнозирования диаметров дочерних сегментов бифуркаций венечных артерий в норме, полученных с использованием графовых нейронных сетей и известных методов численного моделирования. *Зенин О.К., Горбаченко В.И., Грибков Д.Н., Милтиадис И., Кафаров Э.С., Гайрабекова Ф.Р.* 57

Характеристика показателей микроциркуляторного русла юношей и девушек по данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). *Гурьева А.Б., Алексеева В.А., Борисова Н.В.* 64

CONTENTS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Deputy editor-in-chief's preface to issue 3, 2026. *Rychkova L.V.* 5

INFECTIOUS DISEASES

Prognosis of risk of development of post-COVID conditions with use of NLRP3 and GSDMD markers in patients with bronchial asthma, who had COVID-19. *Lobova T.G., Vitkina T.I.* 12

Phenotypic composition of peripheral blood monocytes in young patients with COVID-19 and its association with the risk of acute myocardial infarction. *Andrievskaya I.A., Shulga A.S., Lyazgiyan K.S.* 19

CARDIOLOGY

Association of sex and age with the ceramide profile of adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Dolmatova S.E., Dyleva Yu.A., Gorbatskaya E.E., Sotnikov A.V., Nishonov A.B., Fanaskova E.V., Gruzdeva O.V.* 27

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

Comparative evaluation of the magnetic resonance contrast properties of gadolinium-based contrast agents. *Sosedova L.M., Vokina V.A., Novikov M.A., Titov E.A., Pankova A.A., Konkova T.V., Sukhov B.G.* 37

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

Ecological aspects of paramyxovirus circulation in wild bird populations on the territory of continental Eurasia. *Solomatina M.V., Kazachova E.A., Sharshov K.A., Alekseev A.Yu., Shestopalov A.M.* 47

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Comparative analysis of the results of predicting diameters of daughter segments of coronary artery bifurcations under normal conditions, obtained using graph neural networks and known numerical modeling methods. *Zenin O.K., Gorbachenko V.I., Gribkov D.N., Miltiadis I., Kafarov E.S., Gairabekova E.R.* 57

Characteristics of microcirculatory parameters of boys and girls according to laser Doppler flowmetry (LDF). *Guryeva A.B., Alekseeva V.A., Borisova N.V.* 64

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

- Психофизиологические особенности когнитивных функций у представителей зрелого и пожилого возраста и влияние на них фитокомпозиции с ноотропными свойствами. *Филатова О.В., Мамышев Д.Д., Ромашко Е.И., Воронина И.Ю., Шишкина Н.А., Куцева Е.В., Халимов Р.И.* 72

- Синдром беспокойных ног: обзор литературы. *Мадаева И.М., Пыткина А.А.* 79

ОНКОЛОГИЯ

- Обоснование применения способа низкоинтенсивной фотодинамической терапии при базальноклеточном раке кожи I стадии. *Щербатых А.В., Белоногов А.В., Толмачёв К.В.* 88

ПЕДИАТРИЯ

- Динамика интестинального белка, связывающего жирные кислоты и клаудин-2 в сыворотке крови у детей в первые 24 месяца жизни: проспективное обсервационное когортное исследование. *Бавыкина И.А., Перцева М.В., Звягин А.А., Кубышкина А.В., Антакова Л.Н., Баранников С.В., Леднева В.С.* 97

- Клиническая характеристика течения хронического аденоидита у детей 3-6 лет на фоне пробиотической поддержки. *Изюмов А.О., Каравозова А.Е., Менищикова В.Е., Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Карцева Т.В., Селятицкая В.Г.* 108

- Наследственная гипофибриногенемия в амбулаторно-поликлинической практике врача-педиатра (клинический случай). *Гомелля М.В., Крупская Т.С., Белькова Т.Ю., Воржева А.Н., Миронова А.В.* 117

- Тирозинемия 1 типа: описание клинического случая. *Астахова Т.А., Баирова Т.А., Бельских А.В., Немчинова Н.В., Шенеман Е.А., Рычкова Л.В., Бугун О.В.* 124

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Содержание лейкоцитов и фагоцитоз у мужчин экстремальных профессий в условиях субарктического региона. *Сергеева Т.Б., Шашкова Е.Ю., Щёголева Л.С.* 131

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ

- Противовоспалительная и антиноцицептивная активность инденопирролов и инденопиридазинов в эксперименте. *Гейн О.Н., Носова Н.В., Чижова Е.Г., Гейн В.С., Гейн В.Л.* 138

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

- Psychophysiological characteristics of cognitive functions in middle-aged and older adults and the effect of phytoconstituents with nootropic properties on them. *Filatova O.V., Mamyshev D.D., Romashko E.I., Voronina I.Yu., Shishkina N.A., Kutseva E.V., Khalimov R.I.*

- Restless legs syndrome: a literature review. *Madaeva I.M., Pytkina A.A.*

ONCOLOGY

- Rationale for the use of low-intensity photodynamic therapy in stage I basal cell skin carcinoma. *Shcherbatykh A.V., Belonogov A.V., Tolmachev K.V.*

PEDIATRICS

- Longitudinal changes in serum intestinal fatty acid-binding protein and claudin-2 levels in children during the first 24 months of life: a prospective observational cohort study. *Bavykina I.A., Perceva M.V., Zvyagin A.A., Kubyshkina A.V., Antakova L.N., Barannikov S.V., Ledneva V.S.*

- Clinical characteristics of chronic adenoiditis in children aged 3–6 years with probiotic support. *Izumov A.O., Karavozova A.E., Menshchikova V.E., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Kartseva T.V., Selyatitskaya V.G.*

- Hereditary hypofibrinogenemia in primary care pediatrics: a case report. *Gomellya M.V., Krupskaya T.S., Belkova T.Yu., Vorzheva A.N., Mironova A.V.*

- Tyrosinemia type 1: a case report. *Astakhova T.A., Bairova T.A., Belskikh A.V., Nemchinova N.V., Sheneman E.A., Rychkova L.V., Bugun O.V.*

PREVENTIVE MEDICINE

- Leukocytes and phagocytosis in men of extreme professions in the subarctic region. *Sergeeva T.B., Shashkova E.Yu., Shchegoleva L.S.*

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

- Anti-inflammatory and antinociceptive activity of indenopyrroles and indenopyridazines in the experiment. *Hein O.N., Nosova N.V., Chizhova E.G., Gein V.S., Gein V.L.*

ХИРУРГИЯ

Двухэтапное хирургическое лечение больной со сгибательно-разгибательной контрактурой локтевого сустава с применением гидравлической мобилизации. *Солдатов Ю.П., Al Sameay A.N., Гордеев А.В.* 146

SURGERY

Two-stage surgical treatment of a patient with flexion-extension contracture of the elbow joint using hydraulic mobilization. *Soldatov Yu.P., Al Sameay A.N., Gordeev A.V.*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние мелатонина на неврологический статус и окислительную модификацию белков при экспериментальной церебральной ишемии. *Осиков М.В., Шеломенцев А.В., Шишкова Ю.С., Федосов А.А.* 154

EXPERIMENTAL RESEARCHES

Effect of melatonin on neurological status and oxidative modification of proteins in experimental cerebral ischemia. *Osikov M.V., Shelomentsev A.V., Shishkova Yu.S., Fedosov A.A.*

Дозо- и времязависимое влияние двойного агониста рецепторов GIP/GLP-1 тирзепатида на эмоциональное переживание в модели электрической самостимуляции мозга у крыс. *Деданишвили Н.С., Пюрвеев С.С., Брус Т.В., Васильев А.Г.* 162

Dose- and time-dependent effects of the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide on emotional overeating in a rat model of intracranial self-stimulation. *Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Brus T.V., Vasiliev A.G.*

Новый взгляд на алиментарный путь заражения туберкулезом с использованием кроличьей модели (экспериментальное исследование). *Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Виноградова Т.И., Догонадзе М.З., Иванова Д.А., Зубань О.Н., Яблонский П.К.* 171

A new look at the alimentary route of tuberculosis transmission using a rabbit model (experimental study). *Reshetnikov M.N., Plotkin D.V., Vinogradova T.I., Dogonadze M.Z., Ivanova D.A., Zuban O.N., Yablonsky P.K.*

Разработка методики прижизненного получения сперматозоидов у крыс Wistar для изучения влияния факторов внешней среды на репродукцию. *Хасаншина З.Р., Богачева Н.В.* 182

Development of a non-terminal technique for sperm collection in Wistar rats to study the influence of environmental factors on reproduction. *Khasanshina Z.R., Bogacheva N.V.*

Сравнительный анализ особенностей взаимодействия макрофагов с антигенами туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий *in vitro*. *Зайцева А.С., Чебанюк Е.И., Авдиенко В.Г., Еремеев В.В., Шепелькова Г.С.* 192

Comparative analysis of macrophage interactions with antigens of tuberculous and non-tuberculous mycobacteria *in vitro*. *Zaiceva A.S., Chebanyuk E.I., Avdienko V.G., Yermeev V.V., Shepelkova G.S.*

ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

ECONOMICS AND MANAGEMENT IN PUBLIC HEALTH SERVICE

Организационная двухкомпонентная модель клинко-рентгенологического скрининга туберкулеза легких в условиях малонаселенной территории Республики Саха (Якутия). *Прокопьев Е.С., Яковлева Л.П., Зорина С.П., Никифорова Н.А., Паролина Л.Е., Винокурова М.К.* 201

Two-component organizational model for clinical and radiological screening for pulmonary tuberculosis in a sparsely populated territory of the Sakha Republic (Yakutia). *Prokopev E.S., Yakovleva L.P., Zorina S.P., Nikiforova N.A., Parolina L.E., Vinokurova M.K.*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

Влияние пандемии COVID-19 на динамику госпитализаций детей в Чите с острыми кишечными инфекциями, в том числе с ротавирусной инфекцией. *Андреева Е.В., Миromanова Н.А., Брылёва Л.И.* 212

COVID-19 pandemic impact on pediatric hospitalization dynamics for acute intestinal infections (including rotavirus) in Chita. *Andreeva E.V., Miromanova N.A., Bry`lyova L.I.*

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ

HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

К 60-летию со дня рождения Лахмана Олега Леонидовича 222

On the 60th Anniversary of Oleg Leonidovich Lakhman's Birth

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

RISK PREDICTION OF POST-COVID CONDITIONS USING NLRP3 AND GSDMD MARKERS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AFTER COVID-19

**Lobova T.G.,
Vitkina T.I.**

Vladivostok Branch of the Far Eastern
Scientific Center of Physiology and
Pathology of Respiration – Institute
of Medical Climatology and Rehabilitative
Treatment (Russkaya str. 73g, Vladivostok
690105, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatyana G. Lobova
e-mail: lobova.tg@dvfu.ru

ABSTRACT

Background. One of the key factors in triggering the hyperinflammation cascade in patients with bronchial asthma and COVID-19 is the activation of NLRP3 cytosolic complexes and the GSDMD proteins by SARS-CoV-2, which are effector molecules for the lytic and inflammatory forms of pyroptosis.

Aim. To determine prognostic criteria for worsening of mild bronchial asthma following an infectious disease caused by SARS-CoV-2.

Materials and Methods. In patients with mild, partially controlled bronchial asthma ($n = 86$), who were divided into 2 groups: asthma without COVID-19 ($n = 34$) and asthma following mild COVID-19 ($n = 52$), peripheral blood inflammatory markers were evaluated. The patients were examined immediately after recovery and confirmation of a negative SARS-CoV-2 test result, and six months post-infection. The control group included conditionally healthy volunteers ($n = 15$) with no history of COVID-19. Pulmonary function was monitored by measuring FVCL, OFV1, and OFV1/FVCL. NLRP3 and gasdermin D inflammasomes were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The study revealed that in a number of patients with mild asthma, who had post-COVID conditions 6 months after COVID 19, there were elevated levels of NLRP3 inflammasome and gasdermin D (GSDMD), as well as a decreased pulmonary function, indicating a hyperinflammatory process. A predictive model for worsening of mild asthma after COVID-19 was developed: concurrent elevation of NLRP3 > 0.04 ng/ml and GSDMD > 0.38 ng/ml levels during the convalescence period serves as a marker of a high risk of post-COVID complications.

Conclusion. The role of NLRP3 and GSDMD in exacerbating the course of asthma after COVID-19 has been established, and predictive threshold values of biomarkers in this patient population have been identified.

Keywords: bronchial asthma, post-COVID syndrome, inflammatory markers, NLRP3, gasdermin D

Received: 29.10.2025
Accepted: 10.07.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Lobova T.G., Vitkina T.I. Risk prediction of post-COVID conditions using NLRP3 and GSDMD markers in patients with bronchial asthma after COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 12-18. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.2

ПРОГНОЗ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНЫХ НАРУШЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАРКЕРОВ NLRP3 И GSDMD У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

**Лобова Т.Г.,
Виткина Т.И.**

Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения» (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73 г, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Лобова Татьяна Геннадьевна
e-mail: lobova.tg@dvfu.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Одним из ключевых факторов запуска каскада гипервоспаления при сочетании бронхиальной астмы и COVID-19 предполагается активация вирусом SARS-CoV-2 цитозольных комплексов NLRP3 и белка GSDMD, являющихся эффекторными молекулами для литической и воспалительной формы пироптоза.

Цель. Определение прогностических критериев утяжеления течения легкой бронхиальной астмы (БА) на фоне перенесённого инфекционного заболевания, вызванного SARS-CoV-2.

Материалы и методы. У пациентов с легкой, частично контролируемой бронхиальной астмой ($n = 86$), которые были разделены на 2 группы: БА без COVID-19 ($n = 34$) и БА после легкой формы течения COVID-19 ($n = 52$) проведена оценка маркеров воспаления в периферической крови. Пациенты были обследованы сразу после выздоровления и подтверждения отрицательного результата теста на SARS-CoV-2, и через шесть месяцев после заражения. В контрольную группу вошли условно здоровые добровольцы ($n = 15$), которые не болели COVID-19. Проводился мониторинг функции внешнего дыхания ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ. Инфламмосомы NLRP3, газдермин D определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Исследование выявило, что у ряда пациентов с легкой астмой, у которых спустя 6 месяцев после COVID-19 сохраняются постковидные нарушения, отмечено повышение уровней инфламмосомы NLRP3 и газдермина D (GSDMD), а также снижение функции внешнего дыхания, что указывает на гипервоспалительный процесс. Разработан способ прогноза утяжеления лёгкой астмы после COVID-19: одновременное превышение уровней NLRP3 $> 0,04$ ng/ml и GSDMD $> 0,38$ ng/ml в периоде реконвалесценции служит маркером высокого риска постковидных осложнений.

Заключение. Установлена роль NLRP3, GSDMD в утяжелении течения БА после COVID-19, выделены прогностические пороговые значения биомаркеров у данного контингента пациентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, постковидные нарушения, маркеры воспаления, NLRP3, газдермин D

Статья поступила: 29.10.2025
Статья принята: 10.07.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Лобова Т.Г., Виткина Т.И. Прогноз риска развития постковидных нарушений с использованием маркеров NLRP3 и GSDMD у пациентов с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 12-18. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.2

INTRODUCTION

Although COVID-19 is no longer classified as a pandemic, it remains a significant clinical problem. The consequences of the infection are particularly serious, especially in immunocompromised individuals, who include patients with asthma [1–3]. According to the WHO, CENTRAL, and Rub Med electronic databases, the overall prevalence of asthma among COVID-19 patients was 8% between December 1, 2019 and July 2021, [4]. In Russia, the proportion of asthma patients who have had COVID-19 reaches up to 15%, depending on the region. This group of patients experiences prolonged recovery [3, 4]. The systematic review “Post-COVID-19 Symptoms in Adults with Asthma” reported post-COVID-19 disorders in asthmatic individuals, including shortness of breath during exercise (75.4%) and at a rest (34.4%), cough (2.1%), and increased fatigue (21.2–65.6%). According to some data, asthmatics have a 1.5–2 times higher risk of these disorders than people without asthma [5].

A pressing issue remains the search for key links in the pathogenesis of persistent systemic inflammation in people with respiratory diseases in the post-COVID period. Current evidence suggests that SARS-CoV-2 directly or indirectly activates polyprotein complexes (inflammasomes) in the intracellular space. NOD-like receptors (NLRs) are a family of intracellular sensors that initiate the assembly of multi-protein complexes (inflammasomes) in response to tissue damage or pathogenic invasion. These structures act as a molecular platform for the activation of caspase-1, a cysteine protease that processes and secretes the active forms of the proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-18 [6]. NLRP3, an inflammasome, is involved in the recognition of a wide range of viral, bacterial, and fungal agents, as well as endogenous danger signals, and has been characterized in great detail. The high level of NLRP3 expression in the respiratory tract epithelium and immunocompetent cells (monocytes, neutrophils, T-lymphocytes) determines its key role in modulating the respiratory immune response [7]. This mechanism triggers the pyroptotic pathway of inflammation, which may contribute to the formation of post-COVID disorders in patients with asthma [7, 8]. However, currently, there is limited information on the effect of an inflammasome-mediated inflammatory response on the long-term consequences of COVID-19 in people with asthma.

AIM

To determine prognostic criteria for worsening of mild bronchial asthma following an infectious disease caused by SARS-CoV-2.

MATERIALS AND METHODS

A total of 101 subjects were enrolled after providing written informed consent. Of these, 52 individuals

had mild persistent, partially controlled asthma and had experienced mild COVID-19 confirmed by PCR testing. Thirty-four patients had mild partially controlled asthma and had not been infected with SARS-CoV-2. The control group consisted of 15 individuals without asthma, chronic bronchopulmonary disease, and a history of COVID-19, as confirmed by PCR and ELISA tests at the time of sample collection. The study groups were comparable in terms of sex and age. 62% of them were women and 38% were men. The average age of the subjects was 42.0 ± 5.3 years. The diagnosis of bronchial asthma was verified based on the criteria of the Global Strategy for the Treatment and Prevention of Bronchial Asthma (GINA), Federal Clinical Guidelines, and in accordance with 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. A score from 0.75 to 1.5 indicates partially controlled bronchial asthma, and less than 0.75 indicates good asthma control [GINA 2024]. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (1978, revised in 2024) and approved by the Ethics Committee of the Vladivostok branch of the Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration (Protocol No. 9, dated November 24, 2021).

Inclusion criteria were: mild partially controlled asthma. Before enrollment, patients with a confirmed diagnosis of mild asthma had been under regular follow-up for at least 1 year and were regularly receiving maintenance therapy with inhaled formoterol + budesonide (6+160 mcg/dose, 1–2 doses twice daily and as needed).

Exclusion criteria included acute infectious diseases, chronic internal organ diseases in the acute phase, decompensated chronic heart failure, and uncontrolled asthma.

Patients were enrolled in the first half of 2021 and examined at two time points: early (after recovery and confirmation of a negative SARS-CoV-2 test) and at 6 months. At the time of inclusion in the study and throughout the entire observation period, all subjects underwent PCR testing for SARS-CoV-2 and ELISA testing for immunoglobulins of class G (IgG) to SARS-CoV-2. Participants completed questionnaires on the course and condition of asthma, underwent ACQ testing, and providing information on the timing of COVID-19 infection, symptoms, prescribed medications, and allergic reactions. Post-COVID disorders included asthenic syndrome (increased fatigue, weakness, shortness of breath or palpitations, a feeling of air hunger, sweating; during significant, accelerated or particularly prolonged exertion (effort); impaired concentration, memory loss, sleep disorders, and anxiety). The state of the external pulmonary function (EPF) was assessed using a SPIROLAB III device, with measurement of forced vital lung capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV1), and the FEV1/FVC ratio. Values were recorded as absolute values and as percentages of predicted values. Disease control was assessed using the ACQ test.

Venous blood was collected in the morning on an empty stomach into tubes with a clot activator

for determination of the inflammatory markers NLRP3 and gasdermin D. Blood samples were centrifuged and serum was collected and frozen at -20°C , then stored at -80°C . ELISA was performed using a BEP 2000 analyzer (Siemens, Germany) with commercially available kits for NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) (BIOMATIK ELISA Kit, Israel) and gasdermin D (GSDMD) (Human GSDMR Simple Step ELISA Kit Abcam, Great Britain) according to the manufacturers' instructions. The study of SARS-CoV-2 was conducted by quantitative ELISA method using Vector-Best JSC (Russia) on an ALISEI analyzer (Italy).

SARS-CoV-2 viral RNA was detected using the PCR and the SARS-CoV-2 AmpliTest test system. The DTprime detection amplifier (NPO DNA Technology LLC, Russia) and Rotor-Gene Q (Qiagen, Germany) were used. The study for the presence of antibodies to SARS-CoV-2 was carried out using the quantitative ELISA method, following the instructions for the reagent kits (Vector-Best JSC, Russia) on an ALISEI analyzer (Italy).

Statistical processing was performed using Statistica 10. Data was presented as medians and quartiles. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Between-group differences were assessed using the Mann – Whitney and Kruskal – Wallis tests. The Bonferroni correction was used to solve the problem of multiple comparisons. Asthma patient values were compared with corresponding values from healthy individuals (control group), taken as 100 %.

ROC analysis was used to determine the cutoff thresholds for the investigated biomarkers. The ROC curve is a graphical representation that allows for the evaluation of the quality of a diagnostic test. It reflects the ratio between the proportion of true-positive test results [sensitivity of the test] and the proportion of false-positive test results [test specificity] with varying separation thresholds. The quantitative interpretation of the ROC curve

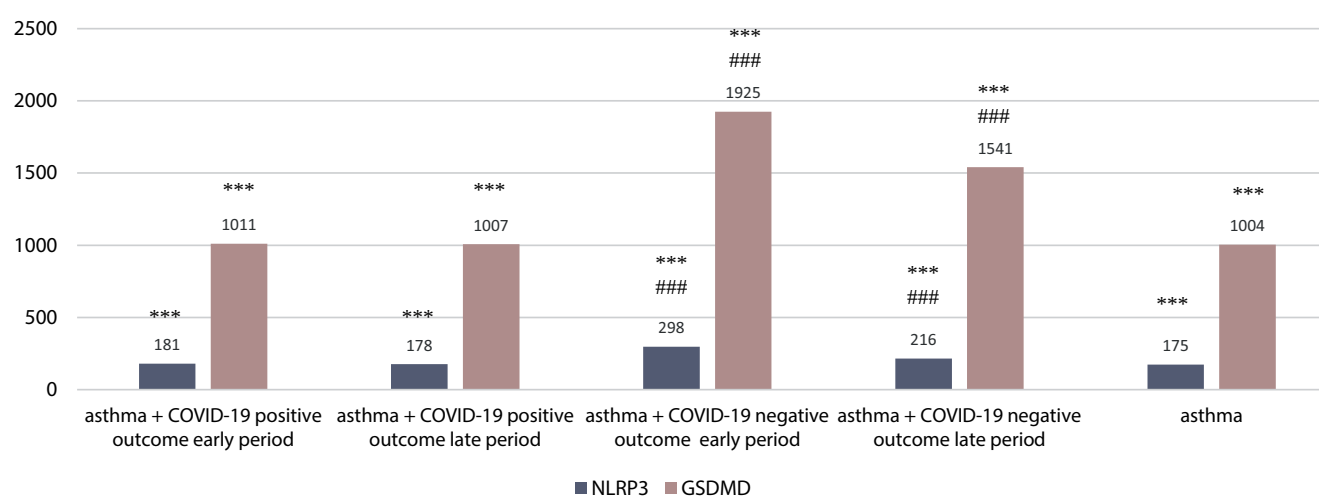
is provided by the AUC indicator. The higher the AUC value, the better the classifier. A value of 0.5 indicates the unsuitability of the chosen classification method [9].

RESULTS

Based on six-month follow-up results, the main group was divided into 2 subgroups of patients based on their clinical and laboratory status. In the subgroup with positive outcomes ($n = 34$, 67 %; no post-COVID disorders), normalization of clinical and functional parameters and a decrease in hyperinflammatory rates were observed during this period, reaching values comparable to those in the asthma group without SARS-CoV-2.

The following dynamics of inflammatory markers were observed in patients with a positive outcome: normalization of clinical and functional parameters and a decrease in hyperinflammation indicators to values comparable to those found in the group of individuals with A, who did not have SARS-CoV-2.

High levels of hyperinflammation markers (Fig. 1) were detected in the subgroup with negative outcomes ($n = 18$, 33 %; post-COVID disorders) at 6 months after COVID-19. These patients had symptoms indicative of persistent post-COVID disorders (asthenic syndrome with increased fatigue, weakness, shortness of breath or palpitations, a feeling of air hunger, sweating during significant, accelerated or particularly prolonged exertion; impaired concentration, memory loss, sleep disorders, and anxiety). In patients with a negative outcome, the following marker dynamics were observed: at the initial stage, they were significantly (nearly twice) higher than in the comparison group. At the late stage, there is a decrease in both indicators (NLRP3 by 82 % ($p \leq 0.001$), and gasdermin D by 384 % ($p \leq 0.001$)) relative to the initial values. However,



Note. Hyperinflammation markers are expressed as a percentage relative to the control group. * – significant difference compared to the control group; # – significant difference between favorable and unfavorable outcome subgroups. *** – $p < 0.001$, ### – $p < 0.001$.

FIG. 1.

NLRP3 and gasdermin D levels in patients with asthma following COVID-19, stratified by clinical outcome (positive and negative outcome)

NLRP3 levels is 41 % ($p \leq 0.01$) and gasdermin D is 537 % ($p \leq 0.001$) higher than the values of the comparison group. This contributes to prolonged recovery and, in some cases, to the development of post-COVID syndrome.

In the negative outcome group in the late period, asthma exacerbations were recorded 1.5–2 times more frequently than in the positive outcome group during the same period (Table). Pulmonary function parameters also differed between the groups. At an early stage, FVC was reduced by 8.8 %, and by 4.7 % at a late stage compared to the positive outcome group. FEV1 was 76.1 % at an early stage and 82.6 % at a late stage. The FEV1/FVC ratio was 60.4 % at an early stage and 65.5 % at a late stage suggesting mild obstruction (Table).

Based on the data obtained, cutoff values for hyperinflammation markers associated with adverse outcomes were determined for gasdermin D and NLRP3.

The threshold determination algorithm comprised three stages. First, an association between marker levels and post-COVID complication risk was assessed. The analysis showed statistically significant differences ($p < 0.05$) between NLRP3 levels in the positive outcome group and in the COVID-19 negative outcome group ($p < 0.001$). Statistically significant differences ($p < 0.05$) were found between gasdermin D levels in the COVID-19 positive outcome group compared to the negative outcome group ($p = 0.002$). Second, ROC analysis was used to determine the separating threshold for gasdermin D and NLRP3, and performance characteristics of the diagnostic test were evaluated. The optimal threshold value for gasdermin D was 0.38 ng/ml, with a sensitivity (Se) of 85 % and specificity (Sp) of 91 %. The area under the curve (AUC) was 0.89, indicating good quality for the diagnostic model (Fig. 2).

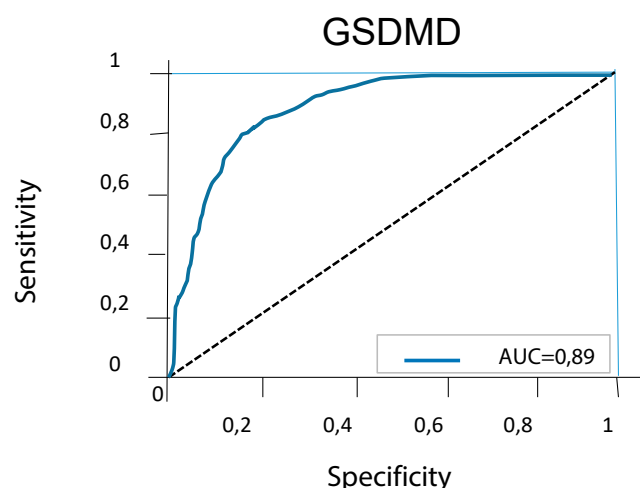


FIG. 2. ROC-curve analysis of gasdermin D for predicting adverse outcomes in asthma patients after COVID-19

For NLRP3, the cutoff value was determined at 0.04 ng/ml (Se = 82%, Sp = 87%, AUC = 0.858) (Fig. 3), also indicating good prognostic value of this marker.

DISCUSSION

The obtained data indicate the key pathogenetic role of the NLRP3 inflammasome in the initiation and maintenance of hyperinflammatory cascades in patients with asthma following COVID-19. This interaction is of particular interest, as it combines the chronic inflammatory processes characteristic of asthma and the virus-induced

TABLE

COMPARATIVE CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE STUDIED GROUPS AT DIFFERENT STAGES OF CONVALESCENCE

Parameter	Group with mild partially controlled asthma, positive outcome after COVID-19 (n=34)		Group with mild partially controlled asthma, negative outcome after COVID-19 (n=18)		Group with partially controlled mild asthma (n=34)
	Early stage	Late stage (after 6 months)	Early stage	Late stage (after 6 months)	
Number of asthma exacerbations		No more than 1 time in 6 months		1–2 times in 6 months	No more than 1 time in 6 months
ACQ test, points	1.2 *** (1.05–1.34)	1.01 *** (0.97–1.14)	***1.38 *** (1.38–1.45)	***1.43 *** (1.36–1.49)	***1.0 *** (0.91–1.06)
EPF parameters, % of predicted					
FVC % from the proper	94.2 *** (91.3–96.7)	95.4 *** (92.7–97.6)	***85.4 *** (82.2–89.7)	***90.7 *** (86.4–94.9)	***95.9 *** (93.8–99.2)
FEV1 % from the proper	88.6 *** (84.5–92.5)	90.2 *** (85.2–96.1)	***76.1 *** (70.2–79.5)	***82.6 *** (76.8–86.2)	***92.2 *** (87.5–96.3)
FEV1/FVC %	71.8 *** (65.9–75.8)	75.2 *** (70.4–79.6)	***60.4 *** (55.7–67.1)	***65.5 *** (61.3–67.6)	***77.9 *** (71.5–84.1)

Note. Right* indicates statistical significance compared to the control group; left* indicates differences between the subgroups with positive and negative outcomes. *** – $p < 0.001$.

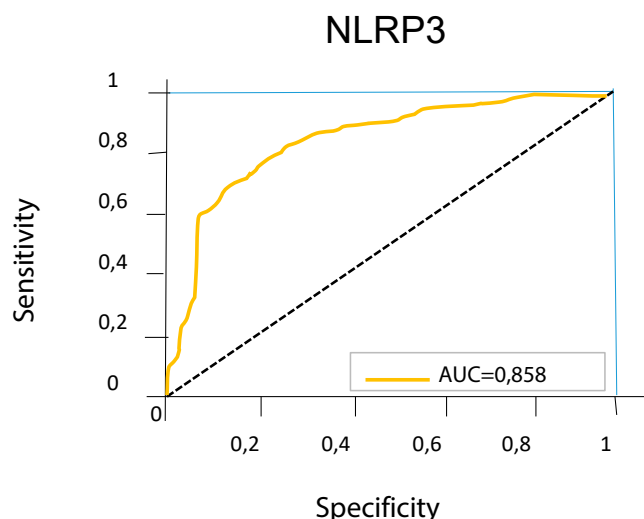


FIG. 3.
ROC-curve for NLRP3 in asthma patients with a history of COVID-19

inflammatory response in COVID-19. The combination of these factors creates a unique pathogenetic setting that predisposes to prolonged inflammation and the development of post-COVID disorders [1–3].

Inflammasomes, in particular the NLRP3 complex, are an important element of the innate immune defense, providing recognition of pathogens and triggering inflammatory cascades. NLRP3 refers to receptors that activate intracellular signaling pathways in response to pathogen-induced damage [5, 6].

The inflammatory response arising in this context in patients with asthma and COVID-19 becomes cyclical: virus-induced NLRP3 activation triggers excessive cytokine release, leading to epithelial damage of the respiratory tract, vascular endothelium injury, increased tissue sensitization, and NLRP3 reactivation [7]. Prolonged activation of NLRP3 and GSDMD can lead to persistent hyperinflammation and disruption of tissue repair mechanisms. The present study demonstrates that even six months after COVID-19, patients with bronchial asthma continue to have elevated NLRP3 and GSDMD levels, accompanied by asthenic syndrome, decreased pulmonary function, and impaired asthma control. These findings are consistent with previous studies reporting prolonged activation of proinflammatory pathways after COVID-19 in individuals with chronic bronchopulmonary disease [8–10].

The persistence of elevated concentrations of NLRP3 and GSDMD in patients with asthma after COVID-19 may explain the presence of clinical signs such as increased fatigue, shortness of breath, decreased exercise tolerance, and frequent asthma exacerbations. Hyperactivation of inflammasomes may not only contribute to the persistence of inflammation but also reduce the efficacy of maintenance therapy by decreasing sensitivity to inhaled glucocorticoids [11, 12]. In this study, ROC analysis demonstrated that NLRP3 and GSDMD levels have high diagnostic accuracy for predicting negative outcomes. These markers may serve as potential biomarkers

for the risk of post-COVID disorders and worsening of asthma control.

CONCLUSION

The results confirm the involvement of the NLRP3 and GSDMD in the formation of the hyperinflammation phenotype in patients with asthma in the post-COVID period. The developed prognosis method demonstrates that a concurrent elevation of NLRP3 above 0.04 ng/ml and GSDMD above 0.38 ng/ml indicates a high risk of worsening of the underlying disease, as well as the need for personalized therapy and long-term follow-up of this patient category. These findings open up prospects for further research aimed at developing new diagnostic and prognostic criteria for post-COVID disorders, as well as the identification of therapeutic strategies capable of modulating the activity of inflammasome-mediated inflammatory pathways in mild asthma following COVID-19.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Assaf S, Stenberg H, Jesenak M, Tarasevych SP, Hanaia NA, Diamant Z. Asthma in the era of COVID-19. *Respir Med.* 2023; 218: 107373. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107373
2. Kiseleva NV, Tarlovskaya EI, Boldina MV. Features of the course of bronchial asthma in patients who have suffered a new coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023; 4(4): 34–40. (In Russ.). doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-34-40
3. Philip KEJ, Buttery S, Williams P, Vijayakumar B, Tonkin J, Cumella A, et al. Impact of COVID-19 on people with asthma: a mixed methods analysis from a UK wide survey. *BMJ Open Respir Res.* 2022; 9(1): e001056. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001056
4. Kruglova OS, Sobko EA, Demko IV, Kraposhina AY, Khramova YuA, Geyl' SA. Asthma and COVID-19 (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2025; (95): 135–148 (In Russ.). doi: 10.36604/1998-5029-2025-95-135-148
5. Osipova VV, Osipova GL, Zaryanova EA, Terekhov DV. Asthma and COVID-19: An overview of the guidelines for the management of asthma patients during the COVID-19 pandemic. *Pul'monologiya.* 2021; 31(5): 663–670 (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-663-670
6. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol.* 2019; 19(8): 477–489. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0
7. Branchett WJ, Lloyd CM. Regulatory cytokine function in the respiratory tract. *Mucosal Immunol.* 2019; 12(3): 589–600. doi: 10.1038/s41385-019-0158-0

8. Lobova TG, Vitkina TI. Assessment of the inflammatory response in convalescents of a new coronavirus infection in the catamnesis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(1): 115–122. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.12
9. Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbatova MA, Grijbovski AM. Application of the multivariable logistic regression analysis in healthcare using SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2017; 4: 5–26.
10. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020; 81(6): e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
11. Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019; 19(8): 477–89. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0
12. Borukaeva IKh, Edilov KG, Dzueva AS, Labazanova MI, Gidizov Kh-AR. The Role of the NLRP3 Inflammasome in the Pathogenesis of Bronchial Asthma: Inflammation Mechanisms and emerging Therapeutic Perspectives. *Kazan Medical Journal*. 2025; 106(2): 287–297. (In Russ.). doi: 10.17816/KMJ646818

Information about the authors

Tatyana G. Lobova – Graduate Student, Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: lobova.tg@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1721-6548>

Tatyana I. Vitkina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-1009-9011>

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ СОСТАВ МОНОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С COVID-19 И СОЧЕТАНИЕМ COVID-19 И ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Андриевская И.А.¹,
Шульга А.С.^{1,2},
Лязгиян К.С.¹

¹ ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)

² ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Андриевская Ирина
Анатольевна
e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. COVID-19 ассоциирован с развитием системного воспаления, эндотелиальной дисфункцией и коагулопатией, что значительно повышает риск тромботических осложнений, включая острый инфаркт миокарда (ОИМ), в том числе у пациентов молодого возраста. Роль моноцитарно-макрофагального звена в механизмах развития данных осложнений остается недостаточно изученной.

Цель. Исследовать фенотипический состав моноцитов периферической крови у пациентов молодого возраста с COVID-19 и сочетанием COVID-19 и ОИМ.

Методы. Проведено сравнительное одномоментное исследование с участием 223 пациентов мужского пола в возрасте 36,4 (31,2; 41,6) лет, из них 15 пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 и ОИМ (основная группа); 179 пациентов с COVID-19 средней степени тяжести без ОИМ (группа сравнения); 29 здоровых лиц (контрольная группа). Уровень экспрессии моноцитами CD14, HLA-DR, CD11b, CD206, CD32, TNFR1, TNFR2, CD68, TRAIL и TGFβ1 оценивали методом проточной цитометрии.

Результаты. У пациентов с COVID-19 выявлено достоверное снижение экспрессии моноцитами CD14 и HLA-DR относительно контрольной группы. Одновременно отмечено повышение уровней TNFR2, TRAIL, TGFβ1, CD206, CD68, CD32 и CD11b. При сочетании COVID-19 и ОИМ изменения были более выраженными, включая увеличение экспрессии TNFR1 по сравнению с контрольной группой. Сравнительный анализ показал, что у пациентов с COVID-19 и ОИМ уровни экспрессии TNFR1, TNFR2, TGFβ1, CD206 и TRAIL были значимо выше, чем у пациентов с COVID-19. При оценке взаимосвязи изменения параметров моноцитарного ответа с развитием ОИМ у пациентов с COVID-19 были выявлены значимые корреляции с CD14, HLA-DR, CD206, TNFR1, TNFR2, TRAIL и TGFβ1. ROC-анализ подтвердил прогностическую значимость HLA-DR, CD206, TRAIL и TGFβ1 как маркеров высокого риска ОИМ у пациентов с COVID-19.

Заключение. COVID-19 инициирует изменение фенотипа моноцитов, приводя к формированию субпопуляции с иммуносупрессивными, провоспалительными и профибротическими свойствами, что повышает риск развития ОИМ.

Ключевые слова: COVID-19, острый инфаркт миокарда, моноциты, периферическая кровь, фенотипический состав

Статья поступила: 08.05.2026
Статья принята: 19.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Андриевская И.А., Шульга А.С., Лязгиян К.С. Фенотипический состав моноцитов крови у пациентов молодого возраста с COVID-19 и сочетанием COVID-19 и острым инфарктом миокарда. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 19-26. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.3

PHENOTYPIC COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES IN YOUNG PATIENTS WITH COVID-19 AND ITS ASSOCIATION WITH THE RISK OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Andrievskaya I.A.¹,
Shulga A.S.^{1,2},
Lyazgiyan K.S.¹

¹ Far Eastern Scientific Center of
Physiology and Pathology of Respiration
(Kalinin Str., 22, Blagoveshchensk 675000,
Russian Federation)

² Amur State Medical Academy
of the Ministry of Healthcare of the
Russian Federation (Gorky Str., 95,
Blagoveshchensk 675000, Russian
Federation)

Corresponding author:

Irina A. Andrievskaya

e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

ABSTRACT

Background. COVID-19 is associated with systemic inflammation, endothelial dysfunction, and coagulopathy, significantly increasing the risk of thrombotic complications—including acute myocardial infarction (AMI) – including in young patients. The role of the monocyte–macrophage system in the pathogenesis of these complications remains insufficiently studied.

Aim. To investigate the phenotypic composition of peripheral blood monocytes in young patients with COVID-19 alone and in those with concomitant COVID-19 and AMI.

Methods. A comparative cross-sectional study included 223 male patients aged 36.4 (31.2; 41.6) years: 15 with moderate COVID-19 and AMI (main group), 179 with moderate COVID-19 without AMI (comparison group), and 29 healthy individuals (control group). Expression levels of CD14, HLA-DR, CD11b, CD206, CD32, TNFR1, TNFR2, CD68, TRAIL, and TGFβ1 on monocytes were assessed by flow cytometry.

Results. In patients with COVID-19, monocyte expression of CD14 and HLA-DR was significantly reduced compared to controls, while expression of TNFR2, TRAIL, TGFβ1, CD206, CD68, CD32, and CD11b was elevated. These alterations were more pronounced in patients with both COVID-19 and AMI, including increased TNFR1 expression relative to controls. Comparative analysis revealed significantly higher expression levels of TNFR1, TNFR2, TGFβ1, CD206, and TRAIL in the main group versus the comparison group. Significant correlations were found between monocyte marker expression (CD14, HLA-DR, CD206, TNFR1, TNFR2, TRAIL, TGFβ1) and the development of AMI in patients with COVID-19. ROC analysis confirmed the prognostic value of HLA-DR, CD206, TRAIL, and TGFβ1 as markers of high AMI risk in this population.

Conclusion. COVID-19 induces a phenotypic shift in monocytes toward an immunosuppressive, pro-inflammatory, and pro-fibrotic profile, thereby increasing the risk of AMI.

Keywords: COVID-19, acute myocardial infarction, monocytes, peripheral blood, phenotypic composition

Received: 08.05.2026

Accepted: 19.06.2026

Published: 23.07.2026

For citation: Andrievskaya I.A., Shulga A.S., Lyazgiyan K.S. Phenotypic composition of peripheral blood monocytes in young patients with COVID-19 and its association with the risk of acute myocardial infarction. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 19-26. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.3

ОБОСНОВАНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая SARS-CoV-2, представляет собой не только респираторное, но и системное заболевание, поражающее множество органов и систем, включая сердечно-сосудистую [1]. Хотя основной мишенью вируса являются клетки респираторного тракта, всё чаще документируются кардиоваскулярные осложнения, которые вносят существенный вклад в заболеваемость и смертность, особенно у пациентов с тяжёлым течением болезни [2].

Повреждение миокарда при COVID-19 может происходить как посредством прямого цитопатического действия вируса, так и опосредованно – через гиперактивацию иммунной системы, дисрегуляцию ренин-ангиотензиновой системы (РАС), эндотелиальную дисфункцию и микрососудистый тромбоз [3]. Вирус использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) для проникновения в клетки, включая кардиомиоциты сосудов миокарда [4]. После внутриклеточного проникновения SARS-CoV-2 вызывает интернализацию АПФ2, что приводит к нарушению его регуляторной функции и доминированию прооксидантных, провоспалительных и вазоконстрикторных эффектов ангиотензина II через рецептор AT1 [5].

Особую роль в патогенезе кардиальных осложнений играет системный воспалительный ответ, характеризующийся избыточной секрецией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкины (IL)-2, IL-6, IL-7 и ряд других медиаторов воспаления [6]. Эта иммунная гиперреактивность запускает ряд патологических процессов, которые вызывают апоптоз кардиомиоцитов, приводят к нарушению микроциркуляции и активации коагуляционного каскада. В ходе этого процесса активированные макрофаги и моноциты секретируют дополнительные цитокины и прокоагуляционные факторы, что способствует дестабилизации атеросклеротических бляшек, развитию атеротромбоза и, как следствие, острому инфаркту миокарда (ОИМ) [7]. Кроме того, у значительной части пациентов развитие ОИМ обусловлено дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, который может быть спровоцирован гипоксией, тахикардией, гипотензией или сепсисом [8]. Согласно результатам метаанализов, признаки миокардиального повреждения выявляются у 20–28 % госпитализированных пациентов с COVID-19, а их развитие ассоциировано с увеличением риска летальности [9, 10].

Моноциты представляют собой гетерогенную популяцию клеток, способных к поляризации в зависимости от локального микроокружения: провоспалительные M1-макрофаги инициируют воспалительный процесс, тогда как противовоспалительные M2-макрофаги способствуют ремоделированию тканей и разрешению воспалительной реакции [11]. При тяжёлом течении COVID-19 наблюдается сдвиг поляризации макрофагов от M1- к M2-фенотипу [12], что может приводить

к дисрегуляции иммунного ответа и способствовать развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Рост числа случаев острого инфаркта миокарда (ОИМ) среди лиц молодого возраста (18–45 лет) [13] представляет серьёзную клиническую проблему и указывает на ведущую роль патогенетических механизмов, непосредственно связанных с вирус-индуцированным воспалением и коагулопатией при COVID-19. В этих условиях особую научную и клиническую значимость приобретает исследование фенотипического состава моноцитов крови, поскольку изменение поляризации иммунокомпетентных клеток лежит в основе формирования как провоспалительного, так и профибротического иммунного ответа. Таким образом, анализ фенотипического состава моноцитов периферической крови у пациентов молодого возраста с COVID-19, а также у пациентов с сочетанием COVID-19 и ОИМ, позволяет не только углубить понимание патогенеза сердечно-сосудистых осложнений, но и выявить потенциальные мишени для разработки стратегий иммуномодулирующей терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить фенотипический состав моноцитов периферической крови у пациентов молодого возраста с COVID-19 и сочетанием COVID-19 и ОИМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн и условия проведения исследования

Проведено сравнительное одномоментное исследование по типу «случай – контроль» с участием 223 пациентов мужского пола в возрасте 36,4 (31,2; 41,6) лет. В основную группу вошли 15 пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 и развившимся в период госпитализации острым инфарктом миокарда (ОИМ). Группу сравнения составили 179 пациентов с COVID-19 средней степени тяжести без ОИМ, контрольную группу – 29 здоровых обследуемых без сердечно-сосудистой патологии и с отрицательным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2.

Критериями включения в исследование являлись: возраст до 45 лет, лабораторно подтверждённый диагноз новой коронавирусной инфекции (положительный результат полимеразной цепной реакции на РНК SARS-CoV-2), среднетяжелое течение COVID-19, впервые выявленная в период госпитализации сердечно-сосудистая патология.

Критериями исключения были: ишемическая болезнь сердца в анамнезе, ранее перенесённый ОИМ, стентирование коронарных артерий, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса по NYHA, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, тяжёлое течение новой коронавирусной инфекции.

Дополнительно выполнен ретроспективный анализ историй болезни (форма № 003/у) и медицинских

карт стационарных пациентов. Лабораторные исследования проводились в научных подразделениях ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» с привлечением оборудования Центра коллективного пользования.

Этическая экспертиза

Исследование проводили с учётом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.) и одобрения локального этического комитета при ДНЦ ФПД (протокол № 5 от 20.10.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Продолжительность исследования, описание и методы регистрации

Набор материала проводился с 2021 по 2023 года в инфекционном отделении ГАУЗ Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Материалом для исследования послужила периферическая кровь. Забор венозной крови осуществляли утром натощак в течение первых 72 часов после госпитализации в вакуумные пробирки с антикоагулянтном – этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) (Китай). Мононуклеарные клетки выделяли методом центрифугирования с использованием среды Ficoll-Paque с градиентом плотности 1,077 г/мл (Cytiva, Швеция). Экспрессию маркеров на моноцитах определяли методом проточной цитофлуориметрии на цитометре BD FACS Canto II (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител, меченных флюорохромами

(BioLegend, США): CD14, HLA-DR, CD11b, CD206, CD68, CD32, TNFR1, TNFR2, TRAIL, TGFβ1. Анализ данных проводили с применением программного обеспечения BD FACSDiva™ v8.0 (Becton Dickinson, США).

Статистический анализ

Результаты исследования подвергались статистической обработке с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics v.23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Количественные показатели представлены медианой (Me) и межквартильным размахом (Q1; Q3). Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При парном сравнении количественных данных в независимых группах с отличным от нормального распределения использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ фенотипических особенностей моноцитов периферической крови у пациентов молодого возраста со среднетяжёлым течением COVID-19 выявил статистически значимые изменения в антигенном составе клеток, ассоциированные как с самим фактом инфицирования SARS-CoV-2, так и с развитием ОИМ на фоне инфекции (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ СОСТАВ МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ (%)

TABLE 1

PHENOTYPIC COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES IN THE STUDY GROUPS (%)

Показатели	COVID-19 n=179	COVID-19 и ОИМ n=15	Группа контроля n=29	p
CD14	75,2 (73,9; 76,4)	76,7 (74,3; 79,9)	93,9 (91,5; 94,6)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_3 > 0,05$
HLA-DR	79,0 (76,0; 83,7)	80,6 (77,0; 83,1)	93,4 (90,9; 96,6)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_3 > 0,05$
CD11b	80,4 (72,4; 82,0)	82,3 (73,3; 83,5)	75,9 (73,6; 77,9)	$p_1 < 0,001$ $p_{2,3} < 0,05$
CD206	7,9 (7,1; 8,7)	10,7 (10,0; 11,5)	4,4 (4,1; 5,5)	$p_{1-3} < 0,001$
CD32	93,6 (92,4; 94,5)	94,4 (93,8; 95,1)	89,8 (89,2; 90,7)	$p_{1,2} < 0,05$ $p_3 > 0,05$
TNFR2	41,8 (37,0; 45,7)	65,8 (61,7; 69,3)	13,8 (10,5; 15,1)	$p_{1-3} < 0,001$
TNFR1	62,3 (56,0; 64,2)	78,6 (74,7; 84,1)	62,3 (56,7; 64,9)	$p_1 > 0,05$ $p_{2,3} < 0,001$
CD68	50,4 (46,8; 64,6)	48,7 (46,0; 52,4)	22,0 (18,0; 24,4)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_3 > 0,05$
TRAIL	55,5 (53,2; 57,3)	59,0 (57,8; 61,9)	14,0 (11,7; 14,6)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_3 < 0,05$
TGFβ1	11,4 (9,3; 12,6)	17,9 (14,8; 19,8)	3,7 (3,0; 5,2)	$p_{1-3} < 0,001$

Примечания: p_1 – уровень статистической значимости различий между группой пациентов с COVID-19 и группой контроля; p_2 – уровень статистической значимости различий между группой пациентов с COVID-19 и ОИМ и группой контроля; p_3 – уровень статистической значимости различий между группой пациентов с COVID-19 и группой пациентов с COVID-19 и ОИМ.

В группе пациентов с COVID-19 относительно группы контроля выявлялось снижение числа моноцитов с экспрессией CD14 – в 1,25 раза ($p < 0,001$) и HLA-DR-антигена – в 1,18 раза ($p < 0,001$). Уровень экспрессии TNFR2 повышался в 3,03 раза ($p < 0,001$), TRAIL – в 3,96 раза ($p < 0,001$) и TGF β 1 – в 3,08 раза ($p < 0,001$). Одновременно отмечалось увеличение экспрессии CD206 в 1,80 раза ($p < 0,01$), CD68 – в 2,29 раза ($p < 0,001$), CD32 – в 1,04 раза ($p < 0,05$), CD11b – в 1,06 раза ($p < 0,05$). Уровень экспрессии TNFR1 в группе COVID-19 не имел достоверных отличий от группы контроля ($p > 0,05$).

У пациентов с COVID-19 и ОИМ по сравнению с группой контроля также выявлялось снижение экспрессии CD14 – в 1,22 раза ($p < 0,001$) и HLA-DR – в 1,16 раза ($p < 0,001$). Уровень экспрессии TNFR1 повышался в 1,26 раза ($p < 0,001$), TNFR2 – в 4,77 раза ($p < 0,001$), TRAIL – в 4,21 раза ($p < 0,001$), TGF β 1 – в 4,84 раза ($p < 0,001$), CD206 – в 2,43 раза ($p < 0,001$), CD68 – в 2,21 раза ($p < 0,001$), CD32 – в 1,05 раза ($p < 0,05$), CD11b – в 1,08 раза ($p < 0,05$).

Дальнейший сравнительный анализ показал, что уровень экспрессии TNFR1 в группе пациентов с COVID-19 и ОИМ был больше, чем в группе с COVID-19, различался в 1,26 раза ($p < 0,001$), TNFR2 – в 1,57 раза ($p < 0,001$), TGF β 1 – в 1,57 раза ($p < 0,001$), CD206 – в 1,35 раза ($p < 0,001$), TRAIL – в 1,06 раза ($p < 0,05$). Достоверных различий в экспрессии CD14, HLA-DR, CD32 и CD68 между этими группами установлено не было ($p > 0,05$).

При оценке взаимосвязи изменения параметров моноцитарного ответа с развитием ОИМ у пациентов с COVID-19 были выявлены корреляции с CD14 ($\rho = -0,43$, $p < 0,05$), HLA-DR ($\rho = -0,71$, $p < 0,01$), CD206 ($\rho = 0,74$, $p < 0,01$), TNFR1 ($\rho = 0,34$, $p < 0,05$), TNFR2 ($\rho = 0,43$, $p < 0,05$), TRAIL ($\rho = 0,75$, $p < 0,01$) и TGF β 1 ($\rho = 0,77$, $p < 0,01$).

При проведении дальнейшей интегральной оценки вклада моноцитарных CD-маркеров в развитие ОИМ у пациентов с COVID-19 был выполнен ROC-анализ (рис.). Снижение экспрессии моноцитами HLA-DR (AUC = 0,713, $p = 0,002$) и увеличение уровня CD206 (AUC = 0,849, $p < 0,001$), TRAIL (AUC = 0,752, $p < 0,001$) и TGF β 1 (AUC = 0,836, $p < 0,001$) являются прогностически значимыми факторами риска ОИМ у пациентов с COVID-19 (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные изменения фенотипического состава моноцитов периферической крови у пациентов молодого возраста с COVID-19 и сочетанием COVID-19 и ОИМ отражают сложные процессы иммунного ответа, в которых последовательно сменяются фазы гипервоспаления, функциональной «истощённости» иммунокомпетентных клеток и тканевого ремоделирования. Отмеченное нами снижение экспрессии моноцитами CD14 и HLA-DR у пациентов с COVID-19 и сочетанием COVID-19 и ОИМ по сравнению с группой контроля может указывать на формирование функционально

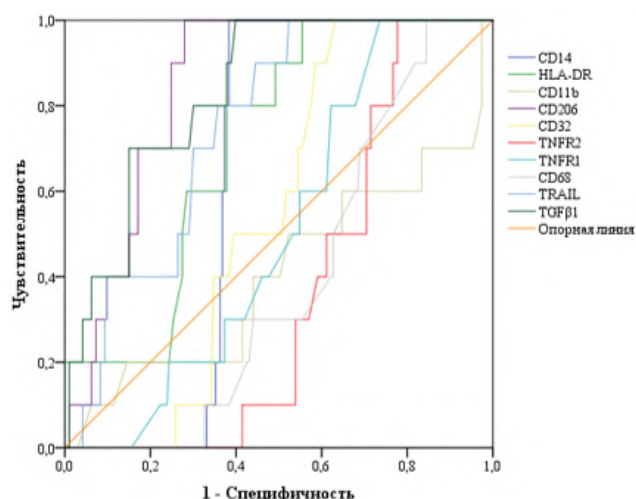


РИС.

ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность параметров моноцитарного ответа при прогнозировании риска ОИМ у пациентов с COVID-19

FIG.

Roc curve illustrates the discriminatory ability of monocyte response parameters in predicting the risk of AMI in patients with COVID-19

ТАБЛИЦА 2

ПАРАМЕТРЫ ROC-КРИВОЙ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И ОИМ

TABLE 2

ROC CURVE PARAMETERS IN THE GROUP OF PATIENTS WITH COVID-19 AND AMI

Параметры	AUC	95 % ДИ	p
CD14	0,634	0,567–0,701	0,038
HLA-DR	0,713	0,624–0,802	0,002
CD11b	0,406	0,259–0,553	0,051
CD206	0,849	0,794–0,904	<0,001
CD32	0,549	0,469–0,630	0,467
TNFR2	0,365	0,289–0,441	0,047
TNFR1	0,505	0,411–0,600	0,038
CD68	0,392	0,302–0,481	0,111
TRAIL	0,752	0,670–0,833	<0,001
TGF β 1	0,836	0,766–0,906	<0,001

«истощённого» пула клеток – CD14⁺HLA-DR^{neg/low}, ранее описанного при сепсисе и раке [13], а в более поздних работах – при тяжёлом течении инфекции SARS-CoV-2 [14]. Причем в группе пациентов с COVID-19 и ОИМ снижение экспрессии HLA-DR было более выраженным относительно пациентов с COVID-19. Наши результаты подтверждаются исследованиями Fraccarollo D. et al, в которых отмечено увеличение экспрессии моноцитов CD14⁺HLA-DR^{neg/low} в крови у пациентов с ОИМ [15]. HLA-DR — это один из трех гликопротеинов главного комплекса гистосовместимости (МНС) II

класса, экспрессируемых на антигенпрезентирующих клетках, функция которого заключается в представлении антигенов, поглощенных клеткой, Т-клеточным рецепторам (TCR), что приводит к активации Т-клеток. Снижение экспрессии HLA-DR на CD14⁺-клетках может свидетельствовать о подавлении способности моноцитов представлять антигены Т-клеткам [11]. В эксперименте *in vitro* показано, что культивирование моноцитов с таким цитокином, как TGFβ1 приводит к снижению экспрессии HLA-DR на поверхности клеток [16]. Аналогичные изменения, но с участием альвеолярных макрофагов, описаны в работе Bühling F. et al. [17]. Авторами показана обратная связь высокой концентрации TGFβ1 с экспрессией HLA-DR и прямая связь с уровнем CD11b в альвеолярных макрофагах больных пневмонией. CD11b представляет собой одну из α-цепей β2-интегринов и рецептор для iC3b, ICAM-1,2,4, фибриногена и CD14. Она играет важную роль во взаимодействии макрофагов с эндотелиальными клетками или белками внеклеточного матрикса [17]. В исследовании высказано предположение, что основными регуляторами экспрессии CD11b являются микробные антигены. Нами показано, что у пациентов с COVID-19 и сочетанием COVID-19 и ОИМ уровень CD11b повышался по сравнению с группой контроля, но не имел различий между группами, что также подтверждает влияние инфекции на экспрессию антигена. Аналогичные изменения в исследуемых группах пациентов выявлены в уровне других CD-маркеров – CD32 и CD68, которые были повышены.

Следует отметить, что моноциты со сниженным уровнем HLA-DR у пациентов с COVID-19 и сочетанием COVID-19 и ОИМ не обладают выраженным иммуносупрессивным действием. Это подтверждается увеличением экспрессии моноцитами иммунорегуляторных молекул и маркеров воспаления, таких как CD206, TNFR1, TNFR2, TRAIL и TGFβ1, наиболее выраженной в группе пациентов с COVID-19 и ОИМ относительно пациентов с COVID-19. Эти результаты могут подтверждать роль моноцитов с низким уровнем HLA-DR в механизмах развития ОИМ. В эксперименте *in vitro* обнаружено, что макрофаги, полученные из моноцитов CD14⁺HLA-DR^{neg/low} больных ОИМ, при стимуляции IFN-γ продуцируют большое количество воспалительных цитокинов TNF-α, IL-6 и IL-1β, по сравнению с макрофагами с высоким содержанием HLA-DR [15]. Повышение экспрессии клетками TNFR1, TNFR2 и TRAIL является маркером системного воспаления и эндотелиальной дисфункции [18]. Авторами показано, что активация комплекса TNF-α/TNFR1 вызывает высвобождение внеклеточных везикул, продуцируемых эндотелиальными клетками, которые участвуют в повреждении сосудов, способствуют апоптозу и воспалительному повреждению эндотелиальных клеток. TNFR2 инициирует рекрутинг белков TRAF2 и TRAF5 и активацию сигнальных путей NF-κB и MAPK, что поддерживает воспаление и приводит к продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8) [2]. В последние годы значительно возрос интерес к изучению роли TRAIL в патогенезе

кардиоваскулярной патологии. Согласно исследованию Goncalves I. et al., TRAIL индуцирует апоптоз макрофагов, клеток гладкой мускулатуры сосудов и эндотелиальных клеток, а также поддерживает воспалительную активность атеросклеротических бляшек, обеспечивая их нестабильность, что повышает риск тромбоза и развития ОИМ [19]. В работе Alonso-Herranz L. et al. показано, что гиперактивация TGFβ1 в макрофагах после ишемического повреждения миокарда способствует локальному эндотелиально-мезенхимальному переходу клеток и образованию миофибробластов, участвующих в фиброзе и ремоделировании сердца [20]. В обзоре Будневского А.В. и соавт. подтверждена роль постковидного синдрома в сверхэкспрессии TGFβ1, приводящей к длительному состоянию иммуносупрессии и фиброзу [21].

Представленные выше данные литературы подтверждаются нашими исследованиями, в которых методом ROC-анализа доказано, что изменения экспрессии моноцитами HLA-DR, CD206, TRAIL и TGFβ1 могут служить биомаркерами высокого риска ОИМ у пациентов с COVID-19.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, выборка была относительно небольшой, что может снижать статистическую мощность анализа и ограничивать возможность обобщения полученных результатов на более широкую популяцию. Во-вторых, дизайн исследования был одноцентровым, что потенциально вносит смещение, связанное с особенностями отбора пациентов и лечебной тактики в конкретном медицинском учреждении. В-третьих, в работе отсутствовало лонгитюдное наблюдение за пациентами, что не позволяет оценить отдаленные сердечно-сосудистые исходы и динамику фенотипического состава моноцитов в постгоспитальном периоде. Несмотря на эти ограничения, полученные данные представляют ценность для понимания ранних иммунопатогенетических механизмов кардиоваскулярных осложнений у пациентов, перенесших COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 инициирует изменение фенотипа моноцитов, приводя к формированию субпопуляции с иммуносупрессивными, провоспалительными и профибротическими свойствами, что повышает риск развития ОИМ.

Финансирование

Финансирование исследования осуществлялось за счёт средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ (№ государственной регистрации 122021800166-9).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Del Prete A, Conway F, Della Rocca DG, Biondi-Zoccai G, De Felice F, Musto C, et al. COVID-19, acute myocardial injury, and infarction. *Card Electrophysiol Clin.* 2022; 14(1): 29–39. doi: 10.1016/j.ccep.2021.10.004
2. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020; 38(7): 1504–1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048
3. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B. Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. *Life Sci.* 2020; 253: 117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723
4. Chen L, Li X, Chen M, Liu Y, Wang H, Zhao Y, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(6): 1097–1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078
5. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020; 142(1): 68–78. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.120.047549
6. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
7. Sheth AR, Grewal US, Patel HP, Desai N, Goyal T, Shah SJ. Possible mechanisms responsible for acute coronary events in COVID-19. *Med. Hypotheses.* 2020; 143: 110125. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110125
8. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Brandler ES, Sharma S, Minutello RM, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(18): 2043–55. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.069
9. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 802–10. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
10. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Bagiella E, Bivona MB, Chang CY, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(5): 533–46. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.007
11. Mengos AE, Gastineau DA, Gustafson MP. The CD14⁺ HLA-DR^{lo/neg} monocyte: an immunosuppressive phenotype that restrains responses to cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1147. doi: 10.3389/fimmu.2019.01147
12. Kakareko K, Rydzewska-Rosolowska A, Zbroch E, Hryszko T. TRAIL and cardiovascular disease – a risk factor or risk marker: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2021; 10(6): 1252. doi: 10.3390/jcm10061252
13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72(18): 2231–64. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038
14. Silvén A, Chapuis N, Dunsmore G, Goubet AG, Dubuisson A, Derosa L, et al. Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19. *Cell.* 2020; 182(6): 1401–1418.e18. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.002
15. Fraccarollo D, Neuser J, Möller J, Riehle C, Galuppo P, Bauersachs J. Expansion of CD10neg neutrophils and CD14+HLA-DRneg/low monocytes driving proinflammatory responses in patients with acute myocardial infarction. *Elife.* 2021; 10: e66808. doi: 10.7554/eLife.66808
16. Gonzalez-Junca A, Driscoll KE, Pellicciotta I, Du S, Lo CH, Roy R, et al. Autocrine TGFβ Is a Survival Factor for Monocytes and Drives Immunosuppressive Lineage Commitment. *Cancer Immunol Res.* 2019; 7(2): 306–320. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0310
17. Bühling F, Ittenson A, Kaiser D, Thölert G, Hoffmann B, Reinhold D, et al. MRP8/MRP14, CD11b and HLA-DR expression of alveolar macrophages in pneumonia. *Immunol Lett.* 2000; 71(3): 185–90. doi: 10.1016/S0165-2478(00)00164-4
18. Siegbahn A, Lindbäck J, Hijazi Z, et al. Multiplex protein screening of biomarkers associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(11): 2726–2737. doi: 10.1111/jth.15498
19. Goncalves I, Pan M, Singh P, Wang W, Zhao J, Dib L, et al. Spatial transcriptomics reveals a key role of fibroblast-like vascular smooth muscle cells in human atherosclerotic cell crosstalk and stability. *Eur Heart J.* 2026; ehaf1091. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf1091
20. Alonso-Herranz L, Sahún-Español Á, Paredes A, Gonzalo P, Gkontra P, Núñez V, et al. Macrophages promote endothelial-to-mesenchymal transition via MT1-MMP/TGFβ1 after myocardial infarction. *Elife.* 2020; 9: e57920. doi: 10.7554/eLife.57920
21. Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Шишкина В.В., Алексеева Н.Г., Первеева И.М., и др. Роль трансформирующего фактора роста β в патогенезе фиброза легкого при COVID-19, постковидном синдроме, онкологических и хронических воспалительных заболеваний легких. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2024; 32(2): 499–510. [Budnevsky AV, Avdeev SN, Ovsyanikov ES, Shishkina VV, Alekseeva NG, Perveeva IM, et al. Role of Transforming Growth Factor-β in Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis in COVID-19, Post-COVID Syndrome, Oncological and Chronic Inflammatory Lung Diseases. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2024; 32(3): 499–510 (In Russ.).] doi: 10.17816/PAVLOVJ625007

Сведения об авторах

Андреевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Шульга Андрей Сергеевич – врач-сердечно-сосудистый хирург, Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; соискатель ученой степени кандидата наук, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: mig2994@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0854-2990>

Лязгян Карен Саргисович – врач-эндоскопист, младший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8329-3237>

Information about the authors

Irina A. Andrievskaya – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of mechanisms of etiopathogenesis and recovery processes of the respiratory system in nonspecific lung diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Andrey S. Shulga –cardiovascular surgeon of Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy; applicant for the degree of Candidate of Science, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: mig2994@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0854-2990>

Karen S. Lyazgyan –junior research officer at the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System in Nonspecific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8329-3237>

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

АССОЦИАЦИЯ ПОЛА И ВОЗРАСТА С ЦЕРАМИДНЫМ ПРОФИЛЕМ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Долматова С.Е.^{1,2},
Дылева Ю.А.¹,
Горбатовская Е.Е.^{1,2},
Сотников А.В.¹,
Нишонов А.Б.¹,
Фанаскова Е.В.¹,
Груздева О.В.^{1,2}

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650000, 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:
Долматова Софья Евгеньевна
e-mail: soniad_30_09@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) связана с комплексными молекулярными изменениями в жировой ткани (ЖТ), выходящими за рамки простого хранения энергии. Современные исследования указывают на активное участие ЖТ в метаболической регуляции и секреции биоактивных липидных медиаторов, включая церамиды, роль которых в патогенезе ИБС остается недостаточно изученной, особенно с учетом половозрастных характеристик.

Цель. Охарактеризовать церамидный профиль в подкожной, эпикардимальной и периваскулярной ЖТ (ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ) у пациентов с ИБС с учетом половозрастных особенностей.

Материалы и методы. Проведено липидомическое исследование церамидного профиля в образцах ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ, полученных от 58 пациентов с ИБС, которым выполнялось коронарное шунтирование (одноцентровое проспективное клиническое исследование). Анализ церамидного состава осуществлялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты. Выявлены половозрастные различия в церамидном профиле ЖТ. У мужчин концентрации кардионегативных церамидов (Cer d18:1/14:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0, Cer d18:1/22:0) и Cer d18:1/24:1 были выше ($p < 0,05$). В ПВЖТ мужчин уровни Cer 14:0, 16:0 и 22:4 были повышены ($p < 0,001$). В ЭЖТ и ПВЖТ женщин отмечалось повышение уровней Cer 18:0 и 23:0 ($p < 0,05$). В ЭЖТ и ПЖТ женщин концентрации Cer 20:0, 22:0 и 24:1 были выше ($p < 0,05$). Наибольшие уровни кардионегативных церамидов наблюдались в ПВЖТ пациентов старше 75 лет. Соотношение кардионегативных и кардиопротективных церамидов было выше в ЭЖТ у лиц 60–74 лет, а в ПВЖТ – старше 75 лет.

Заключение. Выявлены значимые половые и возрастные различия в церамидном профиле ЖТ у пациентов с ИБС, что подчеркивает необходимость учета этих факторов 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.

Ключевые слова: церамиды, возраст, пол, эпикардимальная жировая ткань, периваскулярная жировая ткань, факторы риска, ишемическая болезнь сердца

Статья поступила: 14.08.2025
Статья принята: 05.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Долматова С.Е., Дылева Ю.А., Горбатовская Е.Е., Сотников А.В., Нишонов А.Б., Фанаскова Е.В., Груздева О.В. Ассоциация пола и возраста с церамидным профилем жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 27-36. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.4

ASSOCIATION OF SEX AND AGE WITH THE CERAMIDE PROFILE OF ADIPOSE TISSUE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

**Dolmatova S.E.^{1,2},
Dyleva Yu.A.¹,
Gorbatovskaya E.E.^{1,2},
Sotnikov A.V.¹,
Nishonov A.B.¹,
Fanaskova E.V.¹,
Gruzdeva O.V.^{1,2}**

¹ Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases (Academician
L.S. Barbarash Boulevard, Building 6,
Kemerovo 650000, Russian Federation)

² Kemerovo State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian
Federation (Voroshilov St., 22a, Kemerovo
650056, Russian Federation)

Corresponding author:

Sofia E. Dolmatova

e-mail: soniad_30_09@mail.ru

ABSTRACT

Background. Coronary artery disease (CAD) is associated with complex molecular changes in adipose tissue (AT) that go beyond simple energy storage. Current studies indicate the active participation of AT in metabolic regulation and secretion of bioactive lipid mediators, including ceramides, the role of which in CAD pathogenesis remains poorly understood, particularly with regard to age and sex differences.

Aim. To characterize the ceramide profile in subcutaneous, epicardial and perivascular AT (SAT, EAT, PVAT) in patients with CAD, with regard to age and sex differences.

Materials and Methods. A lipidomic study of the ceramide profile was conducted in SAT, EAT, PVAT samples obtained from 58 patients with CAD who underwent coronary artery bypass grafting (single-center prospective clinical study). The ceramide composition was analyzed by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection.

Results. Age- and sex-related differences in the AT ceramide profile were identified. In men, the concentrations of cardioneutral ceramides (Cer d18:1/14:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0, Cer d18:1/22:0) and Cer d18:1/24:1 were higher ($p < 0.05$). In PVAT of men, the levels of Cer 14:0, 16:0 and 22:4 were increased ($p < 0.001$). In EAT and PVAT of women, increased levels of Cer 18:0 and 23:0 were noted ($p < 0.05$). In EAT and PAT of women, the concentrations of Cer 20:0, 22:0 and 24:1 were higher ($p < 0.05$). The highest levels of cardioneutral ceramides were observed in PVAT of patients aged over 75 years. The ratio of cardioneutral to cardioprotective ceramides was higher in EAT in individuals aged 60–74 years and in PVAT in those aged over 75 years.

Conclusion. Significant sex- and age-related differences in the AT ceramide profile of patients with CAD were identified, emphasizing the need to consider these factors when assessing cardiovascular risk. The data obtained may contribute to the development of new therapeutic strategies aimed at modulating the ceramide profile of AT to reduce cardiovascular risk.

Keywords: ceramides, age, sex, epicardial adipose tissue, perivascular adipose tissue, risk factors, coronary artery disease

Received: 14.08.2025

Accepted: 05.06.2026

Published: 23.07.2026

For citation: Dolmatova S.E., Dyleva Yu.A., Gorbatovskaya E.E., Sotnikov A.V., Nishonov A.B., Fanaskova E.V., Gruzdeva O.V. Association of sex and age with the ceramide profile of adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 27-36. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.4

ВВЕДЕНИЕ

Ключевую роль в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) играют сложные молекулярные изменения, происходящие в жировой ткани (ЖТ). Выходя за рамки традиционного понимания ЖТ как пассивного хранилища энергии, современные исследования указывают на её активное участие в метаболической регуляции и секреции биоактивных липидных медиаторов, включая церамиды [1].

Церамиды (Cer) являются одним из видов сфинголипидов, которые обладают не только структурными свойствами, но и функционируют в качестве вторичных мессенджеров внутри- и межклеточной передачи сигналов, влияющих на рост, пролиферацию, дифференцировку, старение и апоптоз клеток [2]. Учитывая их важную роль в регуляции клеточных функций как в норме, так и при заболеваниях, в последние десятилетия активно исследуется влияние церамидов на сердечно-сосудистую систему (ССС) и развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В условиях метаболического стресса липидные метаболиты, накапливающиеся в тканях, представляют собой серьезную угрозу, при этом, как показывают липидомические исследования, Cer характеризуются выраженным токсическим действием, вызывая липотоксичность, которая, в свою очередь, приводит к митохондриальной дисфункции и клеточной гипоксии, выступая ключевым механизмом развития различных кардиометаболических патологий [3].

Несмотря на интерес к изучению плазменных уровней Cer как маркеров сердечно-сосудистого риска, данные об особенностях церамидного профиля в различных депо ЖТ у пациентов с ИБС остаются ограниченными, особенно с учетом половозрастных характеристик [4].

Глубокий анализ церамидного состава ЖТ позволит выявить специфические липидные маркеры, ассоциированные с различными стадиями заболевания, и разработать новые стратегии диагностики и терапии, направленные на коррекцию метаболизма Cer и снижение сердечно-сосудистого риска.

Целью настоящего исследования является характеристика церамидного профиля в подкожной, эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани у пациентов с ИБС с учетом половозрастных особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Липидомическое исследование церамидного профиля было проведено в подкожной, эпикардиальной и периваскулярной ЖТ (ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ) пациентов с ИБС, имеющих показания для хирургического восстановления кровоснабжения миокарда посредством коронарного шунтирования (КШ). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 12 от 20.03.2023) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации

с учетом изменений, принятых в 2013 г., «Правилами клинической практики в Российской Федерации».

В исследовании приняли участие 58 пациентов, среди которых преобладали мужчины (58,0 %). Средний возраст пациентов составил 64,9 (47,8; 78,5) лет, с медианой индекса массы тела 26,4 (22,5; 30,2) кг/м². Значительная часть пациентов имела сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия (56,9 %), дислипидемия (43,1 %), сахарный диабет (24,1 %) и хроническая почечная недостаточность (10,3 %). Инфаркт миокарда в анамнезе был отмечен у (70,7 %). Среди женщин (41,4 % от общего числа) статус постменопаузы был подтвержден у 87,5 %, что соответствует преобладанию женщин в постменопаузальном периоде в данной возрастной когорте. Преобладали пациенты со стенокардией II (46,6 %) и III (50,0 %) функционального класса, а также хронической сердечной недостаточностью I (39,7 %) и II (13,8 %) функционального класса. Отмечался распространенный атеросклероз коронарных артерий (КА): у 81,0 % пациентов поражалось 3 и более КА. Медиана фракции выброса левого желудочка составила 53,6 (46,3; 58,9) %. Пациенты характеризовались повышенным уровнем общего холестерина (5,89 (4,12; 8,25) ммоль/л), ХС-ЛПНП (3,31 (2,95; 5,65) ммоль/л) и триглицеридов (1,75 (1,52; 2,83) ммоль/л), а также высоким индексом атерогенности (3,38 (2,75; 4,33)). Большинство пациентов получали стандартную медикаментозную терапию, включающую аспирин (93,1 %), бета-блокаторы (89,7 %), ингибиторы АПФ (77,6 %) и статины (100 %).

Сбор и хранение образцов ЖТ

В ходе плановых операций КШ были получены образцы ПЖТ — из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны; ЭЖТ — из правых отделов сердца (предсердие и желудочек); ПВЖТ — из области ствола левой коронарной артерии. Для обеспечения сохранности липидного состава образцы незамедлительно замораживали в жидком азоте и хранили при -150 °С.

Экстракция липидов

Для выделения липидных компонентов из гомогенизированных образцов ЖТ использовали модифицированный метод Фолча. (1957). Примерно 100 мг ткани подвергали гомогенизации в смеси хлороформ/метанол в соотношении 2:1 (объем/объем), после чего образцы обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут для повышения эффективности экстракции. Затем добавляли очищенную воду, тщательно перемешивали и центрифугировали для разделения органического и водного слоев. Органический слой собирали, повторно экстрагировали свежей порцией хлороформ/метанол, объединяли обе органические фазы и упаривали до сухого остатка в потоке азота при комнатной температуре. Полученный сухой остаток ресуспендировали в изопропанол и ацетонитриле (50:50, объем/объем) и дополнительно центрифугировали для удаления нерастворимых примесей.

Анализ церамидного профиля

Для определения состава Cer применяли высокоэффективную жидкостную хроматографию с tandemным

масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Примененная в настоящем исследовании методика анализа керамидного профиля посредством масс-спектрометрии была детально описана нами ранее [5], что обеспечивает воспроизводимость и сопоставимость полученных результатов.

Количественное определение Cer (нг/мл) в образцах ЖТ проводилось с использованием стандарта Cer d18:1/17:0 (17:0 Ceramide N-heptadecanoyl-D-erythrosphingosine), > 99 % (Avanti). Растворы Cer d18:1/17:0 C: 5,0 мг стандарта Cer d18:1/17:0 помещали в флакон с винтовой крышкой на 15 мл и растворяли в 2,5 мл растворителя для сток-растворов, добавляли еще 2,5 мл того же растворителя, перемешивали на вихре. Конечная концентрация раствора составила 1 мг/мл в пересчете на Cer d18:1/17:0. Хранили при -70 °C. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Клиническая масс-спектрометрия» ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). Количественные данные представлены как медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения трех независимых групп применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным анализом с помощью U-критерия Манна – Уитни. Категориальные переменные анализировались посредством критерия χ^2 или точного теста Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Церамиды (N-ацилсфингозины) представляют собой подкласс сфинголипидов, структурной основой которых является спирт сфингозин, содержащий 18 атомов углерода и характеризующийся наличием одной транс-двойной связи между C4 и C5. Данный фрагмент, обозначаемый как d18:1, связан амидной связью с остатком жирной кислоты (ЖК), образуя молекулу Cer. В состав Cer могут входить различные ЖК, представленные как насыщенными (C14:0 (миристиновая), C15:0 (пентадециловая), C16:0 (пальмитиновая), C17:0 (маргариновая), C18:0 (стеариновая), C19:0 (нонадециловая), C20:0 (арахиновая), C21:0 (гэнэй-козиловая), C22:0 (бегеновая), C23:0 (трикозановая), C24:0 (лигноцериновая), C25:0 (пентакозиловая), C26:0 (церотиновая)), так и ненасыщенными ЖК (C18:1 (олеиновая), C22:1 (эруковая), C24:1 (нервоновая), C22:2 (докозацилиновая), C22:4 (докозатетраеновая), C22:5 (докозопентаеновая).

В рамках исследования керамидного профиля ПВЖТ, ЭЖТ и ПЖТ пациентов с ИБС идентифицировали широкий спектр керамидов. Все обнаруженные керамиды содержали сфингоидное основание с 18 углеродными атомами – сфингозин (d18:1). В исследованных образцах ЖТ были выявлены Cer с остатками

как насыщенных ЖК (Cer d18:1/14:0, Cer d18:1/15:0, Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/17:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/19:0, Cer d18:1/20:0, Cer d18:1/21:0, Cer d18:1/22:0, Cer d18:1/23:0, Cer d18:1/24:0, Cer d18:1/25:0, Cer d18:1/26:0), так и ненасыщенных ЖК (Cer d18:1/18:1, Cer d18:1/22:1, Cer d18:1/24:1, Cer d18:1/22:2, Cer d18:1/22:4, Cer d18:1/22:5).

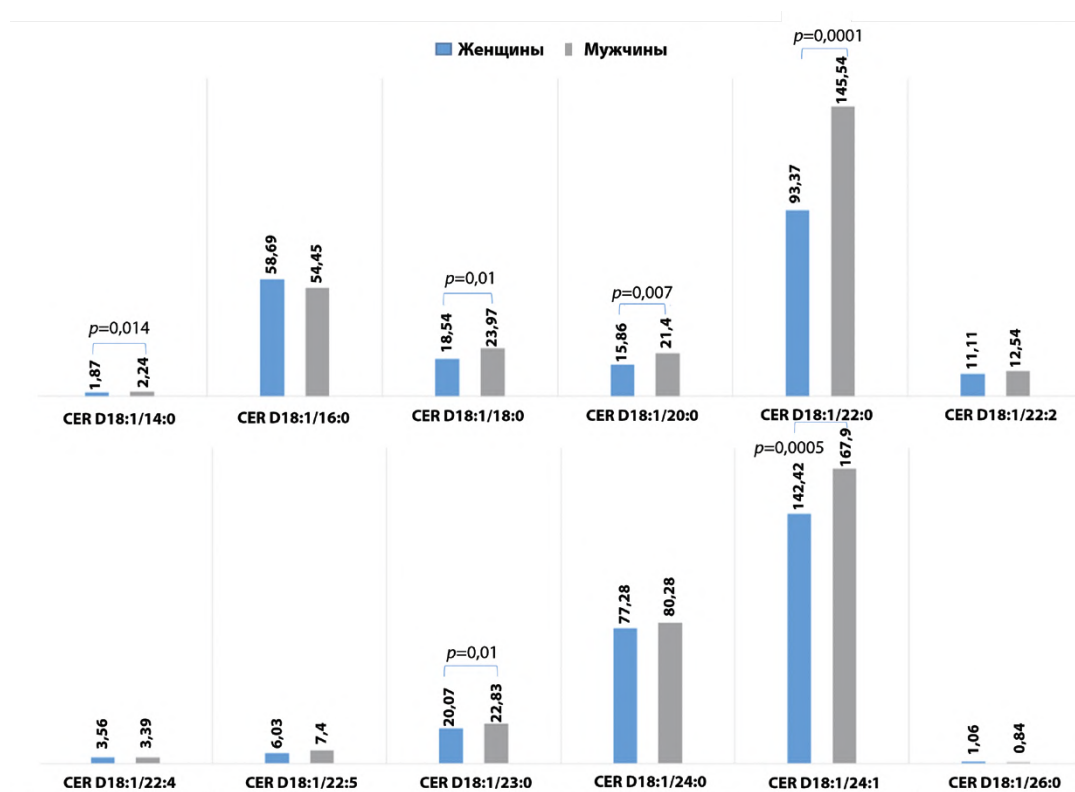
Принимая во внимание известные кардиоваскулярные эффекты различных Cer, провели разделение идентифицированных видов на группы, ассоциированные с кардионегативными (Cer d18:1/14:0, Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0, Cer d18:1/24:1) и кардиопротективными (Cer d18:1/23:0, Cer d18:1/24:0, Cer d18:1/25:0, Cer d18:1/26:0) свойствами [2].

Анализ концентраций Cer в образцах ЖТ с учетом половой принадлежности пациентов выявил статистически значимые различия в содержании отдельных видов Cer в ЖТ у мужчин, независимо от локализации. В частности, было установлено, что концентрации Cer d18:1/14:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0 и Cer d18:1/22:0, содержащих насыщенные ЖК и ассоциирующихся с кардионегативными эффектами, были существенно выше в ЖТ мужчин. Кроме того, наблюдалось повышение уровня Cer d18:1/24:1, содержащего мононенасыщенную ЖК и обладающего потенциальными патологическими эффектами на ССС, включая проатерогенное действие [2]. Примечательно, что одновременно с этим было отмечено увеличение концентрации Cer d18:1/23:0, обладающего кардиопротективными свойствами (рис. 1).

С учетом пола пациентов и локализации ЖТ выявлено, что ПВЖТ мужчин характеризовалась повышенными уровнями следующих Cer: 14:0 (в 1,7 раза, $p = 0,000017$), 16:0 (в 1,4 раза, $p = 0,0005$), 22:4 (в 1,4 раза, $p = 0,00002$) по сравнению с женщинами. В то же время, в ЭЖТ женщин наблюдалось увеличение концентрации Cer d18:1/17:2 (в 1,5 раза, $p = 0,006$); в ЭЖТ и ПВЖТ – повышение 18:0 (в 1,6 раза, $p = 0,0005$ и в 1,4 раза, $p = 0,045$ соответственно), 23:0 (в 1,2, $p = 0,045$ и 1,7 раза, $p = 0,0005$) по сравнению с мужчинами. В ЭЖТ и ПЖТ женщин концентрации следующих Cer были выше, чем в группе мужчин: 20:0 (в 1,2 раза, $p = 0,004$ и в 1,7 раза, $p = 0,045$ соответственно), 22:0 (в 1,8 раза, $p = 0,007$ и 1,5 раза, $p = 0,00001$ соответственно), 24:1 (1,7, $p = 0,006$ и в 1,5, $p = 0,00001$). В ПЖТ женщин выявлено повышение Cer d18:1/22:2 (в 1,6 раза, $p = 0,0005$), 22:4 (1,2 раза, $p = 0,046$), 22:5 (1,4 раза, $p = 0,000017$) относительно аналогичных показателей мужчин.

Затем пациенты с ИБС были разделены на 3 группы по возрасту (≤ 60 лет, 60–74 года и ≥ 75 лет). С учетом такого деления было обнаружено, что наибольшие уровни Cer с неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами наблюдались в ПВЖТ пациентов старше 75 лет: Cer d18:1/14:0, 16:0, 22:0 относительно пациентов младше 60 лет и 60–74 лет ($p < 0,005$).

Уровень Cer d18:1/14:0 в ЭЖТ лиц 60–74 лет был статистически значимо выше, чем в группе моложе 60 лет и имел тенденцию к увеличению по сравнению с группой старше 75 лет. Максимальные значения



Примечание: здесь и далее p – уровень значимости.

РИС. 1.

Концентрация церамидов в ЖТ пациентов с ИБС, нг/мл

FIG. 1.

Concentration of ceramides in adipose tissue of patients with CAD, ng/ml

Cer d18:1/18:0 в ЭЖТ и ПВЖТ выявлены в группе старше 75 лет. Cer d18:1/20:0 был выше в ЭЖТ у пациентов 60–74 лет, в ПВЖТ – в группе старше 75 лет. Уровни Cer d18:1/24:1 в ЖТ сердечной локализации пациентов 60–74 и старше 75 лет превышали аналогичные показатели пациентов моложе 60 лет (рис. 2).

Концентрация кардиопротективного Cer d18:1/23:0 в ПВЖТ лиц 60–74 и старше 75 лет была выше, чем в группе моложе 60 лет. Cer d18:1/24:0 в ЭЖТ и ПВЖТ групп 60–74 и старше 75 лет превышал показатели пациентов моложе 60 лет. Минимальные концентрации Cer d18:1/26:0 в ЭЖТ и ПВЖТ выявлены в группе 60–74 лет по сравнению с лицами старше 75 и младше 60 лет (рис. 3).

Максимальные уровни Cer (с неопределенным влиянием на ССС) Cer d18:1/15:0 выявлены в ПЖТ ($p = 0,018$) и ПВЖТ ($p = 0,024$) пациентов старше 75 лет; 18:1 – в ПЖТ лиц 60–74 лет по сравнению с группой старше 75 лет ($p = 0,031$); 19:0 – в ПЖТ лиц старше 75 лет ($p = 0,015$) и ПВЖТ лиц 60–74 лет ($p = 0,028$), в то время как концентрация Cer d18:1/17:0 в ЖТ статистически значимо не различалась в зависимости от возраста пациентов с ИБС ($p > 0,05$).

При расчёте соотношений Cer 16:0/24:0, Cer 18:0/24:0, Cer 18:1/24:0 и Cer 24:1/24:0 отношение Cer 16:0/24:0 было достоверно выше в ЭЖТ у лиц моложе 60 ($p = 0,023$) и 60–74 лет ($p = 0,011$), чем у лиц старше 75 лет, при этом различий между 1-й и 2-й группами не наблюдалось. Наибольшее отношение

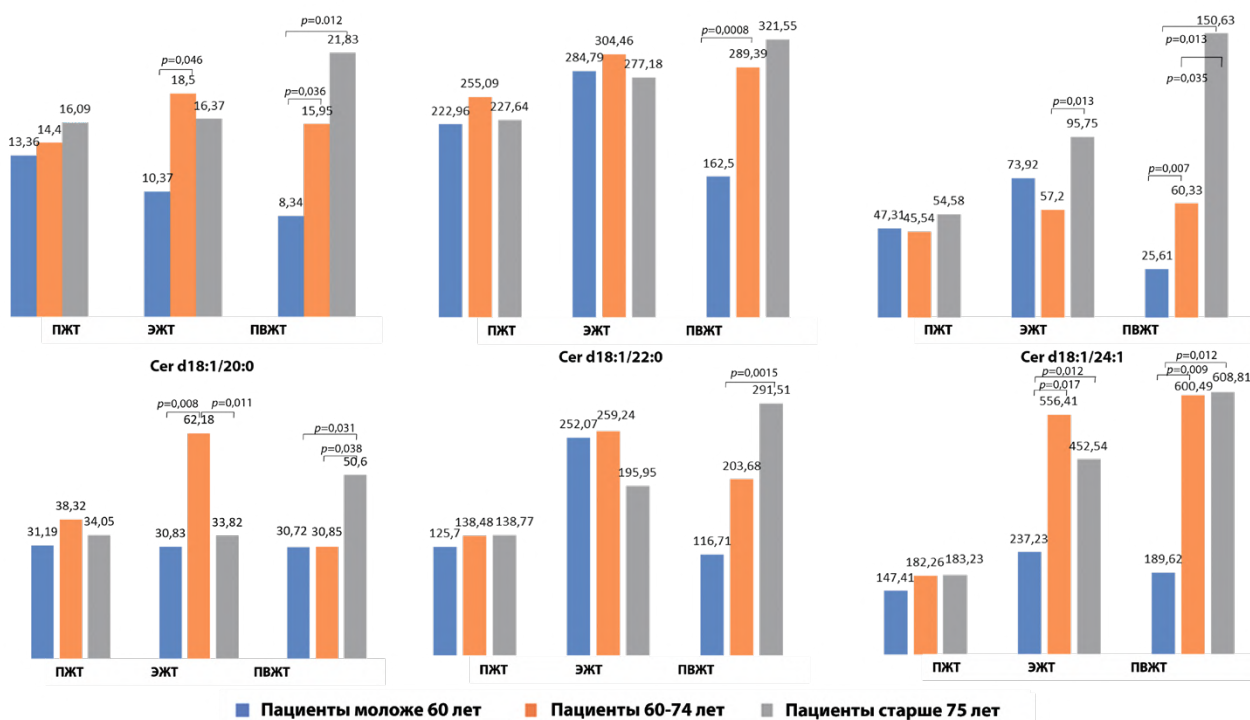
Cer 18:0/24:0 выявлено в ПЖТ ($p = 0,012$) и ПВЖТ пациентов старше 75 лет ($p = 0,017$) и в ЭЖТ пациентов младше 60 лет ($p = 0,039$); Cer 18:1/24:0 – в ЭЖТ лиц 60–74 лет ($p = 0,0004$) по сравнению с пациентами старше 75 лет; Cer 24:1/24:0 – в ЭЖТ ($p = 0,027$) и ПВЖТ ($p = 0,013$) группы 60–74 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что, независимо от локализации ЖТ, у мужчин с ИБС обнаруживалось закономерное увеличение Cer d18:1 с остатками насыщенных жирных кислот (C14:0, C18:0, C20:0, C22:0, C23:0) и мононенасыщенной жирной кислоты (C24:1). Полученные результаты согласуются с данными Blachnio-Zabielska A.U. et al., которые продемонстрировали, что у мужчин отмечено преимущественное накопление в ЖТ Cer (d18:1/18:0), Cer (d18:1/20:0) и Cer (d18:1/22:0). При этом общее содержание Cer (пг/адипоцит) также было выше у мужчин по сравнению с женщинами (34 % против 31 %) [6]. В то же время, в проведённом нами исследовании уровень Cer C24:1 оказался выше в ЖТ мужчин, что не согласуется с результатами вышеупомянутых авторов, которые показали, что концентрация данного Cer выше в ЖТ женщин. Предполагается, что данное расхождение обусловлено различиями в локализации ЖТ, используемой для анализа. В частности, Blachnio-Zabielska A.U. et al фокусировались

исключительно на ПЖТ, взятой латеральнее пупка с использованием игольной липосакции. Наше исследование включает в себя анализ висцеральных депо – ЭЖТ и ПВЖТ, что позволяет оценить их вклад в патогенез кардиометаболических заболеваний [7]. Учитывая, что у женщин отмечается увеличение поверхностной ПЖТ именно в области латеральнее

пупка [8], концентрация Cer C24:1 в их ПЖТ может быть занижена при анализе других депо. Установлено, что концентрация Cer (d18:1/16:0) в ЖТ женщин значительно превышает аналогичный показатель у мужчин, что подтверждает результаты Brusatori M. et al. [7], выявивших специфическое накопление этого Cer в висцеральной ЖТ женщин.



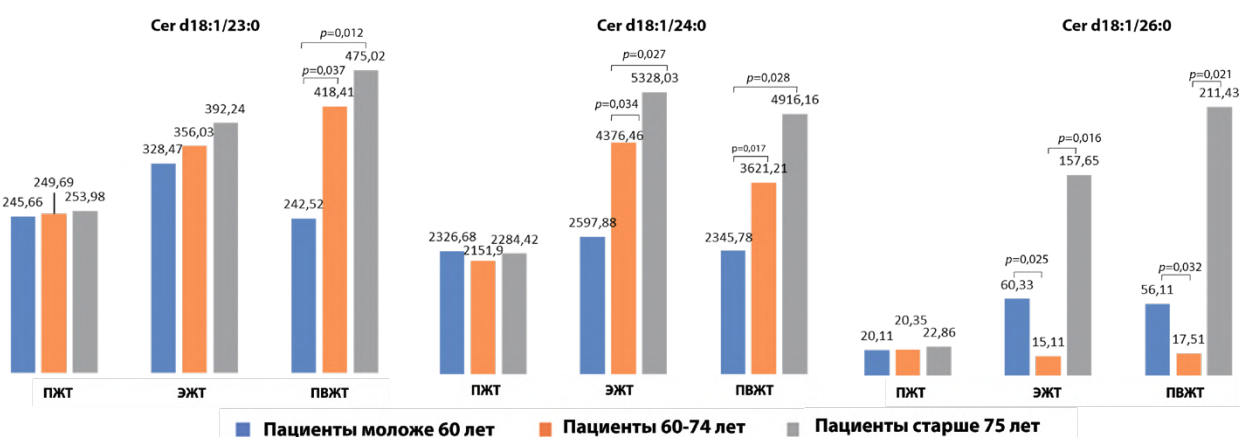
Примечания: ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, Cer – церамиды.

РИС. 2.

Концентрация церамидов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами в экстрактах липидов тканей локальных жировых депо пациентов с ИБС в зависимости от возраста, нг/мл

FIG. 2.

Concentration of ceramides with adverse cardiovascular effects in tissue lipid extracts of local fat depots of patients with CAD depending on age, ng/ml



Примечания: ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, Cer – церамиды.

РИС. 3.

Концентрация церамидов с кардиопротективными свойствами в экстрактах липидов тканей локальных жировых депо пациентов с ИБС в зависимости от возраста, нг/мл

FIG. 3.

Concentration of ceramides with cardioprotective properties in lipid extracts of tissues of local fat depots of patients with CAD depending on age, ng/ml

В проведенном нами исследовании ПВЖТ мужчин характеризовалась повышенными уровнями Cer: 14:0, 16:0, 22:4 по сравнению с женщинами. В то же время, в ЭЖТ женщин наблюдалось увеличение концентрации Cer d18:1/17:2; в ЭЖТ и ПВЖТ – повышение 18:0, 23:0 по сравнению с мужчинами. В ЭЖТ и ПЖТ женщин концентрации, следующих Cer, были выше, чем в группе мужчин: 20:0, 22:0, 24:1. В ПЖТ женщин выявлено повышение Cer d18:1/22:2, 22:4, 22:5 относительно аналогичных показателей мужчин.

Выявленные различия в керамидном профиле ЖТ могут быть обусловлены различиями в диете у мужчин и женщин. Известно, что мужчины в среднем потребляют больше насыщенных жиров, что стимулирует активность керамидсинтаз (CERS) – ферментов, катализирующих синтез керамидов [9]. Следствием этого является увеличение концентрации керамидов, содержащих насыщенные ЖК, таких как C16:0 и C18:0, в ЖТ. Таким образом, повышенное потребление насыщенных жиров может способствовать накоплению кардионегативных керамидов с насыщенными ЖК в ЖТ мужчин, и, как следствие, развитию метаболической дисфункции [10].

Важно также учитывать влияние половых гормонов, которые могут модулировать синтез и распад Cer. Так, андрогены, в том числе тестостерон, способны ингибировать ферменты синтеза Cer, например, CERS6. У млекопитающих идентифицировано шесть различных CERS (CERS1-6), каждый из которых обладает определенной специфичностью к ЖК. CERS6 преимущественно участвует в синтезе Cer с пальмитиновой и стеариновой ЖК, ассоциированных с патологическим влиянием на CCC [11]. Ингибирование фермента CERS6 тестостероном, наблюдаемое в экспериментах на мышах, объясняет более низкие уровни Cer C16:0 и C18:0 в печени самцов по сравнению с самками [12]. Однако имеются данные, указывающие на то, что сфинголипиды и их метаболиты могут модулировать секрецию стероидных гормонов, регулируя не только их секрецию, но и гомеостаз [13]. Это создает петлю обратной связи, где изменения в керамидном профиле могут влиять на гормональный фон, который, в свою очередь, влияет на синтез Cer. Поэтому способность половых гормонов оказывать влияние на ферменты синтеза Cer в ЖТ людей требует дальнейшего изучения. Выявленные половые различия в керамидном профиле ЖТ у пациентов с ИБС могут иметь прогностическое значение, учитывая, что повышенные концентрации отдельных керамидов, особенно содержащих насыщенные жирные кислоты, ассоциированы с увеличением сердечно-сосудистого риска [14].

Ранее проведенные исследования убедительно продемонстрировали взаимосвязь циркулирующих в кровотоке длинноцепочечных Cer с возрастом [15]. Также показано, что возраст тесно ассоциирован с распространенностью ИБС [16]. Несмотря на установленную связь между уровнем длинноцепочечных Cer в крови и возрастом [17], данные о содержании Cer в ЖТ, особенно в области сердца и сосудов, и его возрастных изменениях крайне ограничены.

В проведенном исследовании нами выявлен широкий спектр Cer в ЖТ, содержащих как насыщенные, так и ненасыщенные ацильные цепи. Полученные данные свидетельствуют, что ЖТ, особенно ЭЖТ и ПВЖТ, локализованные в непосредственной близости от очага атеросклеротического поражения, являются источником Cer, обладающих как благоприятными, так и неблагоприятным влиянием [18].

Определены особенности содержания Cer в ЖТ различной локализации в зависимости от возраста у пациентов с ИБС. Наибольшие уровни Cer d18:1/14:0, 16:0, 18:0, 22:0 с неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами наблюдались в ЭЖТ лиц 60–74 лет и ПВЖТ пациентов старше 75 лет. Минимальные концентрации кардиопротективного Cer d18:1/26:0 в ЖТ сердечной локализации были в группе 60–74 лет, что является неблагоприятным признаком для лиц этого возраста. Вероятно, ЖТ сердечной локализации подвергается более глубокому ремоделированию при старении.

Bonzón-Kulichenko E. et al. [19] показали повышение уровней Cer 18:0, 20:0, 22:0 и 24:1 в бурой жировой ткани (БЖТ) и уровней Cer 18:1, 20:0 в белой жировой ткани (БЖТ) 15-месячных самцов по сравнению с 2-месячными самцами крыс. При этом, у 24-месячных самцов крыс было обнаружено увеличение уровней Cer 16:0, 20:0 в белой ЖТ, в то время как уровень Cer 24:1 был снижен по сравнению с 3-месячными животными [20]. Полученные данные позволяют предположить, что возраст-ассоциированные изменения в керамидном профиле ЖТ могут различаться в зависимости от типа ЖТ и длины ацильной цепи Cer.

Помимо длины ацильной цепи необходимо учитывать наличие двойных связей в остатках ЖК, входящих в состав Cer. Ненасыщенные ЖК, входящие в состав Cer, более подвержены окислению, что может приводить к образованию активных форм кислорода (АФК) и усилению окислительного стресса. В частности, у пациентов с ИБС старшего возраста наблюдалось увеличение уровней Cer с двойными связями [20], что согласуется с данными о различном влиянии насыщенных и ненасыщенных Cer на CCC: например, Cer 24:0 обладает защитными эффектами, в отличие от Cer 24:1 [21]. Данные различия могут быть обусловлены дисрегуляцией метаболизма Cer при ССЗ.

Затем нами было рассчитано соотношение кардионегативных и кардиопротективных Cer в ЖТ для каждой из возрастных групп пациентов с ИБС. Наибольшие значения соотношений Cer ЭЖТ были отмечены у пациентов с ИБС в возрасте 60–74 лет, что может указывать на повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности от этих заболеваний в данной возрастной группе. Это согласуется с данными Akawi N et al [22] которые показали, что повышенный уровень Cer d18:1/16:0 в ЭЖТ ассоциирован с увеличением риска развития сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста. Вероятно, возраст-ассоциированное изменение фенотипа ЭЖТ, характеризующееся усилением секреции провоспалительных

адипокинов, способствует развитию кардиомиопатии и фиброза миокарда [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены значимые половые и возрастные различия в керамидном профиле ЖТ у пациентов с ИБС. Полученные данные свидетельствуют о возрастной модуляции синтеза Cer, при этом особенности керамидного профиля в зависимости от пола указывают на возможное влияние гормональных факторов на данный процесс. Учет половой принадлежности важен при анализе керамидного профиля ЖТ и его влияния на сердечно-сосудистый риск. С возрастом ЖТ сердечной и сосудистой локализации подвергается глубокому ремоделированию. Наблюдаемое возрастное смещение липидного баланса, выражающееся в увеличении соотношения кардионегативных и кардиопротективных керамидов в ЭЖТ (у пациентов 60–74 лет) и в ПВЖТ (у пациентов старше 75 лет), формирует гипотезу о потенциальном повышении сердечно-сосудистого риска в данных возрастных подгруппах. Модуляция керамидного профиля ЭЖТ и ПВЖТ в данных возрастных группах представляет собой перспективную терапевтическую стратегию для снижения сердечно-сосудистых рисков, что требует дальнейшего проспективного изучения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «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».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Noothi SK, Ahmed MR, Agrawal DK. Residual risks and evolving atherosclerotic plaques. *Mol Cell Biochem.* 2023; 478(12): 2629-2643. doi: 10.1007/s11010-023-04689-0
2. St Sauver JL, LeBrasseur NK, Rocca WA, Olson JE, Bielinski SJ, Sohn S, et al. Cohort study examining associations between ceramide levels and risk of multimorbidity among persons participating in the Mayo Clinic Biobank. *BMJ Open.* 2023; 13(4): e069375. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069375
3. Poss AM, Summers SA. Too much of a good thing? An evolutionary theory to explain the role of ceramides in nafld. *Front Endocrinol.* 2020; 11: 505. doi: 10.3389/fendo.2020.00505

4. Брель Н.К., Груздева О.В., Коков А.Н., Масенко В.Л., Белик Е.В., Дылева Ю.А., и др. Взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022; 11(3): 51-63. [Brel NK, Gruzdeva OV, Kokov AN, Masenko VL, et al. Relationship of coronary calcinosis and local fat deposits in patients with coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022; 11(3): 51-63 (In Russ.).] doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-51-63
5. Белик Е.В., Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Поддубняк А.О., Сотников А.В., Горбатовская Е.Е., и др. Влияние курения на керамидный профиль жировой ткани пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29(11): 107-113. [Belik EV, Dyleva YA, Uchasova EG, Poddubnyak AO, Sotnikov AV, Gorbatsovskaya EE, et al. Effect of smoking on the ceramide profile of adipose tissue in patients with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2024; 29(11): 107-113. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2024-5998
6. Blachnio-Zabielska AU, Koutsari Ch, Tchkonja T, Jensen MD. Sphingolipid content in human adipose tissue: relationship with adiponectin and insulin resistance. *Obesity.* 2012; 20(12): 2341-7. doi: 10.1038/oby.2012.126
7. Brusatori M, Wood MH, Tucker SC, Maddipati KR, Koya K, Auner GW, et al. Ceramide changes in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue among diabetic and nondiabetic patients. *J Diabetes.* 2022; 14(4): 271-281. doi: 10.1111/1753-0407.13262
8. Gavin KM, Bessesen DH. Sex Differences in Adipose Tissue Function. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020; 49(2): 215-228. doi: 10.1016/j.ecl.2020.02.008
9. Li WH. Targeting Ceramides and Adiponectin Receptors in the Islet of Langerhans for Treating Diabetes. *Molecules.* 2022; 27(18): 6117. doi: 10.3390/molecules27186117
10. Nicholson RJ, Norris MK, Poss AM, Holland WL, Summers SA. The Lard Works in Mysterious Ways: Ceramides in Nutrition-Linked Chronic Disease. *Annual review of nutrition.* 2022; 42: 115-144. doi: 10.1146/annurev-nutr-062220-112920
11. Коков А.Н., Брель Н.К., Масенко В.Л., Груздева О.В., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., и др. Количественная оценка висцерального жирового депо у больных ишемической болезнью сердца с использованием современных томографических методик. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017; 6(3): 113-119. [Kokov AN, Brel NK, Masenko VL, Gruzdeva OV, Karetnikova VN, Kashtalap VV, et al. Quantitative assessment of visceral adipose depot in patients with ischemic heart disease by using of modern tomographic methods. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017; 6(3): 113-119. (In Russ.).] doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-113-119
12. Meroni SB, Pellizzari EH, Cánepa DF, Cigorraga SB. Possible involvement of ceramide in the regulation of rat Leydig cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2000; 75(4-5): 307-13. doi: 10.1016/s0960-0760(00)00188-6
13. Wang D, Tang Y, Wang Z. Role of sphingolipid metabolites in the homeostasis of steroid hormones

and the maintenance of testicular functions. *Front Endocrinol.* 2023; 14: 1170023. doi: 10.3389/fendo.2023.1170023

14. Fretts AM, Jensen PN, Hoofnagle AN, McKnight B, Sitlani CM, Siscovick DS, et al. Circulating Ceramides and Sphingomyelins and Risk of Mortality: The Cardiovascular Health Study. *Clin. Chem.* 2021; 67: 1650-1659. doi:10.1093/clinchem/hvab182

15. Kim KI. Risk Stratification of Cardiovascular Disease according to Age Groups in New Prevention Guidelines: A Review. *J Lipid Atheroscler.* 2023; 12(2): 96-105. doi: 10.12997/jla.2023.12.2.96

16. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019; 6(2): 19. doi: 10.3390/jcdd6020019

17. Ho QWC, Zheng X, Ali Y. Ceramide Acyl Chain Length and Its Relevance to Intracellular Lipid Regulation. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(17): 9697. doi: 10.3390/ijms23179697

18. Gruzdeva O, Dyleva Y, Belik E, Uchasova E, Ponasenko A, Ivanov S, et al. Expression of Ceramide-Metabolizing Enzymes in the Heart Adipose Tissue of Cardiovascular Disease Patients. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 9494. doi: 10.3390/ijms24119494

19. Bonzón-Kulichenko E, Moltó E, Pintado C, Fernández A, Arribas C, Schwudke D, et al. Changes in Visceral Ad-

ipose Tissue Plasma Membrane Lipid Composition in Old Rats Are Associated with Adipocyte Hypertrophy with Aging. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci.* 2018; 73(9): 1139-1146. doi: 10.1093/gerona/gly081

20. Pamplona R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity. *Biochim Biophys Acta.* 2008; 1777(10): 1249-1262. doi: 10.1016/j.bbabi.2008.07.003

21. Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, Hilvo M, Vihervaara T, Kauhanen D, et al. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur Heart J.* 2016; 37(25): 1967-1976. doi: 10.1093/eurheartj/ehw148

22. Akawi N, Checa A, Antonopoulos AS, Akoumianakis I, Daskalaki E, Kotanidis CP, et al. Fat-Secreted Ceramides Regulate Vascular Redox State and Influence Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(20): 2494-2513. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.314

23. Obas V, Vasan RS. The aging heart. *Clin Sci (Lond).* 2018; 132(13): 1367-1382. doi: 10.1042/CS20171156

Сведения об авторах

Долматова Софья Евгеньевна – лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; ассистент кафедры медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: soniad_30_09@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2997-4497>

Дылева Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: dyleva87@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0500-2449>

Сотников Антон Валерьевич – заведующий отделением кардиохирургии №1 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: antonsave@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1828-5652>

Нишонов Аслидин Бахтиярович – врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии №1, лаборант-исследователь лаборатории рентгеноваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: aslidin_nishonov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9732-8218>

Фанаскова Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующая кабинетом трансфузионной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: fanaev@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2705-3252>

Груздева Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; заведующая кафедрой медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>

Information about the authors

Sofia E. Dolmatova – laboratory research assistant at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; assistant of the Department of Medical Biochemistry, Kemerovo State Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: soniad_30_09@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2997-4497>

Julia A. Dyleva – Cand. Sc. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: dyleva87@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

Evgeniya E. Gorbatovskaya – Cand. Sc. (Med.), junior researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; senior lecturer of the Department of Medical Biochemistry, Kemerovo State Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0500-2449>

Anton V. Sotnikov – head of the Department of Cardiac Surgery No. 1, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: antonsave@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1828-5652>

Aslidin B. Nishonov – cardiovascular surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 1; laboratory assistant at the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: aslidin_nishonov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9732-8218>

Elena V. Fanaskova – Cand. Sc. (Med.), head of the Transfusion Therapy Office, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: fanaev@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2705-3252>

Olga V. Gruzdeva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, head of the Laboratory of Homeostasis Research at the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; head of the Department of Medical Biochemistry, Kemerovo State Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАГНИТОКОНТРАСТНЫХ СВОЙСТВ ГАДОЛИНИЙСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МРТ-ДИАГНОСТИКИ

Соседова Л.М.¹,
Вокина В.А.¹,
Новиков М.А.¹,
Титов Е.А.¹,
Панкова А.А.¹,
Конькова Т.В.²,
Сухов Б.Г.²

¹ ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований»
(665827, Иркутская область, г. Ангарск,
микрорайон 12а, д. 3, Россия)

² ФГБУН «Институт химической
кинетики и горения им. В.В. Воеводского»
СО РАН (630090, г. Новосибирск,
ул. Институтская, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Соседова Лариса Михайловна
e-mail: sosedlar@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Ограничения применения гадолинийсодержащих рентгеноконтрастных веществ, обусловленные развитием острых и отдаленных осложнений, стимулируют поиск новых, более безопасных и эффективных форм на основе наночастиц гадолиния.

Цель работы. Сравнительная оценка магнитоконтрастных свойств нанокompозита гадолиния и содержащего гадолиний диагностического препарата.

Методы. Динамика органного накопления и визуальной МРТ-картины изучены на 5-ти здоровых белых крысах-самках линии Wistar на аппарате Siemens Avanto с магнитным полем 1,5 Тл. Для проведения МРТ анестезированных животных укладывали в вентральном положении в катушку, предназначенную для головы, проводили предварительное исследование на МРТ-томографе, затем в латеральную хвостовую вену или в брюшную полость с помощью катетера вводили раствор нанокompозита гадолиния или препарата сравнения (Омнискан®) в эквивалентных по гадолинию дозах и проводили повторное МРТ-исследование, делая снимки через каждые 2–3 минуты. Центром области исследования были брюшная полость и забрюшинное пространство с захватом в поле зрения грудной клетки.

Результаты. Выполненный сравнительный анализ показал, что наночастицы гадолиния, стабилизированные арабиногалактаном, обладают магнитоконтрастными свойствами, доказательством чему явилось усиление T1-взвешенного изображения в паренхиме печени при внутривенном введении и брюшной полости при внутрибрюшинном введении. Магнитоконтрастное изображение почек, мочевого пузыря при введении препарата Омнискан® выше, чем при введении нанокompозита гадолиния. Однако максимальная величина коэффициента контрастирования нанокompозита гадолиния в паренхиме печени возрастала по сравнению с исходным состоянием на 20 %, при введении Омнискана® наблюдалось усиление интенсивности T1-взвешенного изображения паренхимы печени на 13 %.

Заключение. Использование нанокompозита гадолиния является перспективным для МРТ-диагностики. На данном этапе пока преждевременно говорить о возможностях применения исследуемого нанокompозита гадолиния в клинической практике, требуется более детальное рассмотрение его влияния на процессы релаксации как в нормальных, так и в патологически измененных тканях.

Ключевые слова: гадолиний, нанокompозит, наночастицы, магнитоконтрастные свойства, белые крысы

Статья поступила: 29.01.2026
Статья принята: 25.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Соседова Л.М., Вокина В.А., Новиков М.А., Титов Е.А., Панкова А.А., Конькова Т.В., Сухов Б.Г. Сравнительная характеристика магнитоконтрастных свойств гадолинийсодержащих препаратов для МРТ-диагностики. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 37-46. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.5

COMPARATIVE EVALUATION OF THE MAGNETIC RESONANCE CONTRAST PROPERTIES OF GADOLINIUM-BASED CONTRAST AGENTS

Sosedova L.M.¹,
Vokina V.A.¹,
Novikov M.A.¹,
Titov E.A.¹,
Pankova A.A.¹,
Konkova T.V.²,
Sukhov B.G.²

¹ East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (12a Microdistrict, 3, Irkutsk Region, Angarsk 665827, Russian Federation)

² Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion, SB of the RAS, (630090, Russia, Novosibirsk, Institutskaya Street, 3)

Corresponding author:
Larisa M. Sosedova
e-mail: sosedlar@mail.ru

ABSTRACT

Background. Restrictions on the use of gadolinium-containing radiocontrast agents due to the risk of acute and long-term complications drive the search for new, safer, and more effective gadolinium-based nanoparticle formulations.

Aim. Comparative assessment of the magnetocontrast properties of a gadolinium nanocomposite and a gadolinium-based contrast agent.

Methods. The dynamics of organ accumulation and visual MRI patterns were studied in 5 healthy female Wistar rats using a Siemens Avanto device with a magnetic field of 1.5 T. Anesthetized animals were placed in a ventral position within the head coil, after which a preliminary MRI scan was performed. A gadolinium nanocomposite solution and a reference agent (Omniscan®) were injected at equivalent gadolinium doses into the lateral tail vein or into the abdominal cavity, followed by repeat MRI scans with image acquisition every 2–3 minutes. The primary imaging areas were the abdominal cavity and retroperitoneal space, including the thoracic cavity.

Results. Comparative analysis showed that gadolinium nanoparticles stabilized with arabinogalactan exhibit magnetocontrast properties, as evidenced by T1-weighted image enhancement of the liver parenchyma after intravenous administration and of the abdominal cavity after intraperitoneal administration. The magnetocontrast image of the kidneys and bladder was higher after Omniscan® administration than after gadolinium nanocomposite administration. However, the maximum contrast coefficient of the gadolinium nanocomposite in the liver parenchyma increased by 20 % compared to baseline. Omniscan® administration resulted in a 13 % increase in T1-weighted image intensity of the liver parenchyma.

Keywords: gadolinium, nanocomposite, nanoparticles, magnetocontrast properties, white rats

Received: 29.01.2026
Accepted: 25.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Sosedova L.M., Vokina V.A., Novikov M.A., Titov E.A., Pankova A.A., Konkova T.V., Sukhov B.G. Comparative evaluation of the magnetic resonance contrast properties of gadolinium-based contrast agents. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 37-46. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.5

В клинической практике накоплен значительный материал по развитию острых и отдаленных эффектов применения гадолинийсодержащих препаратов при МРТ-диагностике. Наиболее грозным из которых является развитие нефрогенного системного фиброза (НСФ). Выявлено, что свободный гадолиний Gd^{3+} высокотоксичен для тканей и после введения накапливается в печени, головном мозге и костях [1–4]. При этом клинические проявления такого депонирования могут быть видны не сразу и не во всех случаях. Учитывая, что ионный радиус Gd^{3+} почти такой же, как у Ca^{2+} , гадолиний действует как неорганический блокатор потенциалзависимых кальциевых каналов, подавляя физиологические процессы, зависящие от входящего тока Ca^{2+} (в частности, сокращение гладких, поперечнополосатых мышц и миокарда), и активность некоторых ферментов (в частности, ряда дегидрогеназ и киназ) [5–7]. Кроме того, кальций-чувствительные рецепторы гепатоцитов, клеток почек, фибробластов и некоторых других могут активироваться гадолинием. Наиболее выраженные острые токсические эффекты свободного гадолиния наблюдаются в печени, в которой он вызывает некроз гепатоцитов [8]. Большая часть гадолиния выделяется с почками, однако следы вещества могут сохраняться в организме на протяжении длительного времени. Риск задержки гадолиния повышен у беременных женщин, детей и пациентов с нарушениями выделительной функции почек. Среди факторов риска развития побочных эффектов, связанных с контрастным средством, основным является доза вводимого контрастного вещества. При МРТ-диагностике допускается введение до 2–3 доз (0,2–0,3 ммоль/кг массы тела) гадолиамидов. Хотя НСФ может развиваться и после введения 1 дозы, риск этого заболевания повышается при однократном применении более высокой дозы, а также после повторных инъекций [9]. Поскольку анамнестические данные о применявшихся контрастных средствах и дозах часто бывают недоступны, сведения о возможном кумулятивном эффекте повторного применения контрастных средств очень ограничены. Важное значение для развития побочных эффектов также имеет стабильность хелатного комплекса препаратов гадолиния. Наибольшая осторожность необходима при использовании препаратов с низкой стабильностью (Омнискана® или Оптимарка®), к которым относятся неионные линейные вещества. После введения последних, всегда высока вероятность депонирования гадолиния в организме пациента. При этом, по мнению врачей, польза от исследований продолжает превышать риски.

С учетом вышесказанного, в последние годы всё больше внимания уделяется дизайну безопасных наночастиц гадолиния с особым акцентом на отсутствие токсичности препаратов и минимизацию погрешностей в получаемых изображениях. В последние годы для магнитоконтрастирования ведется разработка наночастиц на базе церия и гадолиния, ортоферрита гадолиния. Создание контрастных веществ в наноформе позволяет существенно повысить точность

диагностики и, главное, уменьшить риск нежелательных последствий для пациентов. Наночастицы предлагают ряд преимуществ: повышенная релактивность, возможность направленной доставки, [10, 11], способность быстрее выводиться из организма, и, что важно, принципиально иной путь выведения, часто не связанный с почечной фильтрацией. Существует второй путь выведения Gd^{3+} – через печень, наличие которого значительно снижает риск развития нежелательных процессов, связанных с накоплением гадолиния. В целом наночастицы гадолиния могут стать основой для МРТ-контрастных агентов нового поколения, делая диагностику более информативной и безопасной.

Принципиально важным, кроме отсутствия токсичности и высоких магнитоконтрастных свойств, является и повышение биодоступности наночастиц гадолиния. Для эффективной доставки наночастиц в структуры организма используется арабиногалактан – природный полисахарид, который получают из лиственницы сибирской. В наших исследованиях впервые использован инновационный нанокомпозит, состоящий из наночастиц гадолиния, инкапсулированных в матрицу из природного полимера арабиногалактана, которая позволяет создавать стабильные растворы, пригодные для использования в биологических средах. Свойства арабиногалактана (водорастворимость, наличие функциональных групп для модификации, низкая иммуногенность) делают его идеальной основой для создания наноконъюгатов с ионами Gd^{3+} [12, 13]. Применение для магнитоконтрастной диагностики наночастиц гадолиния, инкапсулированных в матрицу арабиногалактана, по нашему мнению, позволит снизить вводимую дозу контрастного агента при сохранении эффективности, что значительно снизит токсическую нагрузку на организм.

Целью наших исследований явилась сравнительная оценка в эксперименте на белых крысах магнитоконтрастных свойств нанокомпозита гадолиния и содержащего гадолиний диагностического препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования при МРТ использовали препарат, содержащий наночастицы гадолиния, стабилизированные арабиногалактаном (Gd-АГ), полученный на базе Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН. Арабиногалактан — это природный наностабилизирующий полисахарид, представляющий собой водорастворимый белый или кремовый порошок, без вкуса и запаха, состоящий из двух моносахаридов: галактозы и арабинозы. Нанокомпозит состоит из хелатных комплексов биофлавоноидов и наночастиц гадолиния Gd^{3+} , инкапсулированных в водорастворимые макромолекулы арабиногалактана. Сканирующим микроскопом ТМ 3000 (Хитаки, Япония), с приставкой рентгеновского энергодисперсионного микроанализа было определено содержание гадолиния (4,8 %). Электронная

микроскопия для определения распределения частиц по размерам осуществлялась на просвечивающем электронном микроскопе Leo 906 E (Zeiss, Германия), размеры металлокомплексных наночастиц составляли 1–72 нм, средний размер 12–15 нм. Форма наночастиц и макромолекулы нанокомпозита – сферическая. В качестве препарата сравнения при проведении МРТ-исследований использовали коммерческий препарат Гадодиамид (торговое название – Омнискан[™]), – парамагнитное контрастное средство на основе мономолекулярного хелатного комплекса гадолиния, используемое для проведения МРТ, 0,5 ммоль/мл, раствор для внутривенного введения. Действующее вещество: гадодиамид. Содержание гадодиамида – 0,5 ммоль (287 мг)/мл раствора. Гадодиамид является положительным контрастным веществом для МРТ и клинически безопасным комплексом гадолиния-хелата, который вводится в виде парентерального раствора гадолиния. Гадодиамид — это хелатное соединение, содержащее неионогенную пентетовую кислоту и гадолиний, его химическая формула – [5,8-бис(карбоксиметил)-11-[2-(метиламино)-2-оксоэтил]-3-оксо-2,5,8,11-тетраазатридекан-13-оато(3 -)] гадолиний (C₁₆H₂₆GdN₅O₈).

Исследование магнитно-резонансных контрастных свойств нанокомпозита гадолиния и препарата сравнения (Омнискан[®]) при внутривенном введении белым крысам проводили на базе кабинета МРТ Ветеринарной клиники «Бэст» (г. Новосибирск) на аппарате Siemens Avanto (SIEMENS, Германия) с магнитным полем 1,5 Тл. Использовался протокол T1ВИ с подавлением сигнала от жира T1vibe_fs: TR (время повторения импульса) – 5,5 мс; TE = 2,7 мс, поле обзора (FOV) = 160, толщина среза – 2,5 мм. Запись вели в матрицу 256x256.

На первом этапе был проведен пилотный эксперимент, в котором была исследована интенсивность T1-взвешенного изображения фантомов, содержащих раствор нанокомпозита гадолиния и препарата сравнения (Омнискан[®]) в эквивалентных концентрациях (по гадолинию). Раствор нанокомпозита гадолиния был приготовлен из расчета количества гадолиния, содержащегося в терапевтической дозе препарата Омнискан[®] (0,1 ммоль/кг), и использовался как для фантомных исследований, так и для экспериментов *in vivo*. В одинаковом объеме (1,5 мл физиологического раствора) приготовленных растворов содержалось 5,5 мг/мл гадолиния в ионной форме и наноформе. Контрольная пробирка содержала только 1,5 мл физиологического раствора.

На втором этапе оценивали способность нанокомпозита гадолиния влиять на интенсивность и качество МРТ-изображения при введении гадолинийсодержащих препаратов здоровым белым крысам-самкам. Для оценки эффективности контрастирующих свойств нанокомпозита гадолиния выполнен МРТ-мониторинг у 5-ти белых крыс до и после введения растворов Gd-(внутривенно $n = 2$, внутрибрюшинно $n = 1$) и препарата Омнискан[®] (внутривенно $n = 2$).

Процедура анестезии крыс при проведении МРТ проводилась посредством инъекций кетамина доступом через периферический катетер 29G по следующей схеме: начальная анестезирующая доза 100 мг/кг кетамина для индукции анестезии, а затем две последующие инъекции по 50 мг/кг. Анестезированных животных помещали на согревающую подушку с обратной связью при температуре 37 °С для поддержания температуры тела. Анестезия считалась адекватной, когда животные теряли рефлекс выпрямления и не реагировали на щипок за хвост. Следующая дозировка (50 мг/мл) вводилась, когда животные восстанавливали реакцию на стимулы давления в хвосте. Среднее время анестезии составляло 2,5 часа. Анестезированным животным внутривенно вводили следующие дозы исследуемых препаратов: Омнискан[®] – 0,2 мл/кг (0,025 ммоль/кг эквивалентно 14,3 мг/кг гадолиния); нанокомпозит гадолиния – 0,346 мг/кг в 1,5 мл физиологического раствора (эквивалентно 3,5–4,13 мг гадолиния в зависимости от массы). Для проведения МРТ животных укладывали в вентральном положении в катушку, предназначенную для головы, проводили предварительное исследование на МРТ-томографе, затем в латеральную хвостовую вену с помощью катетера вводили раствор нанокомпозита гадолиния или препарата сравнения и проводили повторное МРТ-исследование, делая снимки через каждые 2–3 минуты.

Центром области исследования были брюшная полость и забрюшинное пространство с захватом в поле зрения грудной клетки. При обработке результатов исследований с помощью средств выделения зон интереса на изображениях T1-взвешенных МРТ у белых крыс выделялись области мышц, сердца, мочевого пузыря, корковых и мозговых отделов почек, печеночной паренхимы.

Оценку контрастирующего эффекта нанокомпозита и препарата сравнения осуществляли по величине коэффициента контрастирования (КК), который рассчитывали, как отношение среднего значения интенсивности для пяти измерений внутреннего органа (паренхима печени, миокард, корковое вещество почки, мозговое вещество почки, мочевой пузырь) крыс к среднему значению интенсивности для пяти измерений в области мышц нижней конечности экспериментального животного.

Обработку изображений проводили с использованием программного комплекса «Vidar Dicom Viewer» (версия 3.4.2)¹.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. (StatSoft). Для определения вида распределения использовали W-критерий Шапиро – Уилка. Для сравнения групп (до и после введения контрастирующего препарата) применяли *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Нулевые гипотезы об отсутствии различий между группами отвергали при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

¹ <https://povidar.ru/posts/2025/03/31/vidar-dicom-viewer-3-4-2.html>

Экспериментальные исследования проводились на базе вивария ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» с использованием белых половозрелых крыс линии Вистар массой 180–230 г. Животные содержались в специальном помещении с 12-часовым светлым/тёмным циклом, регулируемой температурой ($22 \pm 3^\circ\text{C}$) и влажностью 60 %, со свободным доступом к чистой водопроводной воде и пище, включающей в себя все необходимые витамины и микроэлементы. Виварий ФГБНУ ВСИМЭИ, имеет Заключение ОГБУ «Ангарская станция по борьбе с болезнями животных» от 21.04.2023 г. об удовлетворительных ветеринарно-санитарных условиях для содержания, реализации и проведения экспериментальных работ, а также выработки безопасных в ветеринарно-санитарном отношении лабораторных животных. Работа выполнена с соблюдением правил гуманного отношения к животным в соответствии с Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (редакция-октябрь 2008 г.), Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.), а также «Правил лабораторной практики» (приказ Минздравсоцразвития от 23.08.2010 г. № 708н). При планировании исследования получено заключение локального этического комитета ФГБНУ ВСИМЭИ, подтверждающее соблюдение этических норм при обращении с животными (протокол № 5 от 27.11.2024 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование интенсивности T1-взвешенного изображения фантомов, содержащих раствор нанокм-позита гадолиния и препарата сравнения (Омнискан®) в эквивалентных концентрациях (по гадолинию) показало, что оба препарата значительно контрастируют T1-взвешенное изображение при концентрации. В одинаковом объеме (1,5 мл физиологического раствора) приготовленных растворов содержалось 5,5 мг/мл гадолиния в ионной форме и наноформе. Контрольная пробирка содержала только 1,5 мл физиологического раствора. Показано, что параметры МР-релаксации Омнискана® и Gd-АГ в водных растворах составляли 507 ± 40 усл.ед и 356 ± 27 усл.ед соответственно, что превышает сигнал от физиологического раствора в 7–8 раз (рис. 1).

Таким образом, результаты фантомного исследования показали, что нанокм-позит гадолиния демонстрирует визуализационные свойства потенциального диагностического магнито-контрастного вещества.

На рисунках 2 и 3 представлены T1-взвешенные изображения белой крысы на уровне максимальной длинной проекции и максимальной площади среза мочевого пузыря и почек белых крыс, характеризующие динамику накопления препарата Омнискан® в течение 20-ти минут после введения. В почках белых крыс гадо-диамид визуализировался уже с третьей минуты

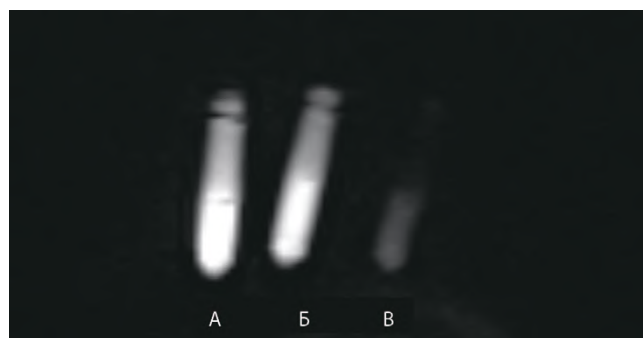


РИС. 1.

T1-взвешенное изображение фантомов с содержанием Омнискана® (а), Gd-АГ (б) и физиологического раствора (в) ($TR = 4,6$ мс; $TE = 2,1$ мс)

FIG. 1.

T1-weighted image of phantoms containing Omniscan® (a), Gd-AG (b), and saline (b) ($TR = 4.6$ ms; $TE = 2.1$ ms)

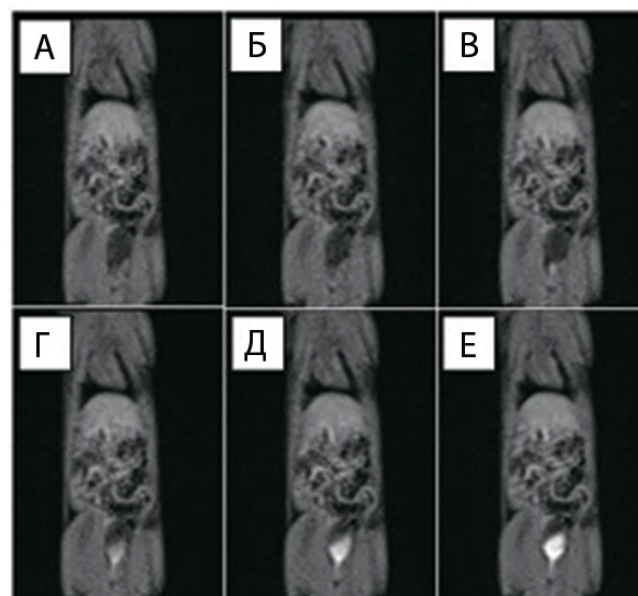


РИС. 2.

T1-взвешенное изображение. Динамика накопления Омнискана® в мочевом пузыре белой крысы: до внутривенного введения (а) и через 3(б), 5 (в), 10 (г), 15 (д), 20 (е) минут после введения

FIG. 2.

T1-weighted image showing the dynamics of Omniscan® accumulation in the rat urinary bladder before (a) and at 3 (b), 5 (b), 10 (g), 15 (d), and 20 (e) minutes after intravenous administration

($p = 0,01$) после внутривенного введения (рис. 3), с 5-ой минуты – в мочевом пузыре (с 7 минуты $p = 0,0001$, рис. 2). Коэффициент контрастирования при этом возрастал в 1,4–2,2 раза в почках и в 6,5 раз в мочевом пузыре. Интенсивность T1-взвешенных изображений миокарда белых крыс в динамике после введения Омнискана® не изменялась.

На рисунке 4 представлены T1-взвешенные изображения тела белой крысы до и после введения раствора нанокм-позита гадолиния. После внутривенного введения нанокм-позита гадолиния в области почек,

сердца, мышц, подкожной клетчатки и структур кишечника за весь период наблюдения (30 минут) визуального усиления интенсивности практически не выявлено.

Отсутствие контрастирующего эффекта нанокompозита гадолиния в почках обусловлено, вероятно, тем, что макромолекула арабиногалактана, являющегося матрицей, в которой стабилизированы наночастицы гадолиния, имеет разветвленную структуру и молекулярную массу порядка 20 кД. Следует учесть тот факт, что сравнительная характеристика почечного барьера у различных видов животных демонстрирует значительные различия в проницаемости гломерулярной мембраны: у человека барьер непроницаем для молекул массой более 15000 дальтон, у крыс – более 2000 дальтон [14]. Большая молекулярная масса, превышающая порог для клубочковой фильтрации, и отрицательный заряд молекулы исследуемого нанокompозита гадолиния, вероятно, затрудняет их проникновение в фильтрат.

Вместе с тем, после введения нанокompозита гадолиния в области паренхимы печени белых крыс происходило нарастание T1-взвешенного сигнала, которое через 26 минут достигало достоверной значимости ($p = 0,015$), по сравнению с уровнем до введения (рис. 5). В паренхиме печени максимальная величина КК (коэффициента контрастирования – соотношений интенсивности изображений внутренних органов и мышц нижней конечности крыс) на 13 % превышала исходное значение КК (таблица). При введении Омнискана® достоверное ($p = 0,032$) усиление интенсивности T1-взвешенного изображения паренхимы печени наблюдалось однократно и только через 2,5 минуты после введения (рис. 5).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследуемый нанокompозит гадолиния аккумулировался в паренхиме печени и контрастировал ее изображение.

Дополнительно оценка визуализирующих свойств была проведена при внутрибрюшинном введении белым крысам нанокompозита гадолиния в дозах, аналогичных внутривенному введению. Картина фронтальных срезов T1-взвешенного МРТ-исследования тела белой крысы после внутрибрюшинного введения раствора нанокompозита представлена на рисунке 6.

При внутрибрюшинном введении крысе Gd-АГ хорошо визуализируется в брюшной полости, что подтверждает его потенциальные контрастирующие свойства.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования оценены контрастирующие свойства нанокompозита гадолиния у лабораторных животных. Безусловное наличие контрастирующих свойств у нанокompозита гадолиния подтвердили фантомные исследования, которые наглядно продемонстрировали визуализационные свойства, о чем свидетельствовало значительное усиление

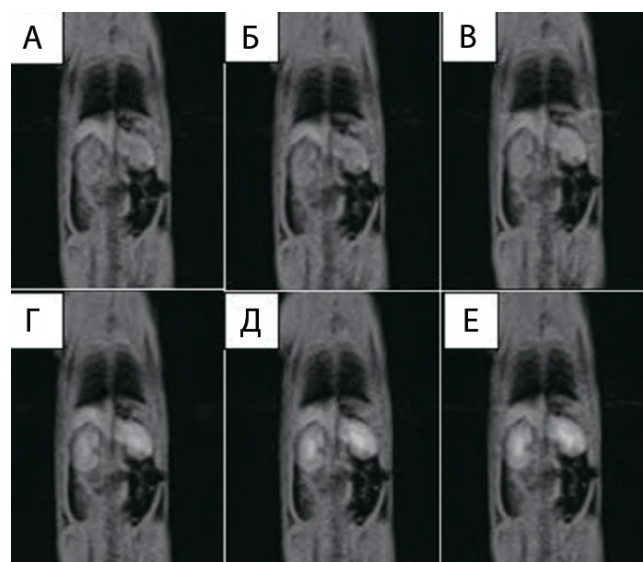


РИС. 3.

T1-взвешенное изображение. Динамика накопления Омнискана® в почках белой крысы: до внутривенного введения (а) и через 3 (б), 5 (в), 10 (г), 15 (д), 20 (е) минут после введения

FIG. 3.

T1-weighted images showing the dynamics of Omniscan® accumulation in the rat kidneys before (a) and at 3 (b), 5 (v), 10 (z), 15 (d), and 20 (e) minutes after intravenous administration

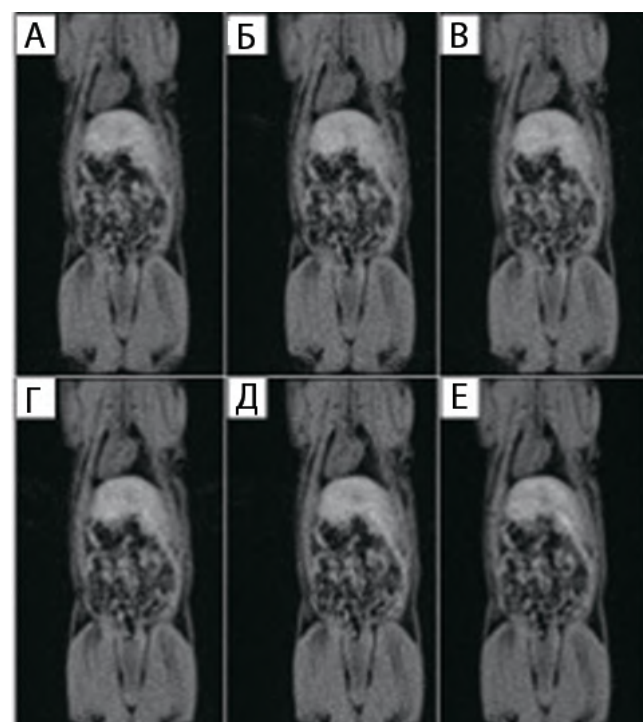
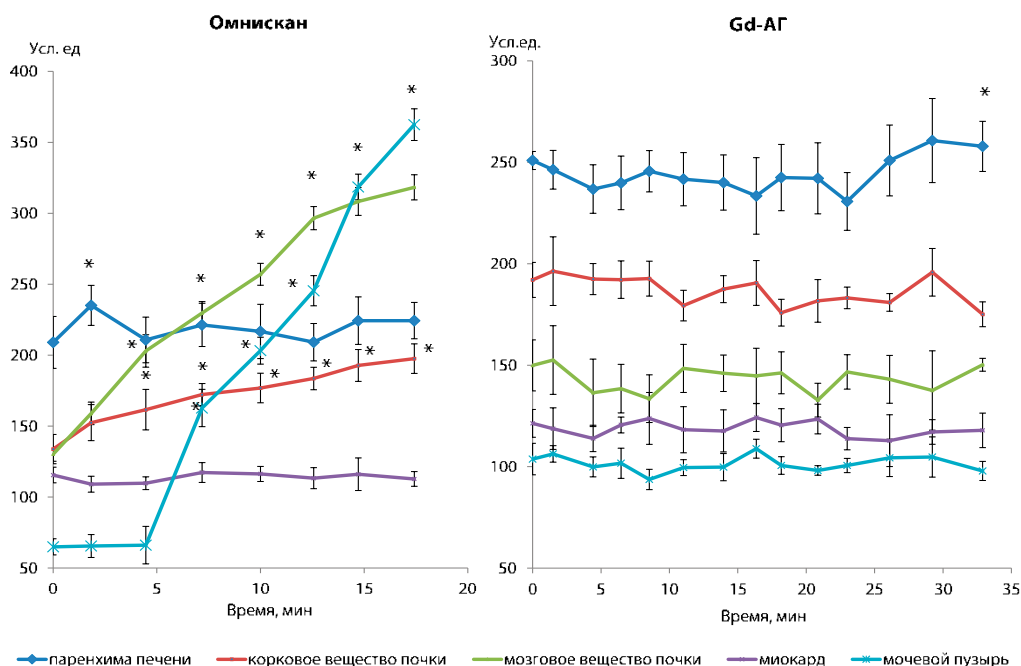


РИС. 4.

T1-взвешенное изображение. Динамика накопления нанокompозита гадолиния в сердце и паренхиме печени белой крысы: до внутривенного введения (а) и через 8 (б), 16 (в), 22 (г), 26 (д), и 30 (е) минут после введения

FIG. 4.

T1-weighted images showing the dynamics of gadolinium nanocomposite accumulation in the rat heart and liver parenchyma before (a) and at 8 (b), 16 (v), 22 (z), 26 (d), and 30 (e) minutes after intravenous administration



Примечание: * – статистически значимые различия при сравнении до и после введения контрастирующего препарата при $p < 0,05$.

РИС. 5.

Динамика изменения интенсивности T1-взвешенных изображений внутренних органов белых крыс при внутривенном введении нанокompозита гадолиния и Омнискана®

Note. * – statistically significant differences between pre- and post-contrast values ($p < 0.05$).

FIG. 5.

Changes in T1-weighted image intensity in rat internal organs after intravenous administration of the gadolinium nanocomposite and Omniscan®

T1-взвешенного изображения, аналогичное препарату Омнискан®. Наряду с этим, потенциальные магнито-контрастные свойства установлены и при внутрибрюшинном введении крысам нанокompозита гадолиния, который хорошо визуализировался в брюшной полости на МРТ-исследовании. В данном случае исследуемый нанокompозит находился в брюшной полости практически в неразведенном виде, так как в норме между органами брюшной полости имеется незначительное количество серозной жидкости. Учитывая, что объем циркулирующей крови у белых крыс в среднем составляет 50–70 мл/кг [15], при внутривенном введении изучаемые контрастные вещества были разведены в 9–16,8 мл крови. При этом уровень концентраций данных веществ был в 9–11 раз ниже тех, при которых было зафиксировано усиление интенсивности изображений в фантомных исследованиях. Можно предположить, что концентрация нанокompозита при внутривенном введении оказалась недостаточной для проявления его контрастных свойств и в дальнейшем требуется проведение исследований по оценке эффективной дозы данного препарата.

Однако фармакодинамика наночастиц гадолиния, инкапсулированных в арабиногалактане, по локализации, органном накоплении, силе и длительности магнито-резонансных контрастных эффектов отличалась от гадолиния-хелата, содержащегося в коммерческом препарате Омнискан®. Исследуемые соединения имели существенные отличия по степени контрастирования

почек и мочевого пузыря. Контрастирование почек и мочевого пузыря препаратом Омнискан® было ярко выражено и наблюдалось уже со второй минуты после введения. При введении нанокompозита гадолиния, в дозе, эквивалентной одной диагностической дозе препарата Омнискан® (по гадолинию), в почках и мочевом пузыре гадолиний не визуализировался на протяжении 40–50 минут после внутривенного введения. По нашему мнению, это обусловлено большой

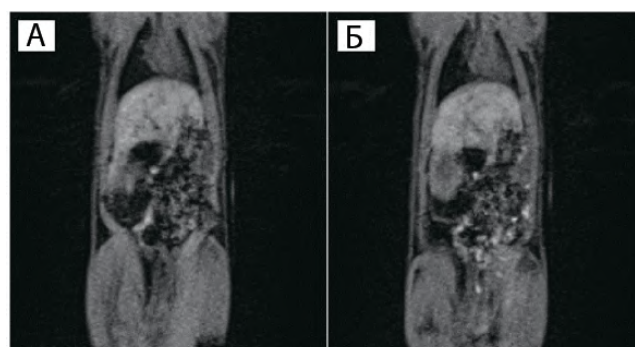


РИС. 6.

T1-взвешенное изображение. Динамика накопления Gd-AG в брюшной полости крысы до внутрибрюшинного введения (а) и через 20 (б) мин после него

FIG. 6.

T1-weighted images showing Gd-AG accumulation in the rat abdominal cavity before (a) and at 20 (b) minutes after intraperitoneal administration

ТАБЛИЦА

**МАКСИМАЛЬНЫЕ КОЭФФИЦИЕНТЫ
КОНТРАСТИРОВАНИЯ T1-ВЗВЕШЕННЫХ
ИЗОБРАЖЕНИЙ ОРГАНОВ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ
ВВЕДЕНИИ НАНОКОМПОЗИТА ГАДОЛИНИЯ
И ОМНИСКАНА®**

TABLE

**MAXIMUM CONTRAST COEFFICIENTS ON T1-
WEIGHTED IMAGES IN RAT ORGANS AFTER
ADMINISTRATION OF THE GADOLINIUM
NANOCOMPOSITE AND OMNISCAN®**

Вещество	Паренхима печени	Миокард	Корковое вещество почки	Мозговое вещество почки	Мочевой пузырь
Gd-АГ	1,77	0,76	1,16	0,97	0,65
Омнискан	1,57	0,87	1,37	2,24	2,63

молекулярной массой, и отрицательным зарядом молекулы исследуемого наноконкомпозита гадолиния, что затрудняет их проникновение в почечный фильтрат.

При этом максимальная величина коэффициента контрастирования наноконкомпозита гадолиния в паренхиме печени была выше, чем при введении Омнискана®. Наночастицы гадолиния, инкапсулированные в арабиногалактане, накапливались в печени через 26 минут после внутривенного введения, при этом максимальная величина коэффициента контрастирования наноконкомпозита гадолиния возрастала по сравнению с исходным состоянием на 20 %. Тогда как при введении Омнискана® наблюдалось усиление интенсивности T1-взвешенного изображения паренхимы печени только на 13 %. Известно, что арабиногалактан высоко аффинен к асиалогликопротеиновым рецепторам, наибольшее количество которых обнаружено на гепатоцитах, и относится к полисахаридам, поступающим в клетку с помощью рецепторно-опосредованного эндоцитоза [16]. Имеющиеся в литературе данные о фармакокинетике и биораспределении арабиногалактана свидетельствуют о том, что при внутривенном введении арабиногалактан распределяется в основном в печени (до 52 %) от введенной дозы [17] и накапливается в ней в течение длительного времени (более 5 суток).

Следует отметить, что проведенные исследования выполнены на здоровых экспериментальных животных, не имеющих какой-либо патологии или повреждений, в то время как патологические ткани метаболически отличаются от здоровых и гораздо лучше захватывают контрастные вещества, в результате чего МРТ-изображения получаются более контрастными. В связи с этим, особое значение приобретает оценка контрастных свойств исследуемого наноконкомпозита гадолиния в условиях экспериментального моделирования патологии печени, включая как онкологические, так и неонкологические заболевания. Требуется более детальное рассмотрение его влияния на процессы релаксации как в нормальных, так и в патологически измененных тканях.

Ограничения исследования

Исследования ограничены анализом магнитно-контрастных свойств наночастиц гадолиния на белых

крысах без какого-либо патологического процесса в тканях, который возможно повлиял бы на конечный результат контрастирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, использование наноконкомпозита гадолиния является перспективным для МРТ-диагностики. Но на данном этапе пока преждевременно говорить о возможностях применения исследуемого наноконкомпозита гадолиния в клинической практике, требуется более детальное рассмотрение его влияния на процессы релаксации как в нормальных, так и в патологически измененных тканях. Вместе с тем, использование в составе наноконкомпозита в качестве стабилизирующего лиганда молекул арабиногалактана, имеющего гепатоцеллюлярную таргетность, позволяет расширить возможности применения данного наноконкомпозита для рецептор-опосредованной доставки наночастиц гадолиния в паренхиматозные клетки печени при визуализации патологических изменений в ткани печени. Безопасность и высокая эффективность наночастиц гадолиния, стабилизированных арабиногалактаном, будет подтверждена в ходе дальнейших экспериментов на животных и в клинических испытаниях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда. Проект №25-25-00036 «Токсичность и диагностические свойства перспективного контрастирующего агента, содержащего наночастицы гадолиния, инкапсулированные в полимерную матрицу арабиногалактана».

Выражение признательности

Выражаем глубокую признательность Мануйловой Виктории Викторовне – директору сети ветеринарных клиник «Бэст» (г. Новосибирск) за предоставленную возможность проведения МРТ белым крысам.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rudnick MR, Wahba IM, Leonberg-Yoo AK, Mikulin D, Litt HI. Risks and Options with Gadolinium-Based Contrast Agents in Patients with CKD: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2021; 77(4): 517–528. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.07.012
2. Parillo M, Mallio CA, Van der Molen AJ, Rovira À, Ramalho J, Ramalho M, et al. Skin Toxicity After Exposure to Gadolinium-Based Contrast Agents in Normal Renal Function, Using Clinical Approved Doses: Current Status of Preclinical and Clinical Studies. *Invest Radiol.* 2023; 58(8): 530–538. doi: 10.1097/RLI.0000000000000973
3. Ramalho J, Ramalho M. Gadolinium Deposition and Chronic Toxicity. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2017; 25(4): 765–778. doi: 10.1016/j.mric.2017.06.007
4. Layne Kerry A, Dargan Paul I, Archer John RH, Wood David M. Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae – A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 84(11): 2522–2534. doi: 10.1111/bcp.13718
5. Chauhan G, Upadhyay A. Gadolinium-based contrast agent-induced neurotoxicity: seeing is believing! *BMJ Case Rep.* 2021; 14(1): e241372. doi: 10.1136/bcr-2020-241372
6. Sieber Martin A, Lengsfeld Ph, Frenzel T, Golfier S, Schmitt-Willich H, Siegmund F, et al. Preclinical investigation to compare different gadolinium-based contrast agents regarding their propensity to release gadolinium in vivo and to trigger nephrogenic systemic fibrosis-like lesions. *Eur Radiol.* 2008; 18(10): 2164–73. doi: 10.1007/s00330-008-0977-y
7. Rogosnitzky M, Branch S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *Biometals.* 2016; 29: 365–376. doi: 10.1007/s10534-016-9931-7
8. Mercantepe T, Tumkaya L, Celiker FB, Topal SZ, Cinar S, Akyildiz K, et al. Effects of gadolinium-based MRI contrast agents on liver tissue. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2018; 48: 1367–1374. doi: 10.1002/jmri.26031
9. Coimbra S, Rocha S, Sousa NReis, Catarino C, Belo L, Bronze-da-Rocha E, et al. Toxicity Mechanisms of Gadolinium and Gadolinium-Based Contrast Agents-A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(7): 4071. doi: 10.3390/ijms25074071
10. Kotb S, Detappe A, Lux F, Appaix F, Barbier EL, Tran VL, et al. Gadolinium-Based Nanoparticles and Radiation Therapy for Multiple Brain Melanoma Metastases: Proof of Concept before Phase I Trial. *Theranostics.* 2016; 6(3): 418–27. doi: 10.7150/thno.14018
11. Maury P, Texier M, Genestie C, Morice P, Bockel S, Gouy S, et al. Theragnostic Gadolinium-Based Nanoparticles Safely Augment X-ray Radiation Effects in Patients with Cervical Cancer. *ACS Nano.* 2024; 18(26): 16516–16529. doi: 10.1021/acsnano.3c12537
12. Сухов Б.Г., Конькова Т.В., Иванов А.В. Водорасстворимые магнитоактивные нанобиокомпозиты флавоноидных комплексов гадолиния на основе природного конъюгата арабиногалактана с биофлавоноидами и способ получения этих нанобиокомпозитов. Патент РФ № 2706705. 2019. Опуб. 20.11.2019. [Sukhov BG, Konkova TV, Ivanov AV. Water-soluble magnetoactive nanobiocomposites of gadolinium flavonoid complexes based on a natural conjugate of arabinogalactan with bioflavonoids and a method for obtaining these nanobiocomposites. Patent RF № 2706705. – 2019. Publ. 20.11.2019 (In Russ.).]
13. Trofimov BA, Sukhov BG, Aleksandrova GP, Medvedeva SA, Grishchenko LA, Mal'kina AG, et al. Arabinogalactan-based nanocomposites with magnetic, optical, catalytic and biologically active properties. *Doklady Akademii Nauk.* 2003; 393(5): 634–635.
14. Куценко С.А. Основы токсикологии. М.: Фолиант; 2004. [Kutsenko SA. *Fundamentals of Toxicology.* М.: Foliant; 2004. (In Russ.).]
15. Гомзикова М.О., Маланьева А.Г., Сираева З.Ю. Основы проведения биомедицинских исследований на лабораторных животных: учеб. Пособие. Казань: ИД «МедДок»; 2021. [Gomzikova MO, Malanyeva AG, Siraeva ZYu. *Fundamentals of biomedical research on laboratory animals: textbook.* Kazan: PH "Meddock"; 2021. (In Russ.).]
16. Kaneo Y, Ueno T, Tanaka T, Jwase H, Yamaguchi Y, Uemura T. Pharmacokinetics and biodisposition of fluorescein-labeled arabinogalactan in rats. *Jnt. J. Pharm.* 2000; 201(1): 59–69. doi: 10.1016/s0378-5173(00)00405-1
17. Davies J, Siebenhandl-Wolff P, Tranquart F, Jones P, Evans P. Gadolinium: pharmacokinetics and toxicity in humans and laboratory animals following contrast agent administration. *Arch Toxicol.* 2022; 96(2): 403–429. doi: 10.1007/s00204-021-03189-8

Сведения об авторах

Соседова Лариса Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; e-mail: sosedlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1052-4601>

Вокина Вера Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; e-mail: vokina.vera@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8165-8052>

Новиков Михаил Александрович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; e-mail: novik-imt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292>

Титов Евгений Алексеевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; e-mail: g57097@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0665-8060>

Панкова Анна Александровна – младший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; e-mail: nyuta.pankova.96@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6012-0173>

Конькова Татьяна Владимировна – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории наночастиц ФГБУН «Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского» СО РАН; e-mail: konbuivol_2@yahoo.com, <https://orcid.org/0009-0002-0706-8692>

Сухов Борис Геннадьевич – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории наночастиц ФГБУН «Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского» СО РАН; e-mail: boris_sukhov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9751-6454>

Information about authors

Larisa M. Sosedova – Dr. Sc (Med), professor, head of the laboratory of biomodelling and translational medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: sosedlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1052-4601>

Vera A. Vokina – Cand. Sc. (Biol.), senior researcher at the laboratory of biomodelling and translational medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: vokina.vera@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8165-8052>

Mikhail A. Novikov – Cand. Sc. (Biol.), senior research officer at the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: novik-imt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292>

Evgeny A. Titov – Cand. Sc. (Biol.), senior research officer at the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: g57097@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0665-8060>

Pankova Anna Aleksandrovna – junior research assistant at the laboratory of biomodelling and translational medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: nyuta.pankova.96@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6012-0173>

Tatyana V. Kon'kova – Cand. Sc. (Chem.), researcher at the Nanoparticles Laboratory of Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion SB of the RAS; e-mail: konbuivol_2@yahoo.com, <https://orcid.org/0009-0002-0706-8692>

Boris G. Sukhov – Cand. Sc. (Chem.), leading researcher at the Nanoparticles Laboratory of Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion, SB of the RAS; e-mail: boris_sukhov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9751-6454>

Участие авторов:

Соседова Л.М. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование;

Вокина В.А. – сбор и обработка данных, написание текста;

Новиков М.А. – сбор и обработка данных, написание текста;

Титов Е.А. – литературная проработка, сбор и обработка данных;

Панкова А.А. – сбор и обработка данных;

Конькова Т.В. – синтез нанокompозита;

Сухов Б.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦИРКУЛЯЦИИ ПАРАМИКСОВИРУСОВ В ПОПУЛЯЦИЯХ ДИКИХ ПТИЦ НА ТЕРРИТОРИИ КОНТИНЕНТАЛЬНОЙ ЕВРАЗИИ

**Соломатина М.В.,
Казачкова Е.А.,
Шаршов К.А.,
Глуценко А.В.,
Шестопапов А.М.**

ФГБНУ «Федеральный
исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной
медицины» (630060, г. Новосибирск,
ул. Тимакова, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Казачкова Евгения
Александровна**
e-mail:
kazachkova.evgeniya@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель настоящей работы заключается в анализе видового распространения парамиксовирусов диких птиц на территории континентальной Евразии. Парамиксовирусы птиц (подсемейство Авулавирусы) — широко распространенные патогены птиц, постоянно циркулирующие в популяциях диких и домашних животных. Подсемейство Авулавирусы разделено на 3 рода, включающих 22 вида. Эпизотоологический надзор за авулавирусами ведется по всему миру и очень важен из-за их быстрого распространения благодаря миграциям птиц. Вирусы птиц способны нанести значительный экономический ущерб отрасли птицеводства. Их инфекционный потенциал представляет собой большой интерес и является малоизученным.

Через территорию континентальной Евразии проходит основная часть межконтинентальных перелетных путей мигрирующих птиц, где на ограниченной местности концентрируется огромное количество перелетных птиц во время стоянок, гнездования и зимовок, что создает благоприятные условия для распространения вирусов и возникновения новых генетических вариантов.

В результате многолетних исследований вирусов в популяциях диких птиц на территории континентальной Евразии были выделены образцы авулавирусов птиц АPMV-1, -3, -4, -6, -8, -9, -11, -12, -13, -16, -20, -21. По всей территории Евразии были выявлены АPMV-1 и АPMV-4, наиболее часто — у гусеобразных. Виды АPMV-3, -6, -9, -11, -12 были отмечены в европейской части Евразии, виды АPMV-8, -13, -20 в ее центральной части, виды АPMV-6, -16, -21 в азиатской части у гусеобразных, воробьинообразных, ржанкообразных, аистообразных, попугаевых.

Ключевые слова: парамиксовирусы птиц, авулавирусы, метаавулавирусы, ортоавулавирусы, параавулавирусы, континентальная Евразия, вирус болезни Ньюкасла, дикие птицы

Статья поступила: 11.09.2025
Статья принята: 07.07.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Соломатина М.В., Казачкова Е.А., Шаршов К.А., Глуценко А.В., Шестопапов А.М. Экологические аспекты циркуляции парамиксовирусов в популяциях диких птиц на территории континентальной Евразии. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 47-56. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.6

ECOLOGICAL ASPECTS OF PARAMYXOVIRUS CIRCULATION IN WILD BIRD POPULATIONS ON THE TERRITORY OF CONTINENTAL EURASIA

**Solomatina M.V.,
Kazachova E.A.,
Sharshov K.A.,
Alekseev A.Yu.,
Shestopalov A.M.**

Institute of Virology, Federal Research
Center for Fundamental and Translational
Medicine (Timakov str., 2, Novosibirsk
630060, Russian Federation)

Corresponding author:
Evgeniya A. Kazachkova
e-mail:
kazachkova.evgeniya@gmail.com

ABSTRACT

Background. Avian paramyxoviruses (subfamily Avulavirinae) are widespread avian pathogens that constantly circulate in wild and domestic animal populations. The subfamily Avulavirinae is divided into 3 genera, comprising 22 species. Epizootic surveillance of avulaviruses is conducted worldwide and is of critical importance due to their rapid spread via bird migrations. Avian viruses can cause significant economic damage to the poultry industry both in developing countries and in regions with sustainable economic development. Their infectious potential is of great interest and remains poorly understood.

The majority of intercontinental flyways of migratory birds pass through the territory of continental Eurasia, where large numbers of migratory birds congregate in confined areas during stopovers, nesting and wintering. This creates favorable conditions for virus transmission and the emergence of new genetic variants.

Aim. To analyze the species distribution of paramyxoviruses in wild birds across continental Eurasia.

Materials and Methods. As a result of long-term studies of viruses in wild bird populations across continental Eurasia, avian avulavirus isolates were obtained.

Results. Avian avulavirus isolates of APMV -1, -3, -4, -6, -8, -9, -11, -12, -13, -16, -20, and -21 were obtained. APMV-1 and APMV-4 were detected throughout Eurasia, most frequently in Anseriformes. APMV-3, -6, -9, -11, and -12 were recorded in the European part of Eurasia, APMV-8, -13, and -20 in its central part, and APMV-6, -16, and -21 in the Asian part, in Anseriformes, Passeriformes, Charadriiformes, Ciconiiformes, and Psittaciformes.

Keywords: bird paramyxoviruses, avulaviruses, metaavulaviruses, orthoavulaviruses, paraavulaviruses, continental Eurasia, Newcastle disease virus, wild birds

Received: 11.09.2025
Accepted: 07.07.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Solomatina M.V., Kazachova E.A., Sharshov K.A., Alekseev A.Yu., Shestopalov A.M. Ecological aspects of paramyxovirus circulation in wild bird populations on the territory of continental Eurasia. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 47-56. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.6

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные патогены широко распространены и постоянно циркулируют в популяциях людей, животных, птиц, представляя собой большую угрозу для здоровья. Вирусы семейства парамиксовирусы (лат. *Paramyxoviridae*) имеют широкий круг хозяев, выделяются от рыб, рептилий, птиц, животных и человека по всему миру [1]. Вирусам птиц (подсемейство *Avulavirinae*) – авулавирусам, а именно вирусу болезни Ньюкасла (ВБН) уделяется особое внимание, так как они способны быстро распространяться по всему миру благодаря миграциям птиц. Также авулавирусы способны нанести значительный экономический ущерб отрасли птицеводства как в развивающихся странах, так и в регионах с устойчивым экономическим развитием. Многие из известных видов парамиксовирусов птиц были выявлены в результате проведения международных программ эпидемиологического надзора за вирусом гриппа.

Для проведения анализа видового распространения авулавирусов на территории континентальной Евразии поиск информации проводился по базам данных eLibrary.ru, CyberLeninka, ScienceJournals, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, SpringerLink, PubMed за последние 10 лет.

Авулавирусы вызывают вирусные инфекции у различных видов домашних и диких птиц [2]. Также отмечено много случаев инфицирования синантропных видов птиц [3], которые являются отдельным резервуаром, где вирусы способны концентрироваться, сохраняться и видоизменяться. Синантропные птицы, заразившись авулавирусами от диких, способны инфицировать домашних птиц. Так описана передача вируса болезни Ньюкасла от голубя к цыплятам [4].

Вирус болезни Ньюкасла птиц, который относится к роду *Avian orthoavulavirus*, является высокопатогенным и способен вызвать массовые эпизоотии среди диких и домашних птиц. Последний факт особенно значим, так как представляет большую экономическую угрозу отраслям птицеводства в странах по всему миру. Так, консультативным комитетом Евразийской экономической комиссии по опасным патогенам ВБН отнесен к патогенам второй группы биологической опасности в Великобритании [5].

Инфекционный потенциал представителей других видов парамиксовирусов птиц (далее АРМВ) еще мало изучен. Однако последнее время эти вирусы все чаще выделяются от диких и домашних птиц по всему миру и представляют собой потенциальную угрозу здоровью, так как инфицирование птиц вирусами некоторых видов (парамиксовирусы птиц -2, -3) сопровождается поражением респираторного тракта, снижением яйценоскости, появлением признаков заболевания нервной системы [5]. Также есть вероятность инфицирования других видов животных кроме птиц. Так было показано, что парамиксовирусы птиц 1–9, кроме парамиксовируса птиц -5, способны реплицироваться у мышей и хомяков при интраназальном инфицировании, а парамиксовирусы птиц -1,-2,-6,-7,-9 вызывают

бронхо-интерстициальную пневмонию различной степени тяжести и значительную потерю веса [6].

Классификация

Парамиксовирусы птиц относятся к подсемейству *Avulavirinae*, который входит в состав семейства *Paramyxoviridae*. Деление на виды основано на реакциях торможения гемагглютинации и ингибирования нейроминидазной активности. Согласно последним данным о таксономии порядок *Mononegavirales* подсемейство *Avulavirinae* включает в себя 3 рода [7]:

Род *Metaavulavirus* (14 видов *Metaavulavirus*, включающие вирусы *Avian metaavulavirus* -2, -6; *Avian paramyxovirus* -2, -5-8, -10, -11, -14, -15, -20, -22);

Род *Orthoavulavirus* (11 видов *Orthoavulavirus*, включающие вирусы *Orthoavulavirus* sp. *Virus*, *Antarctic penguin virus* A, B, C, *APMV* -1, -9, -12, -13, -16, -21, *AOAV* -12);

Род *Paraavulavirus* (включающий виды *Paraavulavirus* -3, -4).

Вирусы АРМВ -1, -9, АРМВ -2, -5-8 и виды АРАВ -3, -4 были выделены и охарактеризованы до 1980 года, АРМВ -10, -11, АРМВ -12, -13 – в период с 2005 по 2013 год. Вид АРМВ -14, выделенный от утки в Японии в 2011 году [8], АМАВ-15, выделенный от кулика (*Бонапартов песочник*, семейство *Бекасовых*) в Бразилии в 2012 году [9], и АРМВ -16, выделенный в Южной Корее от дикой утки в 2014 году [10], были включены в подсемейство *Avulavirinae* в 2018 году [11]. Вирусы *Antarctic penguin virus* A, B, C были изолированы от антарктических пингвинов (*Chinstrap penguin*, *Adelie penguin*) в 2017 году [12]. Также в 2013 и 2014 годах на территории Казахстана от чаек был выделен АМАВ-20 (GenBank: *MH844489.1*) [13]. АРМВ-21 был изолирован от диких птиц в Южной Корее в 2017 году [14]. АРМВ-22 был выделен из образцов, взятых от красной горлицы в Тайване [15].

Экологические аспекты циркуляции авулавирусов в популяции диких птиц на территории континентальной Евразии

Континентальная Евразия представляет собой обширную территорию, через которую проходит основная часть межконтинентальных перелетных путей мигрирующих птиц: Восточноазиатско-Австралийский, Центральноеазиатский, Западноазиатско-Восточноафриканский, Средиземноморско-Черноморский и Атлантический миграционные пути [16], где на ограниченной местности концентрируется огромное количество перелетных птиц во время стоянок, гнездования и зимовок. На данный момент насчитывается около 250 видов диких птиц, являющихся природными переносчиками ВБН и других видов авулавирусов. Таким образом, создаются благоприятные условия для дальнейшего распространения различных типов авулавирусов среди птиц и инфицирования здоровых особей. В связи с этим очень важным являются мониторинг вирусных заболеваний среди птиц, а также характеристика полученных изолятов вирусов. Мониторинг авулавирусов в естественных условиях, а также в районах высокого риска передачи вирусов между домашней и дикими

птицами, даст сведения об экологии, эпизоотологии и генетических связях вирусов. Эти данные могут дать представление о циркулирующих в настоящее время типах вирусов и способствовать оценке рисков возникновения эпизоотий в популяциях домашней и дикой птицы.

Экологические аспекты циркуляции Avian Avulavirus-1 в популяции диких птиц

Avian Avulavirus-1 на данный момент является наиболее изученным, так как включает в себя все штаммы ВБН, экономически значимого для птицеводства ввиду высокой контагиозности вызываемого им заболевания у коммерческой и домашней птицы. Инфицирование вирусами этого вида может различаться по степени тяжести заболевания – от бессимптомного или слабо выраженного носительства до серьезных заболеваний, сопровождаемых повышением температуры тела, поражением органов респираторной системы, пневмонией, множественными геморрагическими поражениями внутренних органов, поражениями ЦНС, энцефалитом, приводящих к летальному исходу [5]. По степени патогенности эти штаммы подразделяются на велогенные, мезогенные и лентогенные типы. Различный уровень патогенности обуславливается разным составом аминокислотной последовательности сайта расщепления протеазой белка-предшественника F_0 [17]. Штаммы ВБН вызывают вирусные заболевания у дикой и домашней птицы. В отдельную группу выделяют штаммы авулавруса-1, инфицирующие диких и домашних голубей, которые также являются контагиозными для птиц других видов, что в первую очередь представляет угрозу для популяций домашней и коммерческой птицы [17].

ВБН является эндемичным для развивающихся стран Африки, Азии (Индия, Пакистан, Иран) и Центральной Америки с преобладанием сельскохозяйственной экономики, в которых птицеводство играет значительную роль. Несмотря на программы вакцинации, периодические вспышки заболевания регистрируются и в развитых странах, таких как США, Австралия, и ЕС. Впервые ВБН был охарактеризован в 1926 году в Индонезии и Великобритании, затем в 1928 – в Индии, и в 1920–1950-е годы вызвал первую волну панзоотии болезни Ньюкасла птиц. Далее вирус распространился на восточные регионы Евразии, вызвав вторую волну эпизоотий в странах Среднего Востока и Европы в 1960-х годах. Филогенетический анализ показал родство изолятов, собранных в Дании, Швеции, Швейцарии и Австрии с изолятами среднего Востока 1960-х, тогда как изоляты из Германии, Бельгии, Нидерландов, Италии, Испании имели более позднее происхождение и явились новыми для европейского региона и были генетически сходны с изолятами из Дальнего Востока [18]. В 80-е годы XX века крупных вспышек ВБН в странах европейского региона не наблюдалось, но с начала в 90-х число зарегистрированных случаев ВБН постоянно увеличивается. В 1996 г. ВБН вызвал вспышки заболевания в скандинавских странах, а генетически близкий к нему ВБН

был выделен у птиц в Германии в 1993–1996 годах, затем в Финляндии и Дании в 2001 году [19], а также в Швеции и Дании в 2002–2004 гг. Также в период 2000–2009 и в 2016 году регулярно отмечались случаи инфицирования голубей ВБН на территории Европы. В Швейцарии в 1996 году при серологическом исследовании у 10 % диких птиц были найдены антитела к АРМВ-1. Отдельные вспышки эпизоотий ВБН регистрировались в Италии с 1990 года, а затем практически ежегодно с 2000 по 2009 год в популяции диких крякв. В 2005 году были выделены штаммы РРМВ-1 от птиц различных видов: кряква (отряд гусеобразные) и зарянки (отряд воробьинообразные), также сходные изоляты были выделены в северной части Италии от голубей. Случаи ВБН были зарегистрированы в Австрии в 2004 и во Франции в 2006 годах у птиц семейства голубиные [19]. При вирусологическом скрининге проб, взятых от диких водоплавающих птиц в Финляндии в 2006–2010 годах, было обнаружено 39 штаммов ВБН. Наиболее часто положительные пробы на ВБН встречались у евразийских чирков и крякв. Наибольшая частота встречаемости вируса ВБН среди диких птиц была зарегистрирована в 2010 году и составила 11,8 %. Филогенетический анализ этих проб выявил их близкое родство со штаммами от диких птиц и домашних птиц Китая [20]. В 2010 году было проведено исследование распространенности ВБН среди диких популяций крякв, пойманных на территории Швеции в период осенней миграции в 2010 году, в результате которого было установлено, что 1 % от общего количества птиц был инфицирован ВБН. Филогенетический анализ исследованных штаммов показал их близкое родство со штаммами из центральной и северной Европы, а также с небольшой группой штаммов, выделенных от птиц из юго-восточной части Китая [20]. Обнаруженные в 2006–2008 годах штаммы ВБН в популяции диких водоплавающих птиц на территории Люксембурга были генетически близки к вирусам, выявленным у птиц в Финляндии. Эти данные позволяют предположить о возможности распространения ВБН перелетными птицами [21]. В Сербии ВБН был выявлен у диких птиц (кряква, евразийский перепелятник, кольчатая горлица, дикий голубь) в 2007 году, филогенетически близкий штаммам из Китая. Однако было отмечено, что выделенный на территории Сербии штамм был генетически схож с образцами, наиболее часто выделяемыми в Европе на тот момент у домашней птицы, что позволяло предположить, что источником инфекции для диких птиц могли служить домашние птицы [19]. С 2010 по 2016 год в Каталонии (север Испании) было обнаружено 35 летальных случаев среди диких птиц, вызванных ВБН, при этом число заражений увеличилось в течение этого времени. Большинство случаев было зафиксировано в период с сентября по февраль и объясняется авторами исследования тем, что в этот период условия для сохранения вируса в окружающей среде (в воде) наиболее благоприятные, так как ВБН распространяется фекально-оральным путем [22]. При

мониторинге вирусных инфекций в Румынии в период с 2010 по 2016 год антитела к ВБН выявлены у 5,4 % популяции диких птиц впервые на этой территории [23]. Эти данные свидетельствуют об активной циркуляции штаммов ВБН среди диких водоплавающих птиц, птиц семейства голубиные, а также дальнейшем распространении ВБН на территории континентальной Европы [24]. На территории России в 2001 году в Астраханской области в районе бассейна реки Волги были выделены изоляты ВБН от диких птиц: малая крачка, большой баклан, лысуха, пестроногая крачка, травник (красноножка). В 2001 году при вирусологическом мониторинге популяций диких птиц Приморья был выделен штамм ВБН. В 2004 году штамм ВБН был выделен от чирков, который обладал большими патогенными свойствами по сравнению с образцом 2001 года [25]. Также изоляты ВБН были выделены от дикой утки в 2008 году в Адыгее и в 2010 году от голубя на Алтае [26]. В 2011 году выделен ВБН от дикой кряквы на территории Якутии, филогенетически близкий штаммам Китая, Японии, Южной Кореи [27]. С 1998 по 2005 год наблюдались периодические вспышки ВБН птиц среди домашней птицы в Казахстане и Кыргызстане [28]. При вирусологическом мониторинге в 2011 и 2014 годах вирусы вида APMV-1 были обнаружены у диких птиц из 17 семейств в девяти различных регионах Казахстана [28]. Девять изолятов ВБН были выделены при вирусологическом анализе диких птиц в Южной Корее в период 2007–2010 года, и было отмечено их сходство с изолятами от птиц с рынков живых птиц Кореи и Китая, что подтверждает роль диких перелетных птиц в распространении ВБН [29]. Регулярные вспышки ВБН птиц регистрируются в Китае с 1996 года. Генетический анализ изолятов ВБН показал, что ВБН способен активно мутировать, образуя уникальные варианты с новыми свойствами и патогенным потенциалом, способные вызвать панзоотию заболевания в азиатском регионе в будущем [30]. В Индии в 2012 году были зарегистрированы случаи инфицирования диких павлинов штаммами ВБН, генетически родственными штаммам Западной Европы, Израиля, Индонезии, Тайваня и Индии [31]. Большое количество вспышек ВБН было зарегистрировано в Пакистане в течение 2010–2012 годов, в том числе и среди диких птиц, содержащихся в неволе [17]. Приведенные данные показывают, что ВБН птиц постоянно присутствует и непрерывно циркулирует на территории европейской и азиатской части Евразии, периодически вызывая эпизоотии среди диких и домашних птиц. Случай смешанного инфицирования дикой кряквы ВБН и Avian Avulavirus-4 был отмечен в Израиле в 1997 году. Факт существования смешанного инфицирования разными видами парамиксовирусов одной особи имеет большое значение для эпизоотологии, так как может изменять проявление клинических признаков течения заболеваний, усиливая или ослабляя их [32].

По результатам отчетов о выявлении парамиксовирусов птиц на территории Европейского союза

в 2016 году 12 стран сообщили об отсутствии изолятов парамиксовирусов на своей территории (Хорватия, Эстония, Финляндия, Венгрия, Северная Ирландия, Латвия, Литва, Люксембург, Норвегия, Польша, Греция), 19 стран сообщили об обнаружении парамиксовирусов птиц на своей территории. При этом в 11 странах Европейского союза были зафиксированы случаи выявления авулавирuсов у диких птиц: в Австрии – Avian Avulavirus-1 у диких голубей, в Бельгии – Avian Avulavirus-1 у голубей, Avian Avulavirus-3 у птиц семейства попугаевых в неволе, Avian Avulavirus-6 у крякв. На Кипре выявлены положительные пробы Avian Avulavirus-1 у городских голубей, в Чешской республике – Avian Avulavirus-1 у кольчатой горлицы, в Дании Avian Avulavirus-1,4 у диких крякв и Avian Avulavirus-9 у крякв с фермы. Во Франции Avian Avulavirus-1 – у горлицы и голубей, в Италии – у горлицы и перепелятника, в Голландии – у диких и городских уток, в Португалии – у обыкновенной и кольчатой горлицы, в Словакии – у голубей и обыкновенной горлицы, в Испании – у горлиц, евразийских сов, и голубей. В заключение итогового отчета о детекции парамиксовирусов птиц отмечено, что на территории стран Европейского Союза в 2016 году зафиксировано 3 эпизоотии ВБН птиц по сравнению с 2-мя эпизоотическими случаями в 2015 году, что свидетельствует о постоянной и увеличивающейся угрозе возникновения новых эпизоотий. Также отмечено большое количество случаев инфекции у голубей и птиц семейства голубиных, что может способствовать распространению вирусов в популяциях коммерческих и домашних птиц. Также подчеркивается особая важность мониторинга не только Avian Avulavirus-1, но и других видов авулавирuсов птиц [33]. Мониторинг других видов Avian Avulavirus показал постоянное их присутствие в популяциях диких птиц континентальной Евразии. Так при серологическом исследовании у 18 видов диких птиц в Андалусии (юг Испании) в 1990–1992 годах были обнаружены антитела ко всем видам Avian Avulavirus-1-9 кроме Avian Avulavirus-5. При этом среди птиц водной фауны доминировали Avian Avulavirus-8 (43 %) и Avian Avulavirus-6 (21 %) преимущественно у птиц семейства гусеобразных, а среди неводных видов птиц наибольшую долю составил Avian Avulavirus-2 (60 %) у воробьев. Также отмечено, что наибольший уровень антител к авулавирuсам регистрировался в период с мая по сентябрь во время наиболее плотной численности молодых особей в птичьих стаях [3].

Экологические аспекты циркуляции Avian Avulavirus-3 в популяции диких птиц

Случай выделения штамма вида Avian Avulavirus-3 был отмечен лишь один раз – от птиц семейства попугаевых в Бельгии в 2016 году. Инфицирование Avian Avulavirus-3 вызывало энцефалит у птиц данного семейства. Также Avian Avulavirus-3 способен заражать цыплят и индеек, вызывая поражение респираторной системы разной степени тяжести, панкреатит и поражения ЦНС у птиц семейства воробьиные [5, 33].

Экологические аспекты циркуляции Avian Avulavirus-4 в популяции диких птиц

Вид Avian Avulavirus-4 получил широкое распространение на территории континентальной Евразии. Как правило, Avian Avulavirus-4 выделялся от диких водоплавающих птиц. Впервые был выделен от утки в Гонконге в 1975 году, далее изолировался от крякв, серых уток, чирков и гусей при проведении программ эпиднадзора в США и Китае. На территории Евразии Avian Avulavirus-4 был выделен в Италии от крякв и уток и в Бельгии от крякв в 2006 и 2007 годах соответственно [34]. В 2016 году был выделен у диких крякв в Дании [33]. На территории Украины случаи изоляции Avian Avulavirus-4 были зарегистрированы в 2010 году от кряквы, чирка, скворца, в 2011–2013 от крякв, в 2014 от чирков [35]. На территории России Avian Avulavirus-4 был выделен от чирков в 2017 и 2018 годах, от кряквы в 2019 году [25]. В Казахстане – у диких птиц семейства гусеобразные на территории озера Алаколь и кроншнепа на побережье Каспийского моря в 2003 и 2009 годах [36]. На территории Монголии – у крякв в 2012 году [37]. В Китае изоляты Avian Avulavirus-4 были выделены в период 2012–2016 гг. от диких водоплавающих птиц (кряква, лебедь, гуменник, серая утка) [38]. На территории Южной Кореи образцы Avian Avulavirus-4 были выделены в 2006, 2007, 2009–2014, 2016, 2017 годах от диких водоплавающих птиц (кряква, серая утка) [39]. Патогенетический потенциал Avian Avulavirus-4 мало изучен. Экспериментальное заражение цыплят вызывало пневмонию средней степени тяжести и катаральный трахеит.

Экологические аспекты циркуляции Avian Avulavirus-6 в популяции диких птиц

Avian Avulavirus-6 также чаще всего выделяют от диких водоплавающих птиц. Впервые этот серотип был выделен в 1977 году в Гонконге от утки. В 2007 году изолят, выделенный от чирка в Италии, был охарактеризован как Avian Avulavirus-6. [5]. Также был выделен в 2007 и 2016 году в Бельгии [33]. В 2003 году в России на территории Приморья от обыкновенных цапель [3], в 2009 году от чирка [40]. На территории Казахстана – от красноногого нырка в 2013 году [41]. В Китае образцы Avian Avulavirus-6 были выделены от диких крякв в 2001, 2011 и 2015 годах [41]. В Южной Корее – от диких уток в 2010, 2011, 2013, 2014 годах [42]. Инфекционные свойства Avian Avulavirus-6 слабо изучены. Известно, что Avian Avulavirus-6 авирулентен для цыплят, но вызывает заболевания респираторной системы средней степени тяжести и снижение яйценоскости у индеек.

Экологические аспекты циркуляции Avian Avulavirus-8 в популяции диких птиц

Avian Avulavirus-8 впервые был выделен от канадской казарки в 1976 году среди водоплавающих птиц Атлантического пролетного пути, затем от дикой утки-шилохвосты в 1978 году в Японии. На территории Евразии изоляты Avian Avulavirus-8 были выделены в Монголии от диких водоплавающих птиц в 2012 году

[37] и в Казахстане от диких водоплавающих птиц (куликов, лебедей-кликунов, белолобого гуся) в 2013 году [36]. Чаще всего изоляты Avian Avulavirus-8 выделялись у водоплавающих птиц, но отмечен случай обнаружения АТ к Avian Avulavirus-8 у цыплят, а также способность к репликации у млекопитающих (хомяки, мыши, макаки-резус).

Экологические аспекты циркуляции Avian Avulavirus-9 в популяции диких птиц

Случаи выделения Avian Avulavirus-9 были зарегистрированы в Италии в 2004, 2007, 2008 годах у диких водоплавающих птиц семейства утиные (шилохвость, кряква, свиязь) [5]. В Дании в 2016 году отмечен случай инфицирования Avian Avulavirus-9 крякв, содержащихся на ферме. Avian Avulavirus-9 способен инфицировать животных других видов (мыши, хомяки, макаки) с проявлением признаков заболевания.

Экологические аспекты циркуляции Avian Avulavirus-11 в популяции диких птиц

В 2010 году во Франции был выделен изолят Avian Avulavirus-11 от бекаса, средой обитания этих птиц являются топкие берега водоемов, болотистая местность. Филогенетически наиболее близким к нему видом является Avian Avulavirus-2. Образец Avian Avulavirus-11 был выделен от птицы без клинических признаков заболевания, патогенный потенциал и вирулентные свойства этого вида еще не изучены [5].

Экологические аспекты циркуляции Avian Avulavirus-12 в популяции диких птиц

В Италии в 2005 году в рамках программы эпиднадзора по вирусу гриппа был получен изолят Avian Avulavirus из клоакальных смывов свиязи (отряд гусеобразные), который был охарактеризован как новый вид Avian Avulavirus-12. При серологических исследованиях с антителами Avian Avulavirus-1-9 было показано генетическое родство изолята Avian Avulavirus-12 с Avian Avulavirus-1 и менее выраженное с Avian Avulavirus-9. В тестах вирулентности на суточных цыплятах была показана низкая вирулентность Avian Avulavirus-12 для цыплят (ICPI 0,45) [5].

Экологические аспекты циркуляции Avian Avulavirus-13 в популяции диких птиц

Avulavirus-13 был выделен во время ежегодного вирусного надзора за популяциями диких птиц в Казахстане в 2013 году от белолобого гуся. Филогенетически Avian Avulavirus-13 наиболее близок к Avian Avulavirus-12, а также к Avian Avulavirus-1 и Avian Avulavirus-9 [43].

Экологические аспекты циркуляции Avian Avulavirus-16 в популяции диких птиц

В 2014 году в рамках программы эпиднадзора за гриппом птиц в юго-восточной части Южной Кореи был выделен новый образец парамиксовируса из фекалий диких птиц, обитающих в водно-болотной

местности. Морфологически вирусные частицы имели плеоморфную форму с типичным для парамиксовирусов расположением поверхностных гликопротеидов. Серологические тесты показали, что данный образец парамиксовируса представляет собой новый вид Avian Avulavirus-16. Филогенетически он наиболее тесно связан с Avian Avulavirus-1, затем Avian Avulavirus-9, -12 и в меньшей степени -13. При серологических исследованиях проб от различных видов диких птиц Avian Avulavirus-16 был найден только у диких птиц отряда гусеобразные (евразийский чирок, европейская свистулька, кряква и пестроносая кряква) [10].

Экологические аспекты циркуляции Avian Avulavirus-20 в популяции диких птиц

На территории Казахстана в 2013, 2014 годах из образцов носоглоточных и клоакальных смывов дикой чайки-черноголового хохотуна (отряд ржанкообразные) был выделен новый парамиксовирус птиц, охарактеризованный как Avian Avulavirus-20. При морфологическом исследовании было показано, что вирионы имеют строение, характерное для парамиксовирусов. Вирусологические исследования показали отсутствие патогенных свойств Avian Avulavirus-20 при инфицировании цыплят. Важно отметить тот факт, что Avian Avulavirus-20 был выделен от птиц только семейства чайковые, тогда как большинство видов авулавирусов характерны для птиц семейства утиные. Можно предположить, что птицы отряда ржанкообразные обладают большей чувствительностью к Avian Avulavirus-20 [13].

Экологические аспекты циркуляции Avian Avulavirus-21 в популяции диких птиц

В 2015 году новый парамиксовирус птиц Avian Avulavirus-21 был выделен из фекалий диких перелетных птиц в Южной Корее (залив Чонсу, западный регион Южной Кореи). Среди диких птиц, встречающихся на этой территории, обитает много водоплавающих птиц, таких как белолобый гусь, гуменник, черный журавль, огарь, белохвостый песочник, фифи, поручейник, желтоклювая цапля, обыкновенная колпица, а также встречаются японский канюк, чеглок, седоголовая овсянка, японский сорокопуд [14].

Проблемы вакцинации

В настоящее время для вакцинации от ВБН домашней и коммерческой птицы используются низкопатогенные штаммы, такие как LaSota. Но остается под вопросом их способность обеспечить достаточно эффективный иммунный ответ против новых диких штаммов, филогенетически далеких от вакцинных [19, 44]. Еще одна проблема вакцинации птиц на сегодняшний день связана с межвидовой передачей вакцинных штаммов вирусов от домашней птицы к дикой. Так, различные вспышки заболеваний, вызванных вакцинными штаммами среди диких птиц, были выявлены в Мексике, Японии, Финляндии [44, 45]. В связи с данной ситуацией следует пересмотреть стратегию и критерии выбора вакцинных штаммов. Также необходим

непрерывный мониторинг диких и синантропных видов птиц на наличие вирусных инфекций.

Практическое применение авулавирусов

У ряда представителей парамиксовирусов (ВБН) был обнаружен онколитический эффект, что позволяет использовать их в разработке средств противоопухолевой терапии [46].

Особенности репликации и консервативные свойства генома делают их подходящими и безопасными для создания векторных вакцин. На данный момент остро стоит проблема создания эффективных вакцин против высоковирулентных штаммов ВБН. В качестве живых ослабленных вакцин против ВБН в настоящее время применяют природные штаммы ВБН с низкой вирулентностью. Но в результате плановых вакцинаций домашняя птица в ряде случаев становится менее чувствительна к применяемым в настоящее время вакцинам. Виды авулавирусов, не вызывающих клинических признаков заболевания, могут быть использованы в качестве материала для создания рекомбинантных вакцин от ВБН [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведенных данных видно, что основными носителями авулавирусов среди диких птиц являются водоплавающие птицы. Самым распространенным и наиболее изученным является Avian Avulavirus-1, известный как вирус болезни Ньюкасла. Его резервуаром и переносчиком в дикой природе чаще всего являются птицы отрядов гусеобразные и голубинообразные. Зафиксированы случаи выявления Avian Avulavirus-1 у птиц отрядов воробьинообразные, курообразные, гагарообразные, совообразные и ястребообразные, что свидетельствует о большом разнообразии потенциальных хозяев и переносчиков данного вируса. Особое внимание к данному варианту авулавирусов объясняется тем, что он вызывает массовые эпизоотии среди домашних птиц, прежде всего у курей.

Avian Avulavirus-3 был выделен только один раз (Бельгия) от попугаевых в неволе на европейской территории континентальной Евразии.

Avian Avulavirus-4 чаще всего регистрировался на азиатской территории Евразии (Китай, Южная Корея). Avian Avulavirus-4 выделялся от водоплавающих птиц отряда гусеобразные, но также был выделен от воробьинообразных и ржанкообразных.

Avian Avulavirus-6 был зарегистрирован на всей территории Евразии у птиц отряда гусеобразные и аистообразные.

Avian Avulavirus-8 был выделен в центральной Евразии на территории Казахстана и Монголии от птиц отрядов гусеобразных и воробьинообразных.

Avian Avulavirus-9 был зарегистрирован только в европейской части Евразии у гусеобразных.

Avian Avulavirus-11 был выделен только один раз – во Франции от бекаса (отряд ржанкообразных).

Avian Avulavirus-12 был выделен от птиц семейства утиные в европейской части Евразии (Италия). Avian Avulavirus-13 (от птиц отряда гусеобразных) и Avian Avulavirus-20 (от птиц отряда ржанкообразных) были выделены в центральной части Евразии (Казахстан). Avian Avulavirus-16 был выделен от птиц семейства утиные в Южной Корее в азиатской части континентальной Евразии. Avian Avulavirus-21 был выделен от диких перелетных птиц в Южной Корее.

Проведённый анализ имеющихся литературных данных показал, что авулавирусы широко распространены в популяциях диких птиц на всей территории Евразии. Эпидемический и эпизоотический потенциал этих вирусов, за исключением Avian Avulavirus-1 (вирус болезни Ньюкасла), в настоящее время слабо изучен и возможно эти вирусы несут потенциальную опасность для человека и особенно для птицеводства, что указывает на необходимость мониторинга за ними в дикой природе.

Финансирование

Аналитические работы, связанные с Avian Avulavirus-1 (вирус болезни Ньюкасла), выполнены в рамках гранта Российского научного фонда № 25-44-02015. Аналитические работы, связанные с другими вариантами Avian Avulavirus выполнены в рамках Государственного задания 125031903984-1.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- MacLachlan NJ, Dubovi JE. *Paramyxoviridae and Pneumoviridae. Fenner's Veterinary Virology*. NY: Elsevier; 2017.
- Kaleta EF, Broden M. Detection, significance and control of paramyxoviruses in birds. *Tierarztl Prax*. 1994; 22(4): 329–33.
- Korotetskiĭ IS, Bogoiavlenskii AP, Prilipov AG, Usachev EV, Usacheva OV, Turgambetova AS. Molecular genetic characteristics of the newcastle disease virus velogenic strains isolated in Russia, Ukraine, Kazakhstan, and Kirghizia. *Vopr Virusol*. 2010; 55(4): 29–32.
- Ellakany HF, Elbestawy AR, Abd El-Hamid HS, Zedan RE, Gado AR, Taha AE, et al. Role of Pigeons in the Transmission of Avian Avulavirus (Newcastle Disease-Genotype VIId) to Chickens. *Animals (Basel)*. 2019; 9(6): 338. doi: 10.3390/ani9060338
- Alexander DJ. Newcastle disease and other avian paramyxoviruses. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2000; 19(2): 443–462. doi: 10.20506/rst.19.2.1231 Experimental infection of mice with avian paramyxovirus serotypes 1 to 9.
- Khattar SK, Palaniyandi S, Samal S, LaBranche CC, Montefiori DC, Zhu X, et al. Evaluation of humoral, mucosal, and cellular immune responses following co-immunization of HIV-1 Gag and Env proteins expressed by Newcastle disease virus. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(2): 504–15. doi: 10.4161/21645515.2014.987006
- Rima BK, Collins PL, Easton AJ, et al. *Implementation of taxon-wide non-Latinized binomial species names in the family Paramyxoviridae*. Report number: ICTV [International Committee for Taxonomy of Viruses] Proposal (Taxoprop). 2016; No. 2016.011a M.
- Thampaisarn R, Bui VN, Trinh DQ, Nagai M, Mizutani T, Omatsu T, et al. Characterization of avian paramyxovirus serotype 14, a novel serotype, isolated from a duck fecal sample in Japan. *Virus Res*. 2017; 228: 46–57. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.018
- Thomazelli LM, de Araujo J, Fabrizio T, Walker D, Reischak D, Ometto T, et al. Novel avian paramyxovirus (APMV-15) isolated from a migratory bird in South America. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0177214. doi: 10.1371/journal.pone.0177214
- Lee HJ, Kim JY, Lee YJ, Lee EK, Song BM, Lee HS, et al. A Novel Avian Paramyxovirus (Putative Serotype 15) Isolated from Wild Birds. *Front Microbiol*. 2017; 8: 786. doi: 10.3389/fmicb.2017.00786
- Amarasinghe GK, Arechiga NG, Ceballos A, Banyard C, Basler CF, Bavari S, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2018. *Archives of Virology*. 2018; 163(8): 2283–2294. doi: 10.1007/s00705-018-3814-x
- Wille M, Aban M, Wang J, Moore N, Shan S, Marshall J, et al. Antarctic penguins as reservoirs of diversity for avian avulaviruses. *J Virol*. 2019; 93(11): e00271-19. doi: 10.1128/JVI.00271-19
- Карамендин К.О., Саятов М.К., Кыдырма-нов А.И., Касымбеков И др., Асанова С.Е., Даулбаева К.Д. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов птичьего авулавируса -20, выделенных от диких птиц. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(4): 185–192. doi: 10.36233/0507-4088-2019-64-4-185-192
- Jeong J, Kim Y, An I, Wang SJ, Kim Y, Lee HJ, et al. Complete genome sequence of a novel avian paramyxovirus isolated from wild birds in South Korea. *Arch. Virol*. 2018; 163(1): 223–227. doi: 10.1007/s00705-017-3588-6
- Liu YP, Kuo ST, Chiou CJ, Terregino C, Tsai HJ. Novel avian metaavulavirus isolated from birds of the family Columbidae in Taiwan. *Vet Microbiol*. 2019; 236: 108377. doi: 10.1016/j.vetmic.2019.07.029
- Veen J, Yurlov AK, Delany SN, Mihantiev AI, Selivanova MA Boere GC. *An atlas of movements of Southwest Siberian waterbirds*. Wetlands International; 2005.
- Rahman AU, Munir M, Shabbir MZ. A comparative genomic and evolutionary analysis of circulating strains of Avian Avulavirus 1 in Pakistan. *Mol Genet Genomics*. 2019; 294(5): 1289–1309. doi: 10.1007/s00438-019-01580-w
- Hussain A, Wajid A, Ather S, Alyas K, Awais M, Khan MR, et al. Isolation and genetic characterization of virulent strains of avian paramyxovirus-1 from multiple avian species in Azad Jammu and Kashmir 2017–2018. *Braz J Microbiol*. 2020; 51(1): 385–394. doi: 10.1007/s42770-019-00193-0
- Alexander DJ. Newcastle disease in the European Union 2000–2009. *Avian Pathology*. 2011; 40 (6): 547–558. doi: 10.1080/03079457.2011.618823
- Fan S, Wang T, Gao X, Ying Y, Li X, Li Y, et al. Phylogenetic analysis of Newcastle disease viruses isolated from wild birds in the Poyang Lake region of China. *J Vet Med Sci*. 2015; 77(9): 1143–9. doi: 10.1292/jvms.14-0080

21. Wille M, Eden JS, Shi M, Klaassen M, Hurt AC, Holmes EC. Virus-virus interactions and host ecology are associated with RNA virome structure in wild birds. *Mol Ecol*. 2018; 27(24): 5263–5278. doi: 10.1111/mec.14918
22. GOV. UK. *Newcastle disease in Europe*. <https://www.gov.uk/government/publications/newcastle-disease-in-europe> [Date of access: April 20, 2024].
23. Napp S, Alba A, Rocha AI, Sánchez A, Rivas R, Majón N, et al. Six-year surveillance of Newcastle disease virus in wild birds in north-eastern Spain (Catalonia). *Avian Pathol*. 2017; 46(1): 59–67. doi: 10.1080/03079457.2016.1206177
24. Paştıu AI, Pap PL, Vágási CI, Niculae M, Páll E, Domşa C, et al. Wild Birds in Romania Are More Exposed to West Nile Virus Than to Newcastle Disease Virus. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2016; 16(3): 176–80. doi: 10.1089/vbz.2015.1805
25. Murashkina T, Sharshov K, Gadzhiev A, Petherbridge G, Derko A, et al. Avian Influenza Virus and Avian Paramyxoviruses in Wild Waterfowl of the Western Coast of the Caspian Sea (2017–2020). *Viruses*. 2024; 16(4): 598. doi: 10.3390/v16040598
26. Kabilov MR, Alikina TY, Yurchenko KS, Glushchenko AV, Gunbin KV, Shestopalov AM, et al. Complete Genome Sequences of Two Newcastle Disease Virus Strains Isolated from a Wild Duck and a Pigeon in Russia. *Genome Announc*. 2016; 4(6): e01348–16. doi: 10.1128/genomeA.01348-16
27. Yurchenko KS, Sobolev IA, Glushchenko AV, Shestopalov AM. Complete Genome Sequence of Genotype Ib Newcastle Disease Virus Isolated from a Mallard (*Anas platyrhynchos*) in Russia. *Genome Announc*. 2015; 3(6): e01414-15. doi: 10.1128/genomeA.01414-15
28. Orynbayev MB, Fereidouni S, Sansyzbai AR, Seidakhmetova BA, Strochkov VM, Nametov AM, et al. Genetic diversity of avian avulavirus 1 (Newcastle disease virus genotypes VIg and VIb) circulating in wild birds in Kazakhstan. *Arch Virol*. 2018; 163(7): 1949–1954. doi: 10.1007/s00705-018-3815-9
29. Kim BY, Lee DH, Kim MS, Jang JH, Lee YN, Park JK, et al. Exchange of Newcastle disease viruses in Korea: The relatedness of isolates between wild birds, live bird markets, poultry farms and neighboring countries. *Infection, Genetics and Evolution*. 2012; 12(12): 478–482. doi: 10.1016/j.meegid.2011.12.004
30. Wang JY, Liu WH, Ren JJ, Tang P, Wu N, Wu HY, et al. Characterization of emerging Newcastle disease virus isolates in China. *Virology J*. 2015; 12: 119. doi: 10.1186/s12985-015-0351-z
31. Desingu PA, Singh SD, Dhama K, Vinodh Kumar OR, Barathidasan R, Malik YS, et al. Molecular characterization, isolation, pathology and pathotyping of peafowl (*Pavo cristatus*) origin Newcastle disease virus isolates recovered from disease outbreaks in three states of India. *Avian Pathol*. 2016; 45(6): 674–682. doi: 10.1080/03079457.2016.1198005
32. Shihmanter E, Weisman Y, Manwell R, Alexander D, Lipkind M. Mixed paramyxovirus infection of wild and domestic birds in Israel. *Vet Microbiol*. 1997; 58: 73–78. doi: 10.1016/s0378-1135(97)00147-8
33. Gogoi P, Ganar K, Kumar S. Avian Paramyxovirus: A Brief Review. *Transbound Emerg Dis*. 2017; 64(1): 53–67. doi: 10.1111/tbed.12355
34. Aziz-Ul-Rahman, Munir M, Shabbir MZ. Comparative evolutionary and phylogenomic analysis of Avian avulaviruses 1–20. *Mol Phylogenet Evol*. 2018; 127: 931–951. doi: 10.1016/j.ympev.2018.06.040
35. Reeves AB, Poulson RL, Muzyka D, Ogawa H, Imai K, Bui VN, et al. Limited evidence of intercontinental dispersal of avian paramyxovirus serotype 4 by migratory birds. *Infect Genet Evol*. 2016; 40: 104–108. doi: 10.1016/j.meegid.2016.02.031
36. Karamendin K, Kydyrmanov A, Seidalina A, Asanova S, Daulbayeva K, Kasymbekov Y, et al. Circulation of avian paramyxoviruses in wild birds of Kazakhstan in 2002–2013. *Virology Journal*. 2016; 13: 23. doi: 10.1186/s12985-016-0476-8
37. Tseren-Ochir EO, Yuk SS, Khishgee B, Kwon JH, Noh JY, Hong WT, et al. Molecular Characterization of Avian Paramyxovirus Types 4 and 8 Isolated from Wild Migratory Waterfowl in Mongolia. *J Wildl Dis*. 2018; 54(2): 342–346. doi: 10.7589/2017-03-067
38. Yin R, Zhang P, Liu X, Chen Y, Tao Z, Ai L, et al. Dispersal and Transmission of Avian Paramyxovirus Serotype 4 among Wild Birds and Domestic Poultry. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 212. doi: 10.3389/fcimb.2017.00212
39. Tseren-Ochir EO, Kwon JH, Noh JY, Jeong JH, Jeong S, Kim KJ, et al. Molecular characterization and genetic diversity of avian paramyxovirus type 4 isolated in South Korea from 2013 to 2017. *Infect Genet Evol*. 2018; 61: 127–133. doi: 10.1016/j.meegid.2018.03.025
40. Sobolev IA, Sharshov K, Yurchenko K, Korneev D, Glushchenko A, Alikina T, et al. Characterization of avian paramyxovirus type 6 isolated from a Eurasian teal in the intersection of migratory flyways in Russia. *Archives of Virology*. 2016; 161(11): 3275–9. doi: 10.1007/s00705-016-3029-y
41. Chen Y, Ding Z, Liu X, Chen J, Li J, Fei Y, et al. Biological and phylogenetic characterization of a novel hemagglutination-negative avian avulavirus 6 isolated from wild waterfowl in China. *Transbound Emerg Dis*. 2018; 65(6): 1421–1428. doi: 10.1111/tbed.13005
42. Choi KS, Kim JY, Lee HJ, Jang MJ, Kwon HM, Sung HW. Genetic Diversity of Avian Paramyxovirus Type 6 Isolated from Wild Ducks in the Republic of Korea. *J Wildl Dis*. 2018; 54(3): 558–563. doi: 10.7589/2017-07-158
43. Karamendin K, Kydyrmanov A, Seidalina A, Asanova S, Sayatov M, Kasymbekov E, et al. Complete Genome Sequence of a Novel Avian Paramyxovirus (APMV-13) Isolated from a Wild Bird in Kazakhstan. *Genome Announc*. 2016; 4(3): e00167–16. doi: 10.1128/genomeA.00167-16
44. Hicks JT, Dimitrov KM, Afonso CL, Ramey AM, Bahl J. Global phylodynamic analysis of avian paramyxovirus-1 provides evidence of inter-host transmission and intercontinental spatial diffusion. *BMC Evol Biol*. 2019; 19(1): 108. doi: 10.1186/s12862-019-1431-2
45. Ayala AJ, Dimitrov KM, Becker CR, Goraichuk IV, Arns CW, Bolotin VI, et al. Presence of Vaccine-Derived Newcastle Disease Viruses in Wild Birds. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0162484. doi: 10.1371/journal.pone.0162484

46. Матвеева О.В., Кочнева Г.В., Нетесов С.В., Онищенко С.Б., Чумаков П.М. Механизмы онколитического действия парамиксовируса Сендай. *Acta Naturae*. 2015; 25: 6–17. [Matveeva OV, Kochneva GV, Netesov SV, Onikienko SB, Chumakov PM. Mechanisms of oncolytic action of paramyxovirus Sendai. *Acta Naturae*. 2015; 25: 6–17. (In Russ.)].

47. Yoshida A, Samal SK. Avian Paramyxovirus Type-3 as a Vaccine Vector: Identification of a Genome Location for High Level Expression of a Foreign Gene. *Front Microbiol*. 2017; 8: 693. doi: 10.3389/fmicb.2017.00693

Сведения об авторах

Соломатина Мария Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоразнообразия вирусов института вирусологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; e-mail: mvsolomatina@frcftm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0736-0271>

Казачкова Евгения Александровна – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной биологии патогенных микроорганизмов института вирусологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; e-mail: kazachkova.evgeniya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3794-1018>

Шаршов Кирилл Александрович – кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоразнообразия вирусов института вирусологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; e-mail: kasharshov@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3946-9872>

Глуценко Александра Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной онкологии и испытания фармакологических средств института вирусологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; e-mail: rimmaaltai2017@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5784-0073>

Шестопалов Александр Михайлович – доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор института ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; e-mail: amshestopalov@frcftm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9734-0620>

Information about the authors

Mariya V. Solomatina – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of molecular epidemiology and virus biodiversity of The Institute of Virology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; e-mail: mvsolomatina@frcftm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0736-0271>

Evgeniya A. Kazachkova – junior researcher at the Laboratory of Experimental Biology of Pathogenic Microorganisms of The Institute of Virology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; e-mail: kazachkova.evgeniya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3794-1018>

Kirill A. Sharshov – Cand. Sc. (Biol.), head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Virus Biodiversity at the Institute of Virology of The Institute of Virology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; e-mail: kasharshov@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3946-9872>

Alexandra V. Glushchenko – Cand. Sc. (Biol.), researcher at the Laboratory of Experimental Oncology and Pharmacological Drug Testing at the Institute of Virology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; e-mail: rimmaaltai2017@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5784-0073>

Alexander M. Shestopalov – Dr. Sc. (Biol.), professor, honored scientist of the Russian Federation, Director of the Research Institute of Virology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; e-mail: amshestopalov@frcftm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9734-0620>

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДИАМЕТРОВ ДОЧЕРНИХ СЕГМЕНТОВ БИФУРКАЦИЙ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ В НОРМЕ, ПОЛУЧЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГРАФОВЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ И ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ ЧИСЛЕННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Зенин О.К.¹,
Горбаченко В.И.¹,
Грибков Д.Н.¹,
Милтиадис И.²,
Кафаров Э.С.³,
Гайрабекова Ф.Р.⁴

¹ Пензенский государственный университет Минобрнауки России (440026, г. Пенза, ул. Красная, 40, Россия)

² Университет Палермо (Università degli Studi di Palermo) (90133, Пьяцца Марина, 61, Палермо, Италия)

³ Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова Минобрнауки России (364024, г. Грозный, ул. А. Шерипова, 32, Чеченская Республика, Россия)

⁴ Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России (414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Зенин Олег Константинович
e-mail: zen.olegz@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Точное определение диаметров венечных артерий сердца человека (ВАСЧ) играет ключевую роль в диагностике, оценке рисков и планировании лечения ишемической болезни сердца. Поскольку сосудистые сети имеют фрактальную структуру и состоят из артериальных бифуркаций (АБ), важной задачей является прогнозирование диаметров дочерних (дистальных) артериальных сегментов (АС) на основе известной величины диаметра материнского (проксимального) АС. Известные методы численного моделирования – прогнозирования диаметров артерий используют приближенные аналитические зависимости, полученные эмпирически.

Цель. Провести сравнительный анализ результатов прогнозирования диаметров дочерних сегментов (составных частей бифуркации), полученных с использованием графовых нейронных сетей и известных методов численного моделирования (ИМЧМ), основанных на данных морфометрии реальных венечных артерий сердца человека в норме.

Методы. Для достижения поставленной цели были реализованы и протестированы различные архитектуры GNN: GCN, GraphSAGE, GAT и TransformerConv. А также ИМЧМ и многослойный перцептрон. Проведен сравнительный статистический анализ результатов. Использовали ранее полученные данные морфометрии величин внутренних диаметров АС, составляющих 30 графов коррозионных препаратов ВАСЧ в норме.

Результаты. Впервые предложено использовать GNN для решения данной задачи. Сравнительный анализ результатов показал, что все GNN-модели превосходили по точности ИМЧМ и многослойный перцептрон, в прогнозировании величин диаметров дочерних АС меньшего калибра. Наилучшие результаты продемонстрировала TransformerConv, достигнув коэффициента детерминации $R^2 = 0,96$ и $RMSE = 0,199$ для прогноза большего дочернего диаметра и $R^2 = 0,76$ и $RMSE = 0,221$ — для меньшего.

Заключение. Разработанные модели могут стать основой для создания клинических систем поддержки принятия решений, позволяющих более точно оценивать состояние структуры ВАСЧ.

Ключевые слова: сердце человека, венечные артерии, графовые нейронные сети, прогнозирование диаметров, артериальная бифуркация, медицинская диагностика

Статья поступила: 29.12.2025
Статья принята: 17.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Зенин О.К., Горбаченко В.И., Грибков Д.Н., Милтиадис И., Кафаров Э.С., Гайрабекова Ф.Р. Сравнительный анализ результатов прогнозирования диаметров дочерних сегментов бифуркаций венечных артерий в норме, полученных с использованием графовых нейронных сетей и известных методов численного моделирования. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 57-63. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.7

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF PREDICTING DIAMETERS OF DAUGHTER SEGMENTS OF CORONARY ARTERY BIFURCATIONS UNDER NORMAL CONDITIONS, OBTAINED USING GRAPH NEURAL NETWORKS AND KNOWN NUMERICAL MODELING METHODS

Zenin O.K.¹,
Gorbachenko V.I.¹,
Gribkov D.N.¹,
Miltiadis I.²,
Kafarov E.S.³,
Gairabekova E.R.⁴

¹ Penza State University (Krasnaya St., 40, 440026 Penza, Russian Federation)

² University of Palermo (Piazza Marina, 61, Palermo 90133, Italy)

³ A.A. Kadyrov Chechen State University (A. Sheripov St., 32, Grozny 364024, Chechen Republic, Russian Federation)

⁴ Astrakhan State Medical University (Bakinskaya St., 121, Astrakhan 414000, Russian Federation)

Corresponding author:

Oleg K. Zenin

e-mail: zen.olegz@gmail.com

ABSTRACT

Background. The accurate determination of human coronary artery (HCA) diameters plays a pivotal role in the diagnosis, risk assessment, and treatment planning of ischemic heart disease. Given that vascular networks possess a fractal structure and consist of arterial bifurcations (AB), a critical task is the prediction of the diameters of daughter (distal) arterial segments (AS) based on the known diameter of the mother (proximal) AS. Existing numerical modeling methods (ENMM) for predicting arterial diameters rely on approximate analytical dependencies derived empirically.

Aim. To conduct a comparative analysis of the results of predicting diameters of daughter segments (bifurcation components) obtained using Graph Neural Networks and known numerical modeling methods based on morphometric data of real healthy human coronary arteries.

Methods. To achieve this objective, various GNN architectures were implemented and tested: GCN, GraphSAGE, GAT, and TransformerConv. Additionally, ENMM and a Multilayer Perceptron (MLP) were evaluated. A comparative statistical analysis of the results was conducted. The study utilized previously obtained morphometric data on the internal diameters of AS comprising 30 corrosion cast graphs of healthy HCAs.

Results. This study proposes the use of GNNs for this specific task for the first time. Comparative analysis demonstrated that all GNN models surpassed both ENMM and the Multilayer Perceptron in accuracy when predicting the diameters of smaller-caliber daughter AS. The TransformerConv architecture demonstrated the best performance, achieving a coefficient of determination $R^2 = 0.96$ and RMSE = 0.199 for predicting the larger daughter segment diameter, and $R^2 = 0.76$ and RMSE = 0.221 for the smaller segment.

Conclusion. The developed models may serve as the foundation for creating clinical decision support systems, enabling more precise assessments of the structural status of human coronary arteries.

Keywords: human heart, coronary arteries, graph neural networks, diameter prediction, arterial bifurcation, medical diagnostics

Received: 29.12.2025

Accepted: 17.06.2026

Published: 23.07.2026

For citation: Zenin O.K., Gorbachenko V.I., Gribkov D.N., Miltiadis I., Kafarov E.S., Gairabekova E.R. Comparative analysis of the results of predicting diameters of daughter segments of coronary artery bifurcations under normal conditions, obtained using graph neural networks and known numerical modeling methods. *Acta biomeica scientifica*. 2026; 11(3): 57-63. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.7

ОБОСНОВАНИЕ

Актуальность проблемы прогнозирования диаметров венечных артерий сердца человека (ВАСЧ) сложно переоценить в современной кардиологии. Точное определение этих параметров играет критически важную роль в диагностике, профилактике и лечении ишемической болезни сердца, включая обнаружение стенозов, оценку гемодинамических рисков и планирование реваскуляризации.

С морфологической точки зрения внутриорганные артериальные русла принято рассматривать как фрактальные системы [1, 2]. Их основным структурным компонентом является артериальная бифуркация (АБ), состоящая из материнского (проксимального) артериального сегмента (АС) (D) и двух дочерних (дистальных) АС (d_{max} и d_{min}), отличающихся величиной внутреннего диаметра. В связи с этим, задача прогнозирования диаметров дочерних АС на основе известного значения диаметра материнского АС представляет значительный практический интерес. Для ее решения существуют известные методы численного моделирования (ИМЧМ) [3, 4], тогда как современные методы машинного обучения, в частности нейронные сети, до сих пор не нашли своего применения в этой области.

Структура сосудистого русла может быть представлена в виде графа — бинарного дерева. Для работы с данными такой структуры был разработан специальный класс алгоритмов — графовые нейронные сети (GNN) [5]. В то время как типичными задачами для GNN являются задачи классификации исследуемых объектов или предсказание связей, в данной работе предлагается новаторский подход: использование GNN для решения задачи регрессии, а именно прогнозирования диаметров дочерних АС на основе величины диаметра материнского АС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ результатов прогнозирования диаметров дочерних сегментов (составных частей бифуркации), полученных с использованием графовых нейронных сетей и известных методов численного моделирования, основанных на данных морфометрии реальных венечных артерий сердца человека в норме.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования. В основу исследования легли результаты морфометрического анализа 30 ВАСЧ, полученные методом коррозионного препарирования [6]. Исходные данные были предоставлены в формате Excel-таблицы. Из всего набора признаков для обучения и валидации модели были отобраны следующие: величина диаметра материнского АС (D , мм); пол: 1-мужской пол, 2-женский пол; возрастная группа

пациента: 1 — лица 2-го периода зрелого возраста (мужчины от 36 до 60 лет, женщины от 36 до 55 лет) и 2 — пожилого возраста (мужчины от 61 до 75 лет, женщины от 56 до 75 лет) (Классификация АПН СССР (1965); уровень деления — вновь образовавшийся ряд АБ: от 1 до 20. Целевыми переменными, которые предстояло предсказать, выступили диаметры двух дочерних АС: d_{max} (мм) — диаметр большего АС и d_{min} (мм) — диаметр меньшего АС. Исследуемая выборка включала 30 образцов, в каждом из которых количество измеренных АС было больше 100. Данные были структурированы в виде 30 графов. Уровень деления и все значения диаметров рассматривались как числовые переменные, а пол и возрастная группа — как категориальные. Предварительный статистический анализ с применением библиотек Pandas и NumPy позволил установить, что закон распределения величин диаметров АС отличается от нормального и содержит выбросы.

Преобразование данных и построение графов. Для реализации GNN использовался фреймворк PyTorch Geometric (PyG) [7]. Подготовку табличных данных из Excel осуществляли с помощью библиотеки Pandas, данные преобразовывались в тензоры PyTorch. Анатомические связи (для построения графовой структуры данных) между АС определяли с применением библиотеки NetworkX [8]. Во избежание утечки данных (data leakage) разделение на обучающую и тестовую выборки проводилось на уровне целых русел ВАСЧ (графов). Обучающая выборка содержала 22 русла ВАСЧ (графа) (73 %), тестовая — 8 (27 %). Такой подход гарантирует, что модель не будет использовать информацию о структуре русел (графов) из тестового набора во время обучения. Обучающие данные были нормализованы с помощью RobustScaler из библиотеки scikit-learn [9], которая устойчива к выбросам. Параметры нормализации были сохранены для последующего применения к тестовым данным и при инференсе.

Архитектуры GNN. Были реализованы четыре ключевые архитектуры GNN: GCN (Graph Convolutional Network — графовая свёрточная сеть), GraphSAGE (Sample and Aggregate — графовая сеть выборки и агрегирования), GAT (Graph Attention Network — графовая сеть внимания) и TransformerConv (Graph Transformer — графовый трансформер). Для сравнения эффективности GNN-подхода также был использован многослойный перцептрон (MLP), обученный на тех же исходных признаках, но без учета графовой структуры и результаты ИМЧМ.

Используемое оборудование и процесс обучения. Все эксперименты проводились на ПК с ОС Windows 11, использующем подсистему WSL2 с дистрибутивом Ubuntu 24.04. Конфигурация оборудования: процессор Intel Core i7-14700KF, 64 ГБ ОЗУ, графический процессор Nvidia с 32 ГБ видеопамати. Используемые версии библиотек: PyTorch 2.7.0+cu128 и PyTorch Geometric 2.6.1. Для обучения моделей применяли оптимизатор AdamW [10] с L2-регуляризацией (weight decay) для борьбы с переобучением; функцию потерь HuberLoss [11], которая сочетает преимущества MSE (для малых ошибок)

и MAE (для больших ошибок), что делает ее устойчивой к выбросам. Для регуляризации использовали технику Dropout, а также раннюю остановку (early stopping) при отсутствии улучшения функции потерь в течение 50 эпох. Автоматизированный поиск гиперпараметров осуществляли с помощью библиотеки Optuna [12] в течение 200 проходов (trials). Логирование всех экспериментов осуществлялось в среде MLflow.

ИМЧМ – базовые модели для сравнения. Для верификации результатов нейросетевого прогнозирования были использованы ИМЧМ [3, 4]. Модель на основе работы [3] использует связь между значениями материнского AC (D), большего и меньшего дочерних AC (d_{max} и d_{min}), а также коэффициент асимметрии ($ratio$):

$$D^{\frac{7}{3}} = d_{max}^{\frac{7}{3}} + d_{min}^{\frac{7}{3}} \quad (1)$$

где D — материнского AC, d_{max} — диаметр большего дочернего AC и d_{min} — диаметр меньшего дочернего AC. Также авторы показывают асимметрию ветвления как отношение величин дочерних диаметров:

$$ratio = \frac{d_{min}}{d_{max}}. \quad (2)$$

В результате из (1) и (2) можно рассчитать диаметры дочерних AC:

$$d_{max} = D \cdot \left(\frac{1}{1 + ratio^{\frac{7}{3}}} \right)^{\frac{3}{7}}, \quad (3)$$

$$d_{min} = ratio \cdot d_{max}. \quad (4)$$

где: $ratio=0,625$

Модель на основе работы [4] связывает величины диаметров дочерних AC (d_{max} и d_{min}) со значением диаметра материнского AC (D) и параметрами асимметрии (α, β):

$$d_{max} = \alpha D, \quad d_{min} = \beta D. \quad (5)$$

где $\alpha \approx 0,9, \beta \approx 0,6$.

Сравнительный анализ результатов моделирования. Для оценки точности прогнозов использовали две метрики. А именно R^2 (коэффициент детерминации) и значение RMSE (среднеквадратичная ошибка). Качество прогнозирования было оценено на тестовой выборке с использованием коэффициента детерминации (R^2). Данная метрика определяет, какая доля дисперсии зависимой переменной объясняется регрессионной моделью. Для расчета коэффициента детерминации (R^2) использовали формулу, представленную ниже:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (6),$$

где y_i — известное значение величины, $\hat{y}_i$ — оценка модели, $\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i$ — среднее значение величины,

n — количество примеров в тестовом наборе. Чем ближе к 1, тем лучше. Отрицательное значение означает, что модель работает хуже, чем простое предсказание средним значением. Также была использована метрика RMSE (Root Mean Squared Error) — стандартная величина ошибки в задачах регрессии, делает размерность метрики такой же, как у исходных данных (мм), что удобно для интерпретации:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2} \quad (7).$$

Чем ближе к 0, тем лучше. Сравнивали пять современных архитектур GNN, а также две классические аналитические модели из научной литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предварительный анализ результатов (табл. 1) показывает, что прогнозировать величину d_{min} заметно сложнее, чем d_{max} . Рассчитанные значения R^2 и RMSE для различных архитектур MLP и GNN, а также ИМЧМ, описанных в литературе [3, 4] говорят о том, что для всех моделей (кроме TransformerConv) значение R^2 для меньшего дочернего AC существенно ниже, а величина RMSE — выше. Это логично, так как величина меньшего дочернего AC может сильнее зависеть от гемодинамических и топологических факторов. Представленные результаты прогнозирования двух ключевых параметров AC ВАСЧ: d_{max} — значение диаметра большего дочернего AC АБ и d_{min} — значение диаметра меньшего дочернего AC АБ. MLP (многослойный перцептрон) показывают удовлетворительные результаты, особенно для прогнозирования значения d_{max} . Этот результат заметно лучше, чем у GCN и GraphSAGE, т.е. даже без учета явной графовой структуры сеть может уловить основные закономерности.

Однако ее отставание от лучших GNN подтверждает важность учета связей. Значения, полученные с использованием GCN и GraphSAGE, показали средние, довольно скромные результаты для d_{max} . Их простые механизмы агрегации информации от ближайших соседей, видимо, недостаточны для точного моделирования ВАСЧ. Следует также отметить, что GraphSAGE немного лучше справляется с предсказанием величины d_{min} , чем архитектуры MLP и GCN. GAT (сеть внимания) проявляет избирательность. Для d_{max} она вторая по точности после TransformerConv ($R^2 = 0,71$), тогда как для d_{min} показывает худший RMSE среди исследуемых сетей. Возможно, механизм внимания GAT помогает выделить ключевые «родительские» признаки для большего дочернего AC (d_{max}), но оказывается менее эффективным для меньшего AC (d_{min}). TransformerConv демонстрирует исключительную точность для значений обоих параметров:

ТАБЛИЦА 1

ЗНАЧЕНИЯ R^2 И RMSE ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ АРХИТЕКТУР MLP И GNN, А ТАКЖЕ ИМЧМ, ОПИСАННЫХ В ЛИТЕРАТУРЕ

TABLE 1

R^2 AND RMSE VALUES FOR VARIOUS MLP AND GNN ARCHITECTURES, AS WELL AS ENMM, DESCRIBED IN THE LITERATURE

Модель	Результаты прогнозирования			
	d_{max}		d_{min}	
	R^2	RMSE (мм)	R^2	RMSE (мм)
MLP	0,59	0,566	0,37	0,359
GCN	0,51	0,625	0,37	0,359
GraphSAGE	0,53	0,612	0,43	0,341
GAT	0,71	0,479	0,28	0,385
TransformerConv	0,95	0,199	0,76	0,221
Модель Olufsen M.S. et al. [12]	0,42	0,675	-0,79	0,609
Модель Huo Y. & Kassab G. [3]	0,46	0,653	-0,51	0,559

Примечания: d_{max} – величина диаметра большего дочернего АС; d_{min} – величина диаметра меньшего дочернего АС; R^2 – коэффициент детерминации; RMSE – среднеквадратичная ошибка; MLP – многослойный перцептрон; GCN (Graph Convolutional Network) – графовая свёрточная сеть; GraphSAGE (Sample and Aggregate) – графовая сеть выборки и агрегирования; GAT (Graph Attention Network) – графовая сеть внимания; TransformerConv (Graph Transformer) – графовый трансформер.

R^2 близок к идеальному (0,95 и 0,76), а RMSE – минимальны (0,199 мм и 0,221 мм). Это указывает на то, что механизм внимания, лежащий в основе работы этой GNN, идеально подходит для учета сложных, нелокальных зависимостей в структуре ВАСЧ. Все GNN-архитектуры показали положительный и значимый R^2 . ИМЧМ [3, 4], основанные на физических принципах, показали неудовлетворительные или даже крайне плохие результаты, особенно для d_{min} ($R^2 = -0,79$ и $-0,51$). Это говорит о том, что реальные АБ ВАСЧ сложнее описываются традиционно используемыми для этих целей аналитическими законами.

ОБСУЖДЕНИЕ

В отличие от традиционных нейронных сетей, предназначенных для изолированных объектов (таблицы, изображения), GNN работают со структурированными системами взаимосвязанных узлов графа, извлекая информацию как из самих компонентов (узлов), так и из топологии связей между ними (ребер). Принцип работы GNN основан на механизме передачи сообщений (message passing). Узел собирает признаки своих ближайших соседей, далее собранные сообщения объединяются с помощью инвариантной к перестановке функции (сумма, среднее значение, максимум). Затем агрегированная информация комбинируется с текущими признаками узла, обновляя его состояние. Эта многослойная архитектура позволяет узлам учитывать информацию от все более далеких соседей.

В данной работе были реализованы ключевые архитектуры GNN. GCN (Graph Convolutional Network) [5] агрегирует признаки соседей с учетом их степени (количества связей). Это высокоэффективная архитектура, однако она не различает важность отдельных соседей. GraphSAGE (Sample and Aggregate) [13] вместо

использования всех соседей применяет выборку фиксированного размера, что позволяет масштабироваться на большие графы. GAT (Graph Attention Network) [14] назначает каждому соседу весовой коэффициент, определяющий его важность для текущего узла, используя механизм внимания. TransformerConv (Graph Transformer) [15] использует усовершенствованный механизм внимания, вдохновленный архитектурой трансформера [16], что позволяет учитывать более сложные глобальные зависимости в графе. Его превосходство объясняется глобальным вниманием. В отличие от GAT, который смотрит только на ближайших соседей, трансформер может оценивать важность любых узлов в графе. Это позволяет модели учесть комплексное влияние удаленных участков сосудистой сети на локальную геометрию АБ, что и приводит к высокой точности.

Сравнение эффективности моделей позволило установить четкую связь результатов моделирования и величины диаметра АС. ИМЧМ [3, 4] демонстрируют ограниченную точность прогнозирования значения исследуемого показателя для АС с большим диаметром. Это указывает на то, что модели находят явно выраженную связь величины диаметра дочернего АС и значения диаметра материнского. В то же время, все нейросетевые архитектуры демонстрируют явное превосходство над ИМЧМ [3, 4].

Для дочерних АС меньшего диаметра ситуация повторяется: все исследуемые нейронные сети превосходят результаты работы ИМЧМ. Это преимущество объясняется способностью нейросетей выявлять сложные, неочевидные связи между величинами исследуемых показателей, в то время как ИМЧМ [3, 4], основанные на упрощенных математических представлениях, не учитывают индивидуальные фенотипические особенности ВАСЧ.

Интересно, что, несмотря на естественную структуру кровотока, лишь одна графовая сеть – трансформер

(TransformerConv), смогла извлечь из этой структуры достаточную информацию для преодоления порога в 70 % по метрике R^2 при прогнозировании диаметра меньшего дочернего АС. Это достижение связано с механизмом внимания, который учитывает как локальные, так и глобальные связи в сети ВАСЧ. Анализ результатов предсказания ИМЧМ [3, 4] показывает, что они катастрофически плохи для прогноза величины d_{min} . Отрицательный R^2 означает, что их предсказания не только неточны, но и систематически ошибочны. Это ставит под сомнение универсальность лежащих в их основе физических принципов (например, законов минимума энергии или напряжения сдвига). Их относительно лучшие (но все равно низкие) показатели для прогнозирования значения d_{max} могут указывать на то, что величина диаметра большего дочернего АС все же грубо следует некоторым общим эмпирически установленным правилам.

Значительное превосходство нейросетевых моделей, особенно графовых нейронных сетей над ИМЧМ значений диаметров меньших дочерних АС, подтверждает перспективность их использования для решения теоретических и практических (клинических) медико-биологических задач. Высокие значения R^2 для всех исследованных моделей в случае большего дочернего АС свидетельствуют о сильной связи величин диаметров этой дочерней ветви и материнского АС, что также подтверждается высокой точностью гидродинамических моделей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейросетевые модели показали приемлемую эффективность в прогнозировании величин диаметров дочерних АС, входящих в состав АБ ВАСЧ, что свидетельствует о перспективности представленного подхода. GNN (особенно TransformerConv) являются мощным инструментом для прогнозирования геометрии АБ, значительно превосходя ИМЧМ. Эти модели нельзя применять для прогнозирования диаметра меньшего дочернего АС d_{min} в изученном наборе данных. Их использование может привести к серьезным ошибкам. Прогнозирование d_{min} является более сложной задачей, что требует использования наиболее совершенных архитектур (например, TransformerConv) или разработки новых специализированных подходов.

Основным недостатком работы является малый объем данных для обучения, что отрицательно сказывается на точности прогноза. Для повышения качества моделей необходимо увеличить и улучшить (свести к минимуму количество «выбросов») обучающие выборки.

Для практического применения (например, в медицинском моделировании или планировании операций) следует использовать графовые трансформеры (TransformerConv), как показавшие максимальную точность и надежность.

Исследователям в области гемодинамики стоит пересмотреть или существенно дополнить ставшие классическими законы ветвления на основе данных, полученных с помощью методов машинного обучения. Дальнейшее развитие исследований в данной области следует направить на расширение функциональности моделей путем одновременного прогнозирования не только величин диаметров, но и длин дочерних АС, а также значений углов между АС входящих в состав АБ. Это существенно повысит точность построения моделей ВАСЧ. И, следовательно, значительно улучшит перспективы широкого использования виртуальных моделей ВАСЧ в теоретической и практической медицине.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования исследования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Y.-li Chen, G.-Q. Bai, L.-xing Ren, Y. Bai, M.-y Sun, T. Shang, et al. Blood physiological and flow characteristics within coronary artery circulatory network for human heart based on vascular fractal theory. *Advances in Mechanical Engineering*. 2020; 12(7): 1–13. doi: 10.1177/1687814020933385
2. Зенин О.К., Кафаров Э.С., Милтиадис И. Сравнительный анализ результатов морфометрии внутренних диаметров сегментов, составляющих бифуркацию коррозионных препаратов реальных венечных артерий сердца человека и современных методик их расчетов. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 100-106. [Zenin OK, Kafarov ES, Miltiadis I. Comparative Analysis of Morphometric Data on Internal Diameters of Segments Forming Bifurcations in Corrosion Casts of Human Coronary Arteries and Their Calculation Using Contemporary Methods. *Acta biomedical scientifica*. 2025; 10(5): 100-106. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.11
3. Huo Y, Kassab GS. Intraspecific scaling laws of vascular trees. *Journal of the Royal Society Interface*. 2012; 9(66): 190–200. doi: 10.1098/rsif.2011.0270
4. Olufsen MS, Peskin CS, Kim WY, Pedersen EM, Nadin A, Larsen J. Numerical Simulation and Experimental Validation of Blood Flow in Arteries with Structured-Tree Outflow Conditions. *Ann Biomed Eng*. 2000; 28(11): 1281-1299. doi: 10.1114/1.1326031
5. Labonne M. *Hands-On Graph Neural Networks Using Python: Practical techniques and architectures for building powerful graph and deep learning apps with PyTorch*. Birmingham-Mumbai: Packt Publishing; 2023.
6. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021623049 Российская Федерация. Количественная анатомия внутриорганного артериального русла сердца человека: № 2021622956:

заявл. 14.12.2021: опубл. 20.12.2021 / О. Зенин, А.В. Дмитриев, И.С. Милтых; заявитель Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Пензенский Государственный Университет». [Certificate of state registration of database No. 2021623049 Russian Federation. Quantitative anatomy of the intraorgan arterial channel of the human heart: No. 2021622956: submitted. 14.12.2021: publ. 20.12.2021 / O. Zenin, AV Dmitriev, IS Milytkh; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Penza State University". (In Russ.)].

7. PyG documentation — pytorch_geometric documentation. URL: <https://pytorch-geometric.readthedocs.io/en/latest/> [date of access: December 25, 2025].

8. NetworkX — NetworkX documentation. URL: <https://networkx.org/en/> [date of access: December 25, 2025].

9. Scikit-learn: machine learning in Python — scikit-learn 1.8.0 documentation. URL: <https://scikit-learn.org/stable/> [date of access: December 25, 2025].

10. AdamW — PyTorch 2.9 documentation. URL: <https://docs.pytorch.org/docs/stable/generated/torch.optim.AdamW.html> [date of access: December 25, 2025].

11. HuberLoss — PyTorch 2.9 documentation. URL: <https://docs.pytorch.org/docs/stable/generated/torch.nn.HuberLoss.html> [date of access: December 25, 2025].

12. Akiba T, Sano S, Yanase T, Ohta T, Koyama M. Optuna: a next-generation hyperparameter optimization framework. In: *Proceedings of the 25th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. 2019. doi: 10.1145/3292500.3330701

13. Hamilton WL, Ying R, Leskovec J. Inductive representation learning on large graphs. In: *Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems*. NIPS'17. Curran Associates Inc.; 2017: 1025-1035.

14. Veličković P, Cucurull G, Casanova A, Romero A, Liò P, Bengio Y. Graph Attention Networks. arXiv. *Preprint posted online*. 2017. doi: 10.48550/ARXIV.1710.10903

15. Shi Y, Huang Z, Feng S, Zhong H, Wang W, Sun Y. Masked label prediction: unified message passing model for semi-supervised classification. *Preprint posted online September 8, 2020*. doi: 10.48550/arXiv.2009.03509

16. Vaswani A, Shazeer N, Parmar N, et al. Attention is all you need. arXiv. *Preprint posted online*. 2023. doi: 10.48550/arXiv.1706.03762

Сведения об авторах

Зенин Олег Константинович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры «Анатомия человека», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; e-mail: zen.olegz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5447-1989>

Горбаченко Владимир Иванович – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой «Компьютерные технологии, факультет вычислительной техники» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; e-mail: gorvi_edu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1012-8855>

Грибков Дмитрий Николаевич – аспирант кафедры «Компьютерные технологии, факультет вычислительной техники» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; e-mail: rororol23@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4728-5923>

Кафаров Эдгар Сабирович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой «Нормальная и топографическая анатомия с оперативной хирургией», ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова»; e-mail: Edgar-kafaroff@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9735-9981>

Илиас Милтиадис – магистрант Университета Палермо; e-mail: ilia.miltykh@you.unipa.it, <https://orcid.org/0000-0002-9130-3255>

Гайрабекова Фатима Руслановна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры «Кардиология», ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»; e-mail: miss-orstho@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-7062-7595>

Information about the authors

Oleg K. Zenin – Dr. Sc. (Med.), professor, professor at the Department of Human Anatomy, Penza State University; e-mail: zen.olegz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5447-1989>

Vladimir I. Gorbachenko – Dr. Sc. (Engineering Sciences), professor; head of the Department of Computer Technology, Faculty of Computer Engineering, Penza State University; e-mail: gorvi_edu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1012-8855>

Dmitry N. Gribov – postgraduate student, Department of Computer Technology, Faculty of Computer Engineering, Penza State University; e-mail: rororol23@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4728-5923>

Edgar S. Kafarov – Dr. Sc. (Med.), associate professor; head of the Department of Normal and Topographical Anatomy with Operative Surgery, A.A. Kadyrov Chechen State University; e-mail: Edgar-kafaroff@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9735-9981>

Ilias Miltiadis – MSc student at University of Palermo; e-mail: ilia.miltykh@you.unipa.it, <https://orcid.org/0000-0002-9130-3255>

Fatima R. Gayrabekova – Cand. Sc. (Med.), associate professor, associate professor at the Department of Cardiology, Astrakhan State Medical University; e-mail: miss-orstho@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-7062-7595>

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ (ЛДФ)

**Гурьева А.Б.,
Алексеева В.А.,
Борисова Н.В.**

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный
федеральный университет
им. М.К. Аммосова» (677000, Республика
Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского,
д.58, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Гурьева Алла Борисовна
e-mail: guryevaab@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Метод лазерной доплеровской флоуметрии является одним из актуальных и информативных способов изучения состояния микроциркуляторного русла.

Целью работы явилось проведение сравнительной характеристики показателей микроциркуляторного русла юношей и девушек по данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Материалы и методы исследования: В исследовании приняли участие 128 студентов второго курса Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Все обследованные были якутской национальности. Группа юношей состояла из 44 человек, группа девушек из 84 человек. Состояние микроциркуляции и функционирование ее регуляторных механизмов оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью двух одинаковых одноканальных портативных анализаторов «ЛАЗМА ПФ» (ООО НПП «ЛАЗМА», Москва). Измерение проведено на нижней трети правого и левого предплечий, запись велась в течение 5 минут.

Результаты. Установлены достоверные межгрупповые различия в показателях микроциркуляторного русла между обследованными юношами и девушками. Полученные результаты показали значимые половые различия в состоянии микроциркуляторного русла: у юношей зафиксированы более высокие значения шунтового кровотока ($1,71 \pm 0,13$) и большая амплитуда колебаний, обусловленных активностью эндотелия сосудов ($0,04 \pm 0,01$). У девушек же отмечались достоверно меньшие показатели шунтового кровотока ($1,34 \pm 0,07$) и активности эндотелия ($0,01 \pm 0,01$). При этом уровни нутритивного кровотока, а также активность нейрогенных и миогенных механизмов регуляции были сходны у представителей обоих полов. Среди обследуемых преобладала группа лиц с низким уровнем дыхательных колебаний кровотока (68,2 % юношей и 73,8 % девушек). А показатели сердечных колебаний кровотока находились в нормальном или сниженном уровне и также не зависели от пола.

Заключение. Исследование подчеркивает необходимость учитывать возрастные и половые особенности показателей микроциркуляторного русла при диагностике и мониторинге заболеваний сердечно-сосудистой системы, особенно у молодых людей, проживающих в экстремальных климатических условиях Якутии.

Ключевые слова: микроциркуляция, ЛДФ, юноши, девушки, Якутия

Статья поступила: 21.11.2025
Статья принята: 02.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Гурьева А.Б., Алексеева В.А., Борисова Н.В. Характеристика показателей микроциркуляторного русла юношей и девушек по данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 64-71. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.8

CHARACTERISTICS OF MICROCIRCULATORY PARAMETERS OF BOYS AND GIRLS ACCORDING TO LASER DOPPLER FLOWMETRY (LDF)

**Guryeva A.B.,
Alekseeva V.A.,
Borisova N.V.**

North-Eastern Federal University named
after M.K. Ammosov (Belinsky str., 58,
Republic of Sakha (Yakutia) 677000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Alla B. Guryeva
e-mail: guryevaab@mail.ru

ABSTRACT

The method of laser doppler flowmetry is one of the relevant and informative ways to study the state of the microcirculation.

The aim of the work was to conduct a comparative analysis of the microcirculatory system of boys and girls according to laser Doppler flowmetry (LDF).

Materials and methods. The study involved 128 second-year students of the Medical Institute of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov. All individuals were of Yakut nationality. The boys' group consisted of 44 people, the girls' group consisted of 84 people. The state of microcirculation and the functioning of its regulatory mechanisms were assessed by laser Doppler flowmetry (LDF) using two identical single-channel portable LASMA PF analyzers (OOO NPP LAZMA, Moscow). The measurement was carried out on the lower third of the right and left forearms for 5 minutes.

Results. Significant intergroup differences in microcirculatory parameters between the examined boys and girls were established. The results showed significant sex differences in the state of the microcirculatory system: the boys recorded higher values of shunt blood flow (1.71 ± 0.13) and a large amplitude of fluctuations due to vascular endothelial activity (0.04 ± 0.01). The girls had significantly lower shunt blood flow (1.34 ± 0.07) and endothelial activity (0.01 ± 0.01). At the same time, the levels of nutritional blood flow, as well as the activity of neurogenic and myogenic regulatory mechanisms, were similar in both sexes. A group of people with a low level of respiratory fluctuations in blood flow prevailed among the subjects (68.2 % of boys and 73.8 % of girls). And the indicators of cardiac fluctuations in blood flow were at a normal or reduced level and also did not depend on gender.

Conclusion. The study highlights the need to take into account the age and gender characteristics of the microcirculatory system in the diagnosis and monitoring of diseases of the cardiovascular system, especially in young people living in the extreme climatic conditions of Yakutia.

Keywords: microcirculation, LDF, boys, girls, Yakutia

Received: 21.11.2025
Accepted: 02.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Guryeva A.B., Alekseeva V.A., Borisova N.V. Characteristics of microcirculatory parameters of boys and girls according to laser Doppler flowmetry (LDF). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 64-71. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.8

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых аспектов функционирования сердечно-сосудистой системы является микроциркуляция. Нарушения на уровне микроциркуляторного русла играют ключевую роль в патогенезе широкого спектра заболеваний — от артериальной гипертензии и сахарного диабета до хронической сердечной недостаточности и аутоиммунных васкулитов.

Одним из наиболее информативных и современных подходов к оценке микроциркуляции является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [1–3]. Данный метод основан на регистрации интенсивности рассеяния света, отражаемого движущимися эритроцитами, что позволяет определить скорость и объем кровотока в мельчайших сосудах [4]. При проведении исследований с использованием ЛДФ регистрируются различные показатели, характеризующие кровообращение на уровне микроциркуляторного русла, такие как индекс микроциркуляции, индексы реактивности, скорости потока, вариабельность сигнала и др. [5, 6]. Получение объективных количественных данных позволяет детально изучить функциональное состояние микроциркуляции, оценить её реакцию на внешние раздражители и диагностировать возможные нарушения.

Интерпретация показателей микроциркуляции требует учёта ряда индивидуальных и популяционных факторов, в первую очередь — пола и возраста обследуемого, а также климатогеографических условий проживания [7–9]. Резко континентальный климат Якутии, характеризующийся длительным периодом низких температур, резкими перепадами атмосферного давления, особенностями светового режима, формируют специфические требования к функционированию сердечно-сосудистой системы, в частности к системе микроциркуляции. Установление половых различий в показателях микроциркуляции позволяет персонализировать подходы к ранней диагностике, профилактике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний. В Республике Саха (Якутия) исследования микроциркуляторного русла методом ЛДФ у молодых людей ранее не проводились, что подтверждает актуальность и новизну данного исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительную характеристику показателей микроциркуляторного русла юношей и девушек, полученных методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в Медицинском институте СВФУ им. М.К. Аммосова, в апреле–мае 2025 года. В научной работе приняли участие 128 студентов второго курса якутской национальности, а именно 44

юноши и 84 девушки. Все участники соответствовали установленным критериям включения: отсутствие хронических сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний, а также острых патологических состояний на момент обследования. Участие в исследовании было добровольным и осуществлялось после получения письменного информированного согласия. Научная работа проведена после получения положительного решения локального этического комитета медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова (протокол № 5 от 14.02.2024 г).

Состояние микроциркуляции и функционирование ее регуляторных механизмов оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью двух одинаковых одноканальных портативных анализаторов «ЛАЗМА ПФ» (ООО НПП «ЛАЗМА», Москва) (решение Росздравнадзора № 660/2018). Для исследования параметров микроциркуляции датчики закреплялись на нижней трети правого и левого предплечий. При регистрации перфузии крови испытуемые находились в положении сидя, в состоянии физического и психологического покоя. Руки находились на уровне сердца. Исследование проводилось не ранее чем через 2 часа после приёма пищи и физической активности. Длительность каждой записи составляла 5 минут. Температурный режим в исследовательском кабинете составлял 23 ± 2 °C.

Обработка полученных ЛДФ-сигналов осуществлялась с применением специализированного программного обеспечения. На основе полученных данных рассчитывались количественные показатели. Были получены следующие показатели: интегральный показатель перфузии (М, пф.ед.), и коэффициент вариации (KV, %), характеризующие вариабельность микроциркуляции. Компонентный уровень микроциркуляции определялся показателями нутритивного (Мнутр) и шунтового (Мшунт) кровотока. С помощью вейвлет-анализа оценивали амплитудно-частотный спектр колебаний микроциркуляции с расчетом амплитудных характеристик основных регуляторных ритмов микроциркуляции: эндотелиальных (Аэ), нейрогенных (Ан), миогенных (Ам), дыхательных (Ад) и сердечных (Ас). После завершения измерения программное обеспечение прибора автоматически формировало протокол исследования с указанием показателей перфузии, вариабельности и регуляции. В области предплечья нормальными признавались значения М от 3,5 до 9,5 пф.ед., Мшунт – от 2,0 до 6,0 пф.ед., Мнутр – от 1,5 до 3,5 пф.ед., KV – от 6,0 до 11,0 %, Аэ – от 0,1 до 0,2 пф.ед., Ан – от 0,12 до 0,35 пф.ед., Ам – от 0,2 до 0,35 пф.ед., Ад – от 0,15 до 0,25 пф.ед., Ас – от 0,15 до 0,35 пф.ед.

В ходе исследования аппарат «ЛАЗМА ПФ» также обеспечивал одновременную регистрацию локальной температуры кожи в области предплечья, что позволило учитывать термический компонент при интерпретации показателей микроциркуляции [10]. Полученные данные обеспечивают комплексную оценку как базового состояния микроциркуляторного русла, так и функциональной активности его

нейрогуморальных и метаболических регуляторных систем.

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения SPSS-22. Были рассчитаны среднее значение показателей (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), интерквартильный размах [Q₂₅;Q₇₅]. Нормальность распределения параметров определена с применением критерия Колмогорова – Смирнова. В зависимости от характера распределения для сравнения показателей использованы параметрический (t-критерий Стьюдента) и непараметрический (U-критерий Манна – Уитни) методы анализа. Значимость различий относительных показателей оценивалась по критерию Хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы результаты показателей микроциркуляторного русла юношей и девушек, полученных

методом ЛДФ. Показатели, полученные аппаратом ЛАЗМА-ПФ, представлены в таблице 1.

Установлено достоверное межгрупповое различие в значении шунтового кровотока. Средний показатель шунтового кровотока значимо выше у юношей ($p = 0,034$). Амплитуда колебаний кровотока, обусловленная эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса, значимо больше у юношей ($p = 0,039$).

Анализ распределения уровней микроциркуляции показал, что у юношей нормальный уровень микроциркуляции регистрировался в 52,3 %, сниженный – в 47,7 % и достоверно не различались. У девушек наблюдалась аналогичная характеристика в распределении уровней показателя микроциркуляции: нормальный уровень – 42,9 %, сниженный – 57,1 %. Локальная температура кожи предплечья у юношей в среднем была равна $32,22 \pm 1,65^\circ\text{C}$, у девушек – $32,09 \pm 1,56^\circ\text{C}$.

Уровни нутритивного и шунтового кровотока представлены в таблице 2.

В таблице 3 представлены данные по амплитуде колебаний кровотока, обусловленных эндотелиальным,

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
ПРЕДПЛЕЧЬЯ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК ЯКУТСКОЙ
НАЦИОНАЛЬНОСТИ

Показатели	Юноши (n=44)		Девушки (n=84)		Достоверность
	M $\pm$ SD	Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅]	M $\pm$ SD	Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅]	
M, пф.ед.	3,67 $\pm$ 1,23	3,37 [2,86; 4,16]	3,73 $\pm$ 2,24	3,41 [2,79; 4,15]	$p=0,630$
Mнутр, пф.ед.	2,15 $\pm$ 1,12	1,80 [1,33; 2,50]	2,37 $\pm$ 2,91	1,87 [1,32; 2,68]	$p=0,972$
Mшунт, пф.ед.	1,68 $\pm$ 0,85	1,50 [1,02; 2,0]	1,41 $\pm$ 1,27	1,39 [0,91; 1,87]	$p=0,034$
Сигма	0,55 $\pm$ 0,39	0,41 [0,29; 0,69]	0,48 $\pm$ 0,33	0,38 [0,28; 0,55]	$p=0,298$
KV, %	14,72 $\pm$ 9,05	11,85 [9,51; 17,66]	12,92 $\pm$ 5,77	11,13 [9,19; 15,09]	$p=0,278$
Aэ, пф.ед	0,04 $\pm$ 0,07	0,02 [0,01; 0,36]	0,002 $\pm$ 0,04	0,001 [0,0; 0,30]	$p=0,039$
An, пф.ед	0,17 $\pm$ 0,16	0,12 [0,07; 0,22]	0,17 $\pm$ 0,15	0,13 [0,08; 0,20]	$p=0,819$
Am, пф.ед	0,23 $\pm$ 0,21	0,16 [0,11; 0,27]	0,21 $\pm$ 0,15	0,17 [0,11; 0,29]	$p=0,843$
Ad, пф.ед	0,17 $\pm$ 0,18	0,11 [0,08; 0,18]	0,13 $\pm$ 0,11	0,09 [0,07; 0,15]	$p=0,090$
Ac, пф.ед	0,20 $\pm$ 0,12	0,18 [0,12; 0,21]	0,18 $\pm$ 0,11	0,15 [0,11; 0,21]	$p=0,390$
T, C°	31,85 $\pm$ 1,65	32,14 [30,31; 33,23]	31,96 $\pm$ 1,56	31,86 [30,95; 33,10]	$p=0,580$

TABLE 1
INDICATORS OF MICROCIRCULATION OF THE
FOREARM OF BOYS AND GIRLS OF YAKUT
NATIONALITY

ТАБЛИЦА 2
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК
ПО УРОВНЯМ НУТРИТИВНОГО И ШУНТОВОГО
КРОВОТОКА

Показатель	Уровень	Юноши (n=44)	Девушки (n=84)
Нутритивный кровоток	нормальный	23 (52,3)	48 (57,1)
	повышенный	8 (18,2)	8 (9,6)
	сниженный	13 (29,5)	28 (33,3)
Шунтовый кровоток	нормальный	13 (29,5)	15 (17,9)
	сниженный	31 (70,5)	69 (82,1)

TABLE 2
DISTRIBUTION OF BOYS AND GIRLS BY LEVELS
OF NUTRITIONAL AND SHUNT BLOOD FLOW

нейрогенным и миогенным механизмами регуляции сосудистого тонуса у юношей и девушек.

В ходе исследования у юношей и девушек якутской национальности зафиксированы различия в амплитуде колебаний кровотока, обусловленные эндотелиальным, нейрогенным и миогенным механизмами регуляции сосудистого тонуса. Показатели уровней амплитуды дыхательных и сердечных колебаний кровотока для обеих групп приведены в таблице 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень микроциркуляторного русла не имел половых различий. При сопоставлении полученных данных с результатами исследования Паршаковой В.Е. с соавт. (2024) [11] выявлено, что абсолютное значение показателя микроциркуляции (М) было ниже у обследованных нами групп ($3,67 \pm 1,23$ и $3,73 \pm 2,24$ пф.ед против $5,2 \pm 1,0$ пф.ед.). В обеих работах отсутствуют половые различия по данному показателю.

Анализ компонентов микроциркуляции выявил, что среднее значение шунтового кровотока достоверно

выше у юношей ($p = 0,034$) по сравнению с девушками. Кроме того, амплитуда эндотелий зависимых колебаний кровотока также была значимо выше у юношей ($p = 0,039$). Полученные результаты можно объяснить комплексом структурных и физиологических особенностей: юноши в среднем имеют более высокие антропометрические параметры (рост, вес, мышечная масса и т. д.), более высокий уровень метаболизма и как следствие расширенную сеть артерио-венозных анастомозов, что приводит к повышению шунтового кровотока. Известно, что снижение уровня тестостерона ассоциировано с ухудшением функции эндотелия сосудов [12].

Измерение кожной температуры осуществлялось интегрированным термодатчиком, входящим в состав измерительной головки флоуметра, и проводилось синхронно с записью ЛДФ-сигнала. Локальная температура кожи предплечья у юношей ($32,22 \pm 1,65^\circ\text{C}$) и девушек ($32,09 \pm 1,56^\circ\text{C}$) не имела достоверных половых различий. Синхронная регистрация температуры повышает достоверность полученных данных, поскольку локальная температура кожи напрямую влияет на тонус микроциркуляторных сосудов и, соответственно, на уровень перфузии. Даже

ТАБЛИЦА 3

УРОВНИ АМПЛИТУДЫ КОЛЕБАНИЙ КРОВОТОКА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ РАЗНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК

TABLE 3

AMPLITUDE LEVELS OF BLOOD FLOW FLUCTUATIONS CAUSED BY DIFFERENT MECHANISMS OF VASCULAR TONE REGULATION IN BOYS AND GIRLS

Амплитуда колебаний кровотока	Уровень	Юноши (n=44)	Девушки (n=84)	Критерий χ^2 Пирсона; p
Эндотелиальный механизм	Нормальный	-	1 (1,2)	$\chi^2=0,522$; $p=0,471$
	повышенный	6 (13,6)	1 (1,2)	$\chi^2=7,502$; $p=0,007$
	сниженный	38 (86,4)	82 (97,6)	$\chi^2=0,205$; $p=0,651$
Нейрогенный механизм	нормальный	19 (43,2)	35 (41,7)	$\chi^2=0,011$; $p=0,917$
	повышенный	7 (15,9)	12 (14,3)	$\chi^2=0,044$; $p=0,834$
	сниженный	18 (40,9)	37 (44,0)	$\chi^2=0,047$; $p=0,830$
Миогенный механизм	нормальный	9 (20,5)	23 (27,4)	$\chi^2=0,451$; $p=0,502$
	повышенный	9 (20,5)	14 (16,7)	$\chi^2=0,194$; $p=0,660$
	сниженный	26 (59,1)	47 (56,0)	$\chi^2=0,032$; $p=0,859$

ТАБЛИЦА 4

УРОВНИ АМПЛИТУДЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ И СЕРДЕЧНЫХ КОЛЕБАНИЙ КРОВОТОКА У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК

TABLE 4

AMPLITUDE LEVELS OF RESPIRATORY AND CARDIAC FLUCTUATIONS IN BLOOD FLOW IN BOYS AND GIRLS

Амплитуда колебаний кровотока	Уровень	Юноши (n=44)	Девушки (n=84)	Критерий χ^2 Пирсона; p
Дыхательные	Нормальный	8 (18,2 %)	11 (13,1 %)	$\chi^2=0,432$; $p=0,511$
	повышенный	6 (13,6 %)	11 (13,1 %)	$\chi^2=0,006$; $p=0,941$
	сниженный	30 (68,2 %)	62 (73,8 %)	$\chi^2=0,075$; $p=0,785$
Сердечные	нормальный	23 (52,3 %)	38 (45,2 %)	$\chi^2=0,200$; $p=0,655$
	повышенный	7 (15,9%)	6 (7,1 %)	$\chi^2=1,938$; $p=0,164$
	сниженный	14 (31,8 %)	40 (47,6 %)	$\chi^2=1,249$; $p=0,264$

незначительные колебания температуры могут влиять на вазомоторную активность и искажать оценку регуляторных механизмов.

По уровням нутритивного кровотока наблюдается неоднородная картина. Значительная часть юношей и девушек (52,3 % и 57,1 % соответственно) имеют нормальный нутритивный кровоток ($\chi^2 = 5,454$, $p = 0,020$; $\chi^2 = 22,134$, $p < 0,001$), однако также имеются лица со сниженными и повышенными показателями нутритивного кровотока. Достоверно большая доля юношей ($\chi^2 = 5,002$, $p = 0,026$) и девушек ($\chi^2 = 24,257$, $p = 0,001$) имеют сниженный шунтовый кровоток (70,5 % и 82,1 % соответственно). Это объясняется особенностями строения кожи предплечья: артериоло-венулярные анастомозы в этой области встречаются редко и расположены в более глубоких слоях кожи, недоступных для лазерного зондирования. В связи с этим перфузия кожи в области предплечья преимущественно отражает нутритивный компонент микроциркуляции [13–15].

У юношей и у девушек наблюдается доминирование сниженных амплитуд колебаний кровотока, связанных с эндотелием (86,4 % и 97,6 % соответственно). Повышенный уровень амплитуды колебаний кровотока, обусловленный эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса, достоверно чаще наблюдался у юношей ($\chi^2 = 7,502$; $p = 0,007$). Мы полагаем, что более высокая амплитуда эндотелий-зависимых колебаний кровотока у юношей обусловлена более высоким исходным базальным тонусом сосудов на фоне андрогенного влияния, что требует более мощного реактивного выброса оксида азота для достижения вазодилатации в ответ на стимул [16].

Оценка амплитуды колебаний кровотока, обусловленных нейрогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса у юношей-якутов, определила примерно равное распределение между нормальным (43,2 %) и сниженным (40,9 %) уровнями. Аналогичное распределение наблюдалось и в группе обследованных девушек (41,7 % и 44,0% соответственно). Повышенный уровень выявлен в значимо меньшей доле как среди юношей ($\chi^2 = 4,323$; $p = 0,038$), так и среди девушек ($\chi^2 = 8,897$; $p = 0,003$). По распределению уровней нейрогенной регуляции не выявлено статистически значимых различий между изученными группами. Это свидетельствует о низком уровне участия симпатической нервной системы в регуляции микроциркуляции у юношей и девушек. Миогенный механизм также не демонстрирует выраженных половых различий. Сниженная активность отмечена у большинства юношей и девушек. Наше исследование выявило равноценное участие различных регуляторных механизмов, что может свидетельствовать о сбалансированной и адаптивной организации вазомоторной регуляции в изученной группе молодых лиц. Каждый механизм вносит сопоставимый и сбалансированный вклад в регуляцию микроциркуляции.

В обследованных группах юношей и девушек наблюдается доминирование пониженной амплитуды дыхательных колебаний кровотока (68,2 % и 73,8 %

соответственно). Амплитуда дыхательных колебаний кровотока является важным индикатором венозного оттока и общей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Сердечные колебания кровотока отражают передачу пульсовой волны от крупных артерий к микроциркуляторному руслу и зависят от целого ряда факторов: артериального давления, жёсткости сосудистой стенки, периферического сосудистого сопротивления, а также состояния капиллярного русла и тканевого дренажа [17]. Анализ амплитуды сердечных колебаний кровотока выявил, что у большинства обследованных она находилась в нормальном или сниженном диапазоне и статистически не различалась между юношами и девушками ($p > 0,05$). Повышенный уровень наблюдался лишь у небольшой части обследованных лиц. Это означает, что, несмотря на известные физиологические различия между полами (например, более низкое артериальное давление и меньшая мышечная масса у девушек), передача пульсовой волны на уровень микроциркуляции у них сопоставима. С одной стороны, это может рассматриваться как признак сохранной эластичности сосудистой стенки и адекватного периферического сопротивления. С другой — сниженная амплитуда, особенно у почти половины девушек (47,6 %), может указывать на более эффективную амортизацию пульсовой волны в периферических сосудах, что часто связывают с вазодилатирующим действием эстрогенов. Для верификации данного предположения необходимо провести исследование с прямым измерением гормонального профиля.

Многочисленные исследования демонстрируют наличие достоверных половых различий в параметрах микроциркуляции: у женщин, как правило, отмечают более высокие значения перфузионного индекса и большая амплитуда нейрогенных колебаний, что связывают с влиянием эстрогенов на вазодилатацию, эндотелий-зависимую релаксацию и общую реактивность сосудистой стенки [18, 19]. В то же время, у мужчин чаще выявляются признаки снижения микроциркуляторного резерва уже в молодом возрасте, что может объяснять более раннюю манифестацию атеросклеротических и гипертензивных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлены достоверные межгрупповые различия в показателях микроциркуляторного русла между обследованными юношами и девушками. Так, юноши характеризуются более высокими средними показателями шунтового кровотока и большей амплитудой колебаний кровотока, связанной с активностью эндотелия сосудов. Однако распределение уровней нутритивного кровотока, а также уровней нейрогенного и миогенного механизмов регуляции сосудистого тонуса не имело достоверных различий у обоих полов. Преобладающим состоянием микроциркуляции является снижение показателей дыхательного компонента как у юношей, так и у девушек.

А показатели сердечных колебаний кровотока находились в нормальном или сниженном уровне и также не зависели от пола.

Эти результаты свидетельствуют о важности учета возрастных и половых особенностей при оценке состояния сердечно-сосудистой системы и микроциркуляторного русла, особенно у молодых людей, проживающих в экстремальных климатических условиях Якутии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Цапаева Н.Л., Цапаев В.Г. Микроциркуляция (часть 3 – методы исследования микроциркуляции). *Неотложная кардиология и сердечно-сосудистые риски*. 2024; 8(2): 2224-2236. [Capeeva NL, Capeev VG. Microcirculation (Part 3 – methods of microcirculation research). *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2024; 8(2): 2224-2236. (In Russ.)]. doi: 10.51922/2616-633X.2024.8.2.2224
2. Sidorov VV, Rybakov YL, Gukasov VM, Evtushenko GS. A System of local analyzers for noninvasive diagnostics of the general state of the tissue microcirculation system of human skin. *Biomedical Engineering*. 2022; 55(6): 379-382. doi: 10.1007/s10527-022-10140-3
3. Козлов И.О., Жеребцов Е.А., Подмастерьев К.В., Дунаев А.В. Цифровая лазерная доплеровская флоуметрия: устройство, обработка сигнала и апробация в клинической практике. *Медицинская техника*. 2021; 1(325): 8-11. [Kozlov IO, Zherebcov EA, Podmaster'ev KV, Dunaev AV. Digital laser doppler flowmetry: device, signal processing and testing in clinical practice. *Medical Technology*. 2021; 1(325): 8-11. (In Russ.)].
4. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Методологические аспекты и интерпретация результатов изолированного исследования микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией методом лазерной доплеровской флоуметрии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015; 14(1): 41-45. [Vasil'ev AP, Strel'cova NN. Methodological aspects and interpretation of the results of an isolated study of skin microcirculation in patients with arterial hypertension using laser doppler flowmetry. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2015; 14(1): 41-45. (In Russ.)]. doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-1-41-45
5. Михайлова М.А., Федорович А.А., Горшков А.Ю., Королев А.И., Дадаева В.А., Жарких Е.В. и др. Сравнительная оценка параметров лазерной доплеровской флоуметрии кожи здоровых лиц при использовании аппаратов различной модификации. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2023; 22-3(87): 41-50. [Mihajlova MA, Fedorovich AA, Gorshkov AYU, Korolev AI, Dadaeva VA, Zharkih EV, et al. Comparative evaluation of the parameters of laser doppler flowmetry of the skin of healthy individuals using devices of various modifications. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2023; 22-3(87): 41-50. (In Russ.)]. doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-41-50
6. Бочкарев М.С., Медведев А.С., Попова А.А., Федотенков Д.М. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожного окислительного метаболизма у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими рисками (обзор). *Смоленский медицинский альманах*. 2024; 2: 5-11. [Bochkarev MS, Medvedev AS, Popova AA, Fedotenko DM. The method of laser doppler flowmetry in assessing skin oxidative metabolism in patients with cardiovascular and metabolic risks (review). *Smolensk Medical Almanac*. 2024; 2: 5-11. (In Russ.)]. doi: 10.37903/SMA.2024.2.1
7. Дикарева Л.В., Гаджиева П.Х., Сувернева А.А., Уханова Ю.Ю., Власова Н.А. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в гинекологической практике. *Астраханский медицинский журнал*. 2023; 18(3): 22-32. [Dikareva LV, Gadzhieva PH, Suverneva AA, Uhanova YuYu, Vlasova NA. Application of laser doppler flowmetry in gynecological practice. *Astrakhan Medical Journal*. 2023; 18(3): 22-32. (In Russ.)]. doi: 10.29039/1992-6499-2023-3-22-32
8. Аверьянова И.В., Вдовенко С.И. Морфофункциональные перестройки капиллярного кровотока у жителей-северян различных возрастных групп. *Успехи геронтологии*. 2023; 36(1): 29-35. [Aver'yanova IV, Vdovenko SI. Morphofunctional rearrangements of capillary blood flow in Northerners of various age groups. *The successes of gerontology*. 2023; 36(1): 29-35. (In Russ.)]. doi: 10.34922/AE.2023.36.1.003
9. Ахуба Л.О., Добаджян Н.В., Джинджолия В.Г., Миквабия З.Я. Возрастные особенности микроциркуляции и биохимических параметров у женщин, проживающих в Абхазии. *Клиническая геронтология*. 2024; 30(1-2): 28-33. [Ahuba LO, Dobadzhyan NV, Dzhindzholiya VG, Mikvabiya ZYA. Age features of microcirculation and biochemical parameters in women living in Abkhazia. *Clinical gerontology*. 2024; 30(1-2): 28-33. (In Russ.)]. doi: 10.26347/1607-2499202401-02028-033
10. Тихомирова И.А., Коршунова А.А., Лемехова В.А. Возможности портативных лазерных анализаторов в оценке состояния микроциркуляции и ее регуляторных механизмов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2024; 23-4(92): 105-113. [Tihomirova IA, Korshunova AA, Lemekhova VA. Capabilities of portable laser analyzers in assessing the state of microcirculation and its regulatory mechanisms. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2024; 23-4(92): 105-113. (In Russ.)]. doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-105-113
11. Паршакова В.Е., Жарких Е.В., Локтионова Ю.И., Коськин А.В., Дунаев А.В. Исследование физиологического разброса параметров микроциркуляторно-тканевых систем организма человека с помощью мультимодальных портативных анализаторов. *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии*. 2024; 2(364): 165-176. [Parshakova VE, Zharkikh EV, Loktionova Yul, Koskin AV, Dunaev AV. Study of the phys-

ologic variability of microcirculatory-tissue systems parameters of human organism using multimodal portable analyzers. *Fundamental and applied problems of engineering and technology*. 2024; 2(364): 165-176. (In Russ.). doi: 10.33979/2073-7408-2024-364-2-165-176

12. Хрипун И.А., Воробьев С.В. Влияние тестостерона на функцию эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021; 2(3): 78-85. [Hripun IA, Vorob'ev SV. The effect of testosterone on endothelial function in men with type 2 diabetes. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021; 2(3): 78-85. (In Russ.). doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-78-85]

13. Федорович А.А., Королев А.И., Ососков В.С., Саматова К.С., Драпкина О.М. Новые тренды развития направления по неинвазивному исследованию микроциркуляции в коже человека. Описательный обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025; 24(6): 94-104. [Fedorovich AA, Korolev AI, Ososkov VS, Samatova KS, Drapkina OM. New trends in non-invasive study of human skin microcirculation. A descriptive review. *Therapy and prevention of cardiovascular diseases*. 2025; 24(6): 94-104. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2025-4412]

14. Пилюева Н.Г., Бурдули Н.М. Лазерная доплеровская флоуметрия в диагностике микроциркуляторных нарушений при внебольничных пневмониях и их коррекция. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2016; 2(2-14). [Piliyeva NG, Burduli NM. Laser doppler flowmetry in the diagnosis of microcirculatory disorders at extrahospital pneumonia and their correction. *Bulletin of new Medical Technologies. Electronic edition*. 2016; 2(2-14): 179-186. (In Russ.). doi: 10.12737/19745]

15. Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю., Дадаева В.А., Ким О.Т., Михайлова М.А. и др. Параметры микроциркуляторного кровотока в коже верхних конечностей у здоровых мужчин трудоспособного возраста. *Профилактическая медицина*. 2021; 24(7): 6069.

[Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYU, Dadaeva VA, Kim OT, Mihajlova MA, et al. Upper limbs skin microvascular characteristics in healthy men of working age. *Preventive medicine*. 2021; 24(7): 60-69. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed20212407160]

16. Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Терешкина Н.Е., Степанова Т.В., Злобина О.В., Норкин И.А. Вазомоторная функция эндотелия. *Успехи физиологических наук*. 2020; 51(4): 82-104. [Ivanov AN, Popyhova EB, Tereshkina NYe, Stepanova TV, Zlobina OV, Norkin IA. Vasomotor function of endothelium. *Advances in physiological sciences*. 2020; 51(4): 82-104. (In Russ.). doi: 10.31857/S0301179820030066]

17. Крупаткин А.И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 13(1): 83-99. [Krupatkin AI. Blood flow oscillations - new diagnostic language in microvascular research. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014; 13(1): 83-99. (In Russ.). doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99]

18. Сметник В.П., Сметник А.А. Женские половые гормоны и сердечно-сосудистая система. *Медицинский совет*. 2011; 3(4): 40-45. [Smetnik VP, Smetnik AA. Female sex hormones and the cardiovascular system. *Medical advice*. 2011; 3(4): 40-45. (In Russ.).]

19. Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., Соловьева О.А., Сахновская М.А. Влияние заместительной терапии 17β-эстрадиолом в сочетании с дроспиреноном на динамику артериального давления, эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию у женщин в постменопаузе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007; 2. [Tarasova MA, Yarmolinskaya MI, Solov'eva OA, Sahnovskaya MA. The effect of replacement hormonal therapy with 17b-estradiol in combination with drospirenone, endothelium related and non-related vasodilatation in women in postmenopausal period. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2007; 2. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Гурьева Алла Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анатомии человека МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; e-mail: guryevaab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2398-0542>

Алексеева Вилуйа Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; e-mail: viljen1974@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9425-3062>

Борисова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой «Нормальная и патологическая физиология» МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; e-mail: borinat@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9583-3424>

Information about the authors

Alla B. Guryeva – Dr. Sc. (Med.), associate professor, professor of the Department of human anatomy, North-Eastern federal University n. a. M.K. Ammosov; e-mail: guryevaab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2398-0542>

Vilyuya A. Alekseeva – Cand. Sc. (Med.), associate professor of the Department of normal and pathological physiology, North-Eastern federal University n. a. M.K. Ammosov; e-mail: viljen1974@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9425-3062>

Natalia V. Borisova – Dr. Sc. (Med.), associate professor, head of the Department of normal and pathological physiology, North-Eastern federal University n. a. M.K. Ammosov, e-mail: borinat@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9583-3424>

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА И ВЛИЯНИЕ НА НИХ ФИТОКОМПОЗИЦИИ С НООТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ

**Филатова О.В.,
Мамышев Д.Д.,
Ромашко Е.И.,
Воронина И.Ю.,
Шишкина Н.А.,
Куцева Е.В.,
Халимов Р.И.**

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный
университет» (656049, г. Барнаул,
пр. Ленина, 61, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Филатова Ольга Викторовна
e-mail: fil@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Сохранение когнитивного здоровья и профилактика деменции – приоритетные задачи современной медицины и науки. Ноотропы занимают важное место в нейропротекции. Многокомпонентные фитосредства с экстрактами лекарственных растений перспективны как фитофармакологические регуляторные системы для поддержания и восстановления когнитивного здоровья.

Цель исследования. Провести анализ психофизиологических особенностей когнитивных функций у представителей зрелого и пожилого возраста и оценить влияние на них фитокомпозиции (ФК) с ноотропными свойствами.

Материалы и методы. До и после курсового приема фитокомпозиции испытуемым проводили комплексное обследование, включающее электрокардиографию с оценкой вариабельности ритма сердца, оценку функции кратковременной и долговременной памяти с помощью теста «Заучивание 10 слов» А.Р. Лурия, логическое мышление оценивали с помощью теста «Сложные аналогии».

Результаты. Исследование выявило две группы испытуемых: со средним и высоким уровнем развития рабочей памяти и логического мышления. Первая группа характеризовалась низкими значениями маркеров парасимпатической нервной системы и низкой вариабельностью ритма сердца. Вторая группа отличалась высоким уровнем вариабельности сердечного ритма, высокими значениями маркеров парасимпатической нервной системы. После приема ФК величины маркеров парасимпатической активности RMSSD, HFms² и HF% возрастали у членов первого кластера и снижались у членов второго кластера. После приема ФК в первой группе в большей степени улучшались показатели памяти и способности к логическому мышлению.

Заключение. Показана связь между высокими показателями рабочей памяти и логического мышления и преобладанием парасимпатических влияний на ритм сердца. Прием фитокомпозиции с ноотропными свойствами вызывал улучшение когнитивных функций и выравнивание баланса вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: когнитивные функции, ноотропные средства, вариабельность ритма сердца, автономная нервная система

Статья поступила: 16.12.2025
Статья принята: 02.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Филатова О.В., Мамышев Д.Д., Ромашко Е.И., Воронина И.Ю., Шишкина Н.А., Куцева Е.В., Халимов Р.И. Психофизиологические особенности когнитивных функций у представителей зрелого и пожилого возраста и влияние на них фитокомпозиции с ноотропными свойствами. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 72-78. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.9

PSYCHOPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF COGNITIVE FUNCTIONS IN MIDDLE-AGED AND OLDER ADULTS AND THE EFFECT OF PHYTOCONSTITUENTS WITH NOOTROPIC PROPERTIES ON THEM

**Filatova O.V.,
Mamyshev D.D.,
Romashko E.I.,
Voronina I.Yu.,
Shishkina N.A.,
Kutseva E.V.,
Khalimov R.I.**

Altai State University (Lenin ave., 61,
Barnaul 656049, Russian Federation)

Corresponding author:
Olga V. Filatova
e-mail: fil@mail.ru

ABSTRACT

Background. Maintaining cognitive health and preventing dementia are priorities in modern medicine and science. Nootropics play an important role in neuroprotection. Multicomponent herbal remedies containing medicinal plant extracts hold promise as phytopharmacological regulatory systems for maintaining and restoring cognitive health.

Aim. To analyze the psychophysiological characteristics of cognitive functions in middle-aged and older adults and to assess the effect of a phytoconstituent with nootropic properties on these characteristics.

Materials and methods. Before and after a course of treatment with the phytoconstituent, participants underwent a comprehensive examination that included electrocardiography with heart rate variability assessment; evaluation of short-term and long-term memory using the "10-Word Memorization" test by A.R. Luria; and assessment of logical thinking using the "Complex Analogies" test.

Results. The study identified two groups of participants: those with moderate and those with high levels of working memory and logical thinking. Group 1 was characterized by low parasympathetic nervous system markers and reduced heart rate variability. Group 2 demonstrated higher heart rate variability and elevated parasympathetic markers. After administration of the phytoconstituent, parasympathetic activity markers (RMSSD, HFmc², HF%) increased in Cluster 1 and decreased in Cluster 2. Following the course of the phytoconstituent, Group 1 exhibited a more pronounced improvement in memory indices and logical reasoning abilities.

Conclusion. An association was found between high levels of working memory and logical thinking and a predominance of parasympathetic influences on heart rhythm. Administration of the herbal preparation with nootropic properties resulted in improved cognitive function and a balanced autonomic nervous system.

Key words: cognitive functions, nootropic agents, heart rate variability, autonomic nervous system

Received: 16.12.2025
Accepted: 02.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Filatova O.V., Mamyshev D.D., Romashko E.I., Voronina I.Yu., Shishkina N.A., Kutseva E.V., Khalimov R.I. Psychophysiological characteristics of cognitive functions in middle-aged and older adults and the effect of phytoconstituents with nootropic properties on them. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 72-78. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.9

ВВЕДЕНИЕ

Анализ литературы выявил ограниченность исследований комплексно изучающих взаимосвязи когнитивных функций и автономных регуляторных механизмов сердечной деятельности, особенно у лиц зрелого и пожилого возраста [1].

Сохранение когнитивного здоровья и профилактика деменции – приоритетные задачи современной медицины и науки [2]. Ноотропы занимают важное место в нейропротекции, улучшая память, работоспособность и адаптивные возможности мозга у пожилых людей [3, 4]. Эпидемиологические данные указывают на необходимость создания доступных отечественных ноотропов. Многокомпонентные фитосредства с экстрактами лекарственных растений перспективны как фитотерапевтические регуляторные системы для поддержания и восстановления когнитивного здоровья [5, 6].

В 2023 году исследовательская группа НИИ Биомедицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет», реализуя проект «Разработка функциональных продуктов, ориентированных на восстановление функций организма при возрастных изменениях, и оценка эффективности их применения» в рамках программы «Приоритет-2030», разработала фитокомпозицию (ФК), обладающую ноотропными свойствами. Актуальным является выявление механизмов влияния данной ФК на когнитивные функции человека.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ психофизиологических особенностей когнитивных функций у представителей зрелого и пожилого возраста и оценить влияние на них ФК с ноотропными свойствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Контингент обследованных лиц

Группа лиц, получавших ФК ($n = 35$), была представлена условно здоровыми волонтерами в возрасте старше 45 лет различных профессий. Всего обследовано 35 женщин в возрасте 45–65 лет (средний возраст $52,3 \pm 0,94$ года). Размер выборки был определен по критерию малой выборки (объем которой может не превышать 30 единиц плюс 25 % с учетом удаления возможных выбросов).

Все участники исследования подписали информированное согласие. Критерии включения: добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Из исследования были исключены участники, которые имели хронические заболевания, гипертонию, нарушения свертываемости крови, проблемы со злоупотреблением алкоголем, были регулярными курильщиками, имели повышенную чувствительность к компонентам ФК или с повторяющимися

желудочно-кишечными проблемами, с артериальным давлением выше 130/80.

Психофизиологические методы исследования

До и после курсового приема ФК испытуемым проводили комплексное обследование, включающее:

- электрокардиографию с оценкой variability ритма сердца (BPC) с помощью аппарата «Полиспектр-8\EX» (г. Иваново, РФ);
- оценку функции кратковременной и долговременной памяти с помощью теста «Заучивание 10 слов» А.Р. Лурия;

- мышление изучали с помощью теста «Сложные аналогии» Э.А. Коробковой, который оценивает логичность рассуждений на основе умения находить логические связи 20 пар слов (классификация, антонимы, причина–следствие, синонимы, структурные связи, принадлежность к группе понятий). Для тестирования мы воспользовались online-сервисом [7].

Фармакологические вещества

В состав ФК включены компоненты с выраженной ноотропной, адаптогенной, антиоксидантной и антигипоксической активностью: экстракт астрагала перепончатого (20 мг), мелкоизмельченная смола Босвеллии серрата (20 мг), плодовые тела Ежовика гребенчатого (159 мг) – для стимуляции когнитивных функций, экстракт Гинкго билоба (20 мг) и полипренолы (5 мг) – для улучшения кровоснабжения, а также комплекс витаминов (А, С, D, Е, К, группа В, витамин D3). Добровольцы принимали ФК по 1 капсуле 2 раза в день в течение двух недель.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет», протокол № 9 от 05.04.2024.

Статистический анализ

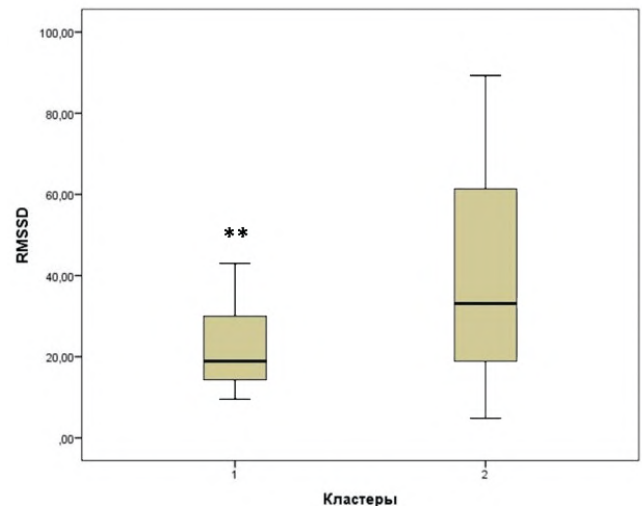
Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного пакета SPSS 21.0. Для проверки нормальности распределения применялся критерий Шапиро – Уилка (при уровне значимости $p > 0,05$). Количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, описывались медианой (Me) и интерквартильным интервалом (Q_{25-75}). Для межгрупповых сравнений использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. В случаях нормального распределения данных количественные признаки представлены в формате среднего (M) и ошибки среднего (SE). Для межгрупповых сравнений использовался параметрический t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для оценки динамических изменений использовался критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для формирования групп с общими свойствами использовался кластерный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате кластерного анализа были выделены две группы с общими свойствами (1 кластер $n = 21$,

2 кластер $n = 14$). Полученные кластеры статистически значимо не отличались по возрасту (1 кластер $51,8 \pm 1,25$, 2 кластер $52,9 \pm 1,47$, $p = 0,550$). В ходе сравнительного анализа были установлены статистически значимые различия в ряде психофизиологических показателей между исследуемыми группами. Согласно применённым психофизиологическим методикам, статистически значимые межгрупповые отличия выявлены по результатам первого (1 кластер $6,3 \pm 0,09$, 2 кластер $8,8 \pm 0,17$, $p < 0,001$), второго (1 кластер $8,5 \pm 0,13$, 2 кластер $9,1 \pm 0,12$, $p < 0,001$), отсроченного (1 кластер $8,8 \pm 0,16$, 2 кластер $10,0 \pm 0,03$, $p < 0,001$) воспроизведения слов и воспроизведения через сутки (1 кластер $8,8 \pm 0,16$, 2 кластер $9,6 \pm 0,08$, $p < 0,001$). Анализ результатов выполнения теста «Сложные аналогии» показал, что участники второй группы ($9,2 \pm 0,52$, $p = 0,046$) обладают более выраженной способностью устанавливать логические связи между парными словами по сравнению с участниками первой группы ($7,1 \pm 0,61$), то есть испытуемые второй подгруппы демонстрируют более высокий уровень когнитивных функций.

Были зафиксированы статистически значимые отличия между исследуемыми группами по показателям вариабельности сердечного ритма. Для оценки состояния парасимпатической регуляции использовались такие маркёры [8] ВРС, как среднеквадратичное отклонение длительности RR-интервалов (RMSSD) (рис. 1), а также абсолютные и относительные значения мощности высокочастотного спектра (HF) (рис. 2), которые статистически значимо были снижены у испытуемых первой группы, что свидетельствует о сниженной



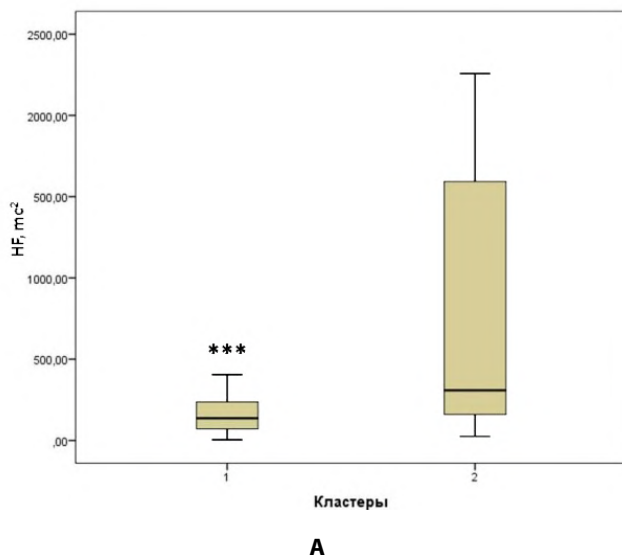
Примечания: кластеры 1 – лица со средним уровнем развития рабочей памяти и логического мышления, 2 – лица с высоким уровнем развития рабочей памяти и логического мышления; различия между группами: на статистически значимом уровне ** – $p < 0,01$.

РИС. 1.

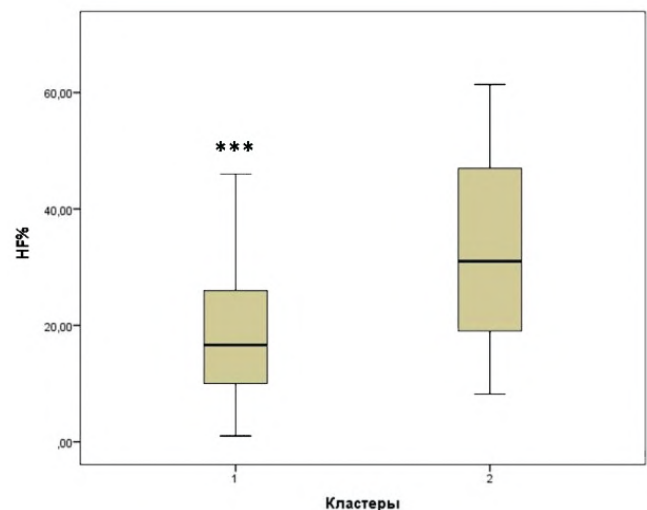
Временные характеристики вариабельности сердечного ритма (RMSSD) (данные представлены в виде медианных значений и межквартильного размаха (Me, Q_{25} – Q_{75}))

FIG. 1.

Time-domain heart rate variability parameters (RMSSD) (data are presented as medians and interquartile ranges (Me, Q_{25} – Q_{75}))



А



Б

Примечания: кластеры аналогично рис. 1; различия между группами: на статистически значимом уровне *** – $p < 0,001$.

РИС. 2.

Спектральные показатели вариабельности ритма сердца в области высоких частот (HF (mc^2)) (А) и HF% (Б) (данные представлены в виде медианных значений и межквартильного размаха (Me, Q_{25} – Q_{75}))

FIG. 2.

High-frequency spectral parameters of heart rate variability: А – HF (mc^2) and Б – HF (%) (data are presented as medians and interquartile ranges (Me, Q_{25} – Q_{75}))

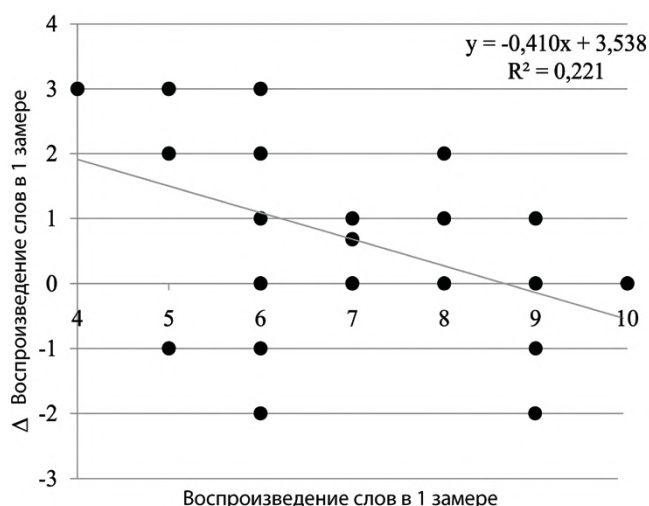


РИС. 3.

Зависимость дельт первого воспроизведения слов от количества воспроизведенных слов: на рисунке приведено уравнение зависимости

FIG. 3.

Correlation between the first recall delta and the number of words recalled. The figure shows the regression equation

активности парасимпатического отдела автономной нервной системы.

После приема ФК величины маркеров парасимпатической активности RMSSD на 50 % (до применения ФК Ме 20,0, Q_{25-75} 11,0–43,0, после применения ФК Ме 30,0, Q_{25-75} 16,0–64,0, $p = 0,008$), HF (m^2) в 3 раза, (до применения ФК Ме 125,0, Q_{25-75} 25,0–450,0, после применения ФК Ме 375,0, Q_{25-75} 75,0–1350,0, $p = 0,008$) и HF% на 50 % (до применения ФК Ме 16,0, Q_{25-75} 8,0–46,0, после применения ФК Ме 24,0, Q_{25-75} 8,0–69,0, $p = 0,008$) возрастали у членов первого кластера и снижались приблизительно в 2 раза (RMSSD до применения ФК Ме 42,0, Q_{25-75} 11,0–89,0, после применения ФК Ме 21,0, Q_{25-75} 8,0–45,0, $p = 0,008$; HF (m^2) до применения ФК Ме 375,0, Q_{25-75} 30,0–2250,0, после применения ФК Ме 187,0, Q_{25-75} 15,0–1125,0, $p = 0,008$) и HF% на 50 % (до применения ФК Ме 31,0, Q_{25-75} 8,0–61,0, после применения ФК Ме 15,5, Q_{25-75} 5,0–30,0, $p = 0,008$) у членов второго кластера.

Прием ФК привел к статистически значимому увеличению прироста для первого воспроизведения слова 8 % у членов первого кластера и на 1 % у членов второго кластера (1 кластер с $6,3 \pm 0,09$ до $6,8 \pm 0,17$, $p < 0,001$; 2 кластер с $8,8 \pm 0,17$ до $8,9 \pm 0,17$, $p = 0,317$), отсроченного воспроизведения слов на 7 % у членов первого кластера и на 2 % у членов второго кластера (1 кластер с $8,8 \pm 0,16$ до $9,4 \pm 0,17$, $p < 0,001$, 2 кластер с $10,0 \pm 0,03$ до $10,0 \pm 0,03$, $p = 1,00$) и воспроизведения на следующий день в первой группе на 6 % у членов первого кластера и на 1 % у членов второго кластера (1 кластер с $8,8 \pm 0,16$ до $9,3 \pm 0,17$, $p < 0,001$; 2 кластер с $9,6 \pm 0,08$ до $9,7 \pm 0,08$, $p = 0,157$).

В результате приема ФК статистически значимо увеличилось количество набранных баллов при выполнении теста «Сложные аналогии», что отражает

улучшение логико-аналитических способностей. Причем статистически значимое повышение результата по сравнению с исходными данными было зафиксировано преимущественно у испытуемых первой группы на 39 % и на 23 % у испытуемых второй группы (1 кластер с $7,1 \pm 0,85$ до $9,9 \pm 0,61$, $p = 0,004$; 2 кластер с $9,2 \pm 0,52$ до $11,3 \pm 0,64$, $p = 0,002$).

Эффективность действия ФК, вероятно, в значительной степени обусловлена исходным уровнем функционального состояния мозговой деятельности. Наиболее выраженный эффект препарата отмечается у лиц с первоначально пониженными показателями памяти. Так, прирост показателя дельта (разницы до и после приёма фитокомпозиции) в первом воспроизведении слов отрицательно зависит от исходного числа воспроизведённых слов (рис. 3). Корреляционный анализ выявил наличие умеренной обратной связи между этими переменными ($r = -0,470$, $p = 0,005$).

Аналогичные результаты получены для дельт второго, отсроченного воспроизведения слов и воспроизведения слов на следующий день. Из этого следует, что эффект ФК выражен тем больше, чем у обследованных существенно снижены когнитивные свойства.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сопоставление наших результатов с данными других авторов также показало, что высокий уровень variability сердечного ритма ассоциирован с лучшими когнитивными характеристиками и эффективными адаптационными возможностями [1, 9, 10]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, подтверждают данные, ранее представленные в работе, проведенной с участием офицеров Королевского военно-морского флота Норвегии [9].

Известно, что редуцированная variability сердечного ритма может быть связана с ухудшением когнитивной эффективности, в частности, снижением функциональности рабочей памяти и внимания, а также удлинением времени сенсомоторного реагирования [11]. Более того, низкие значения ВСП рассматриваются как потенциальный предиктор повышения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивной дисфункции и нейродегенеративных процессов, особенно в пожилом возрасте [12]. Полученные нами результаты свидетельствуют о значимости парасимпатической регуляции в обеспечении эффективности когнитивной деятельности.

Сравнение результатов исследования фитокомпозиции с данными об экстракте Гинкго билоба [13] выявило сходство: у женщин более старшего возраста и лиц с исходно сниженным уровнем познавательных способностей влияние на когнитивные процессы проявлялось более выражено.

Из проведенного исследования можно заключить, что фитокомпозиция оказывает благоприятное воздействие на когнитивные процессы, включая память и мышление. В свете возрастающего интереса

к средствам растительного происхождения, обладающим нейропротективными свойствами, актуальной становится разработка новых фитопрепаратов. Создание и внедрение фитокомпозиции может способствовать расширению отечественного ассортимента средств с доказанной эффективностью в области когнитивной нейропротекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании были выделены две группы участников: со средним и высоким уровнем развития оперативной памяти и логического мышления. Для первой группы были характерны пониженные показатели активности парасимпатического отдела нервной системы. Вторая группа, напротив, демонстрировала повышенные значения параметров, отражающих работу парасимпатической нервной системы. После употребления фитокомпозиции у первой группы наблюдалось более выраженное улучшение когнитивных функций, что сопровождалось сдвигом в балансе вегетативной нервной системы.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ №24-25-20068 «Изучение эффектов и механизма действия фитокомпозиции с ноотропными свойствами» (сроки исполнения 2024–2025 гг.).

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петренко М.И. Психофизиологические характеристики когнитивных функций курсантов военно-морского института с опытом довузовской военной подготовки. *Экспериментальная психология*. 2021; 14(2): 183-197. [Petrenko MI. Psychophysiological characteristics of cognitive functions at cadets of the naval institute with military training experience. *Experimental Psychology*. 2021; 14(2):183-197. (In Russ.)]. doi: 10.17759/exrpsy.2021140213
2. Яхно Н.Н., Ткачева О.Н., Гаврилова С.И., Левин О.С., Боголепова А.Н., Мхитарян Э.А., и др. Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022; 1: 6-16. [Yakhno NN, Tkacheva ON, Gavrilova SI, Levin OS, Bogolepova AN, Mkhitarayan EA, et al. Comprehensive interdisciplinary and interdepartmental program for prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in older and senile people. *Russian Journal of Geriatric*

Medicine. 2022; 1: 6-16. (In Russ.)]. doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-6-16

3. Щепанкевич Л.А. и др. Вопросы терапии умеренных когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022; 14(6): 110–114. [Shchepankevich LA, et al. Mild cognitive impairment treatment issues. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2022; 14(6): 110–114. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-110-114

4. Voronina TA. Cognitive impairment and nootropic drugs: mechanism of action and spectrum of effects. *Neurochemical journal*. 2023; 17(2): 180-188. doi: 10.1134/S1819712423020198

5. Мурталиева В.Х., Цибилова А.А., Сергалиева М.У., Самотруева М.А. Влияние экстракта Астрагала вздутого (*Astragalus physodes*) на поведенческие реакции животных в условиях «социального» стресса. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(3): 52-57. [Murtalieva VKh, Tsibizova AA, Sergalieva MU, Samotrueva MA. Effect of *Astragalus physodes* extract on animal behavioral responses under "social" stress. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022; 42(3): 52-57. (In Russ.)]. doi: 10.18699/SSMJ20220306

6. Malik M, Tlustosh P. Nootropic herbs, shrubs and trees as potential enhancers of cognitive functions. *Plants*. 2023; 12(6): 1364. doi: 10.3390/plants12061364

7. Методика «Сложные аналогии». [The "Complex Analogies" Method. (In Russ.)]. URL: <https://onlinetestpad.com/ru/test/1073-metodika-slozhnye-analogii> [date of access: December 15, 2025].

8. Новиков А.А., Смоленский А.В., Михайлова А.В. Подходы к оценке показателей variability сердечного ритма (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2023; 17(3): 85-94. [Novikov AA, Smolensky AV, Mikhailova AV. Approaches to assessing heart rate variability (literature review). *Bulletin of new medical technologies. Electronic publication*. 2023; 17(3): 85-94. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2075-4094-2023-3-3-3

9. Ginty AT, Phillips AC, Geoff Der, Deary IJ, Carroll D. Cognitive Ability and Simple Reaction Time Predict Cardiac Reactivity in the West of Scotland Twenty-07 Study. *Psychophysiology*. 2011; 48(7): 1022-1027. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01164.x

10. Кулагин П.А., Лапкин М.М., Трутнева Е.А. Особенности гемодинамики головного мозга и variability сердечного ритма у молодых мужчин при выполнении моделируемой когнитивной деятельности с неодинаковой результативностью. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2023; 31(1): 79-88. [Kulagin P. A., Lapkin M. M., Trutneva E. A. Peculiarities of Brain Hemodynamics and Heart Rhythm Variability in Young Men in Performing Modeled Cognitive Activity with Unequal Effectiveness. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023; 31(1): 79-88. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PAVLOVJ109281

11. Аксёнова Ю.О., Осмоловская Ю.Ф., Петрухина А.А., Жиров И.В., Бениашвили А.Г., Терещенко С.Н., и др. Когнитивные нарушения при хронической сер-

дечной недостаточности. Как влияют новые терапевтические возможности лечения хронической сердечной недостаточности на когнитивные функции? *Евразийский кардиологический журнал*. 2024; 46(1): 100-106. [Aksenova YuO, Osmolovskaya YuF, Petrukhina AA, Zhiron IV, Beniashvili AG, Tereshchenko SN, et al. Cognitive impairment in chronic heart failure. How new therapeutic options for the treatment of chronic heart failure affect cognitive function? *Eurasian heart journal*. 2024; 46(1): 100-106. (In Russ.)]. doi: 10.38109/2225-1685-2024-1-100-106

12. Коберская Н.Н. Сердечно-сосудистые факторы риска когнитивного дефицита и пути коррекции.

Медицинский совет. 2022; 16(2): 35-43. [Koberskaya NN. Cardiovascular risk factors for cognitive deficiency and options for correction. *Medicinskiy Sovet*. 2022; 16(2): 35-43. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-35-43

13. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Антиоксиданты в психиатрии и психофармакологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2024; 87(1): 3-9. [Arushanyan EB, Beyer EV. Antioxidants in psychiatry and psychopharmacology. *Experimental and clinical pharmacology*. 2024; 87(1): 3-9. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2024-87-1-3-9

Сведения об авторах

Филатова Ольга Викторовна – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ Биологической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; профессор кафедры зоологии и физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: ol-fil@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4581-5866>

Мамышев Даниэль Дамирович – преподаватель кафедры зоологии и физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: danielmamyshev@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1718-7045>

Ромашко Евгения Игоревна – старший преподаватель кафедры зоологии и физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: baklanova.0209@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-2020>

Воронина Инна Юрьевна – доцент кафедры зоологии и физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: s19v@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0156-1198>

Шишкина Наталья Александровна – преподаватель кафедры зоологии и физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: shishkina.20119908@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-9086-5582>

Куцева Елена Владимировна – доцент кафедры зоологии и физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: kucevaev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3843-793X>

Халимов Руслан Ильхомович – научный сотрудник НИИ биологической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: khalimov1430@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6348-6234>

Information about the authors

Olga V. Filatova – Dr. Sc. (Biol.), professor, leading researcher at the Research Institute of Biological Medicine, Altai State University; professor at the Department of Zoology and Physiology, Altai State University; e-mail: ol-fil@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4581-5866>

Daniel D. Mamyshev – assistant of the Department of Zoology and Physiology, Altai State University; e-mail: danielmamyshev@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1718-7045>

Evgeniya I. Romashko – senior lecturer of the Department of Zoology and Physiology, Altai State University; e-mail: baklanova.0209@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-2020>

Inna Yu. Voronina – associate professor of the Department of Zoology and Physiology, Altai State University; e-mail: s19v@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0156-1198>

Natalia A. Shishkina – lecturer of the Department of Zoology and Physiology, Altai State University; e-mail: shishkina.20119908@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-9086-5582>

Elena V. Kutseva – associate professor of the Department of Zoology and Physiology, Altai State University; e-mail: kucevaev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3843-793X>

Ruslan I. Khalimov – research officer at the Research Institute of Biological Medicine, Altai State University; e-mail: khalimov1430@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6348-6234>

СИНДРОМ БЕСПОКОЙНЫХ НОГ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Мадаева И.М.,
Пыткина А.А.**

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

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

РЕЗЮМЕ

Синдром беспокойных ног (СБН) — распространенное сенсомоторное неврологическое расстройство, которое значительно нарушает сон и связан с повышенным риском хронических неинфекционных заболеваний. СБН считается распространенным двигательным расстройством, встречается примерно на 50 % чаще у женщин, а также у лиц европейского происхождения. Этиология заболевания до сих пор не установлена. Патофизиология СБН также до конца не изучена. Дофаминергическая дисфункция является ключевым признаком СБН. С самого открытия заболевания особо выделяли роль дефицита железа, но не его содержание в периферической крови, а именно концентрация в ЦНС. При СБН могут снижаться уровни эндогенных опиоидов, что может способствовать нарушению обработки сенсорных стимулов. У пациентов с СБН подтвердили избыточную экспрессию сигнального пути эстрогена. СБН характеризуется неконтролируемым и мучительным желанием двигать ногами и другими частями тела, и оно часто сопровождается неприятными и раздражающими ощущениями. Симптомы чаще появляются либо усиливаются в вечернее и ночное время, и уменьшаются при произвольных движениях. В настоящее время диагностика СБН основывается на клинической картине, в связи чем были разработаны критерии для более объективной постановки диагноза. К немедикаментозным методам лечения относятся: физические упражнения умеренной интенсивности, йога, массаж мышц ног, устройства для последовательной компрессии мышц нижних конечностей, избегание причин, усугубляющих СБН, гигиена сна. Разработка новых лекарственных препаратов для лечения СБН невозможна из-за ограниченного понимания его патофизиологии. В лечении СБН используются дофаминергические агонисты, лиганды $\alpha 2\delta$ кальциевых каналов и опиоиды. Врачи недостаточно осведомлены о данном заболевании, оно часто остается не диагностируемым. СБН является курабельным заболеванием, но риск развития аугментации на фоне лекарственной терапии делает необходимой разработку эффективных немедикаментозных методов лечения.

Ключевые слова: синдром беспокойных ног, дофамин, лиганды $\alpha 2\delta$ кальциевых каналов, железо, генетика

Статья поступила: 30.03.2026
Статья принята: 05.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Мадаева И.М., Пыткина А.А. Синдром беспокойных ног: обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 79-87. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.10

RESTLESS LEGS SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

**Madaeva I.M.,
Pytkina A.A.**

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

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

ABSTRACT

Restless legs syndrome (RLS) is a common sensorimotor neurological disorder that significantly disrupts sleep and is associated with an increased risk of chronic noncommunicable diseases. RLS is considered a common movement disorder, occurring approximately 50 % more frequently in women and in individuals of European descent. The etiology of the disease remains unknown. The pathophysiology of RLS is also not fully understood. Dopaminergic dysfunction is a key feature of RLS. Since its discovery, the role of iron deficiency has been emphasized, not iron levels in the peripheral blood, but rather its concentration in the central nervous system. The hyperdopaminergic state in RLS can lead to decreased endogenous opioid levels, which may contribute to impaired sensory processing. Overexpression of the estrogen signaling pathway has been confirmed in patients with RLS. RLS is characterized by an uncontrollable and distressing urge to move the legs and other body parts, often accompanied by unpleasant and irritating sensations. Symptoms often appear or worsen in the evening and at night and are relieved by voluntary movement. Currently, the diagnosis of RLS is based on the clinical picture, and therefore criteria have been developed for a more objective diagnosis. Non-pharmacological treatments include sleep hygiene, moderate-intensity exercise, yoga, leg massage, progressive compression devices for the lower extremity muscles, and avoiding factors that aggravate RLS. The development of new medications for the treatment of RLS has been somewhat delayed due to a limited understanding of its pathophysiology. Dopaminergic agonists, $\alpha_2\delta$ calcium channel ligands, and opioids are used in the treatment of RLS. The disorder is under-recognized by physicians and often remains undiagnosed. RLS is a treatable disease, but the risk of augmentation during drug therapy makes it necessary to develop effective non-drug treatment methods.

Keywords: restless legs syndrome, dopamine, $\alpha_2\delta$ calcium channel ligands, iron

Received: 30.03.2026
Accepted: 05.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Madaeva I.M., Pytkina A.A. Restless legs syndrome: a literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 79-87. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.10

ВВЕДЕНИЕ

Синдром беспокойных ног (СБН) — распространенное сенсомоторное неврологическое расстройство, характеризующееся дискомфортом в нижних конечностях, возникающим в основном ночью, и возникновением непреодолимого желания двигать ими, чтобы избавиться от этого неприятного ощущения [1, 2].

Является известным факт влияния нарушений сна на рост сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, острого нарушения мозгового кровообращения, депрессии и тревоги. Опыт научно-практической работы в области медицины сна Иркутского сомнологического центра и лаборатории сомнологии и нейрофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ достаточно убедительно показал значительное снижение качества жизни и признаки преждевременного старения при различных нарушениях сна [3–5]. Однако среди всех расстройств сна, СБН является наиболее малоизученной патологией, требующей пристального внимания со стороны врачей-сомнологов, неврологов и геронтологов.

Таким образом, СБН представляет собой серьезную клиническую проблему и проблему общественного здравоохранения, которая требует повышения осведомленности, совершенствования диагностических стратегий и более эффективных и доступных методов лечения для смягчения его широкого воздействия на пациентов и на систему здравоохранения.

Целью написания данного обзора стала систематизация современных данных о патофизиологии и лечении СБН за последние 5 лет.

Нами проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, посвященный изучению синдрома беспокойных ног. Использованы информационные базы данных eLibrary.ru, Scopus, PubMed, Google Scholar. Поиск производили по следующим ключевым словам: синдром беспокойных ног, сон, ферритин, дофамин. Критерии отбора: год публикации, период 2021–2026 гг., соответствие теме литературного обзора. В результате детальной проверки достоверности источников непосредственно для цитирования отобраны 33 статьи, включенные в данный обзор. В обзор также включены две статьи за 2015 и 2018 года в связи с практической значимостью методов лечения, описанных в данных работах.

Данный синдром был впервые описан английским врачом Томасом Уиллисом в 1685 году, однако только в 1945 году Карл Экбом определил клинические особенности СБН и выделил его, как отдельную нозологию [6].

Эпидемиология

СБН считается самым распространенным двигательным расстройством, оно поражает до 10 % пожилых людей (60–74 года по классификации Всемирной организации Здравоохранения) и 20 % людей в возрасте 80 лет и старше. Оно также может поражать детей, но в данной возрастной группе диагностика затруднена и распространенность оценить достоверно не представляется возможным. У взрослых СБН встречается

примерно на 50 % чаще у женщин, а также у лиц европейского происхождения [7].

Этиология

Этиология заболевания до сих пор не установлена [8]. Традиционно СБН делили на первичный (идиопатический) и вторичный (коморбидный) [9]. Однако концепция синдрома беспокойных ног как двух отдельных состояний, первичных или вторичных по отношению к другому заболеванию, была поставлена под сомнение генетическими данными, которые дали дополнительное представление о патофизиологии этого состояния. СБН может возникать самостоятельно, чаще всего в молодом возрасте, или в сочетании с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и артериальная гипертензия, что затрудняет его правильную диагностику [10].

При СБН большую роль играет генетическая составляющая, исследования близнецов и анализ семейной агрегации оценивают наследуемость СБН в диапазоне от 54,0 до 69,4 %. Полногеномные ассоциативные исследования выявили аллели риска синдрома беспокойных ног в пяти специфических геномных регионах: MEIS1, BTBD9, PTPRD, MAP2k/SKOR1 и TOX3/BC034767, а также в межгенном регионе на хромосоме 2 (rs6747972) [11]. Некодирующий регион MEIS1 представляет собой одну из самых сильных генетических ассоциаций и является частью регуляторной сети, участвующей в метаболизме железа. Точная функция белка в биологическом пути синдрома беспокойных ног еще не установлена. Этот ген высоко экспрессируется в дофаминергических нейронах черной субстанции, что предполагает его роль в движении, но что именно он делает в дофаминергических клетках черной субстанции, остается неизвестным [1].

Сопутствующим заболеванием СБН наиболее часто встречается при уремии, тревожно-депрессивных расстройствах, железодефицитной анемии, недостатке витамина B12 и фолиевой кислоты, болезни Паркинсона, полинейропатии, заболеваниях щитовидной железы, ревматоидном артрите, фибромиалгии, хронической венозной недостаточности и рассеянном склерозе [9]. У пациентов с мигренью подчеркивается высокая частота встречаемости СБН. Отчетливо связано с развитием СБН такое физиологическое состояние, как беременность, особенно в третьем триместре [11]. Ряд антидепрессантов и антипсихотиков потенциально могут вызывать или усугублять СБН.

Патогенез

Патофизиология СБН также до конца не изучена, но существует несколько теорий. Дофаминергическая дисфункция является ключевым признаком СБН, однако это не просто дефицит дофаминергических веществ в центральной нервной системе (ЦНС) [12]. Содержание дофамина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с СБН не отличается от группы контроля, но отмечается снижение активности тирозингидроксилазы, участвующей в синтезе дофамина, а также его метаболитов ортометилдофамина и гомованилиновой кислоты.

Дисфункция голубого ядра связана с СБН, где гиперактивность норадренергической системы может способствовать двигательному беспокойству. Вызванное стрессом повышение активности голубого ядра может способствовать нарушениям сна. Кроме того, повышенная норадренергическая активность, исходящая из голубого ядра, может оказывать регулирующее воздействие на функциональную активность дофаминергических нейронов.

Способствовать развитию СБН могут однонуклеотидные полиморфизмы в гене, которые изменяют активность фермента дофамин-β-гидроксилазы. Данный фермент ограничивает выработку дофамина, превращая его в норадреналин в норадренергических клетках голубого ядра и постганглионарных симпатических волокнах, а также в хромафинных клетках мозгового вещества надпочечников и эпинефриновых нейронах. Первоначально дофамин-β-гидроксилаза является ключевым ферментом в биосинтезе катехоламинов и имеет решающее значение для нейротрансмиссии в адренергической симпатической нервной системе. В результате однонуклеотидных полиморфизмов в гене дофамин-β-гидроксилазы изменяется активность фермента, приводя к снижению концентрации дофамина в головном мозге [13].

С самого открытия заболевания особо выделяли роль дефицита железа, но не в периферической крови, а в ЦНС. Известно, что железо является кофактором ферментов, участвующих в синтезе дофамина и глутамата, и участвует в регуляции их рецепторов. Главными последствиями нарушения транспорта железа в критически важные нейроны являются последующая локальная гипоксия и потеря миелина [9]. Дефицит железа в головном мозге был выявлен в нейropатологических образцах и на магнитно-резонансной томографии (МРТ), затрагивающей, прежде всего, черную субстанцию, в меньшей степени, скорлупу, хвостатое ядро и таламус. У пациентов с нормальным уровнем сывороточного ферритина сообщалось о снижении уровня ферритина в СМЖ [11]. В сосудах головного мозга пациентов с СБН наблюдались повышенные уровни индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа в нейронах черной субстанции, а также повышенные уровни индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа и фактора роста эндотелия сосудов [12]. Считается, что гипоксический путь, вызванный дефицитом железа в головном мозге, нарушает метаболизм дофамина, активируя ферментативный каскад, с возможным участием оксида азота и аденозина, которые в свою очередь, индуцируют транскрипционные процессы, приводящие к увеличению синтеза дофамина [11].

У пациентов с СБН наблюдается уменьшение общего объема таламуса и объема некоторых его ядер, особенно нижнего подушковидного ядра, вентрального заднелатерального и медиального вентрального ядер. Также наблюдались изменения внутренней таламусной сети. Эти изменения таламуса наблюдались у пациентов, не принимавших лекарственные препараты. У пациентов, принимающих лекарственную терапию,

общий объем таламуса и объем ядер таламуса, а также внутренняя таламусная сеть не отличались от здоровых. Эти изменения могут быть связаны с патофизиологией СБН, но прямой причинно-следственной связи еще не выявлено.

У пациентов с СБН, по сравнению с группой контроля, уровни витамина D в сыворотке крови были значительно ниже, как у пациентов с первичным, так и у пациентов со вторичным СБН, и положительно коррелировали с тяжестью заболевания. При этом прием витамина D не улучшал состояние пациентов с СБН. Экспрессия белка рецепторов витамина D3 была продемонстрирована в дофаминовых нейронах среднего мозга и их целевых нейронах стриатума. Витамин D увеличивает экспрессию тирозингидроксилазы — фермента, от которого зависит скорость синтеза дофамина в ткани мозга. Данный фермент образует дофамин из тирозина. Участие увеличения экспрессии данного фермента в патогенезе СБН было отмечено ранее [14].

Хотя опиоиды продемонстрировали эффективность в лечении синдрома беспокойных ног (СБН), роль эндогенной опиоидной системы в патофизиологии СБН изучена недостаточно [15]. Снижение уровня эндогенного опиоида β-эндорфина в посмертных образцах мозга пациентов с СБН, а также в недавних исследованиях спинномозговой жидкости, возможно, подтверждает целесообразность применения опиоидов для лечения СБН [16].

Избыток эстрогена также влияет на передачу дофамина и глутамата. У пациентов с СБН подтвердили избыточную экспрессию сигнального пути эстрогена. В третьем триместре беременности эстрогены достигают самых высоких плазменных уровней, что может быть причиной СБН, хотя достоверные патогенетические механизмы на данный момент не изучены [11].

Так как симптомы СБН проявляются преимущественно вечером и ночью, взаимосвязь между СБН и циркадными ритмами хорошо изучена. Уровни мелатонина коррелируют с ухудшением симптомов СБН [12]. Начало секреции мелатонина совпадает с ночным ухудшением симптомов у пациентов с СБН, и уровень мелатонина в слюне достигает пика примерно за 2 часа до пика тяжести сенсорных либо моторных симптомов. Кроме того, мелатонин способствует периферической вазодилатации, что приводит к снижению температуры тела, которое также связано с началом симптомов СБН. Но при этом введение экзогенного мелатонина значительно ухудшает двигательные симптомы у пациентов с СБН [17]. Сменная работа рассматривается как фактор риска СБН из-за принудительного нарушения естественных циркадных ритмов [15].

Снижение активности циркадных генов может приводить к чрезмерной экспрессии ферроптоза, вызывая внутриклеточную дисрегуляцию метаболизма железа, повреждение нейронов, дофаминергическую дисфункцию.

Перечисленные механизмы не являются взаимоисключающими и могут действовать синергически, дефицит железа приводит к изменению синтеза дофамина

и окислительному стрессу, которые еще больше усугубляются возбуждающей нейротрансмиссией и активацией иммунной системы.

Клиника

СБН характеризуется неконтролируемым и мучительным желанием двигать ногами и другими частями тела, которое часто сопровождается неприятными и раздражающими ощущениями. Симптомы чаще появляются либо усиливаются в вечернее и ночное время и уменьшаются при произвольных движениях [18]. Пациенты обычно описывают эти ощущения как зуд, сжатие, напряжение, подергивание, жжение, судороги, тянущее ощущение или пульсацию, реже — боль [8].

Хотя СБН в основном поражает ноги, он был описан и в других частях тела, таких как рот, шея, руки, лицо, живот и половые органы [12].

У пациентов с СБН наблюдается укорочение сна, усиление фрагментации сна, а также более выраженные нарушения дыхания и движения конечностей во время сна по сравнению со здоровыми людьми.

У женщин чаще наблюдаются симптомы боли и пробуждения во сне, в то время как у мужчин чаще встречаются двигательные симптомы (как по самооценке, так и по периодическим движениям конечностей во сне при полисомнографии). При этом в отличие от женщин с СБН, у которых отмечались более выраженные нарушения сна и депрессивное настроение, у мужчин с СБН был более высокий риск сопутствующих заболеваний, таких как гипертония и сердечно-сосудистые заболевания [19].

СБН чаще встречается у пациентов с другой симптоматикой: синдромом раздраженного кишечника, хронической усталостью и хроническими болями в мышцах и спине. У пациентов с СБН наблюдается повышенная чувствительность к телесным ощущениям, и высокий уровень гнева и тревоги. Суицидальные мысли и попытки самоубийства в течение жизни широко распространены среди людей с СБН средней и тяжелой степени, уровни тяжести которых показаны для фармакотерапии синдрома беспокойных ног. Эти факторы, влияющие на течение заболевания, часто упускаются из виду [20].

Нарушения сна, связанные с СБН, имеют дневные последствия, такие как снижение настроения, раздражительность, забывчивость, трудности с концентрацией внимания, а также повышают риски хронических неинфекционных заболеваний [18].

Частота и тяжесть симптомов имеют прямое клиническое значение для подбора терапии, в связи с этим СБН подразделяют на: *интермиттирующий* СБН — симптомы беспокоят достаточно, чтобы требовать лечения, возникают в среднем менее 2 раз в неделю; *хронический* СБН — умеренно или сильно беспокоящие симптомы, возникающие не реже 2 раз в неделю и требующие ежедневного лечения; *рефрактерные* симптомы СБН — не поддаются лечению препаратами первой линии монотерапии из-за неполной или сниженной эффективности, непереносимых побочных эффектах или развития аугментации [12]. Аугментация относится к ятрогенному обострению симптомов СБН, характеризующемуся более ранним появлением симптомов

во второй половине дня, чем до начала лечения, распространением симптомов на верхние конечности и сокращением латентного периода до проявления симптомов в периоды отдыха.

Диагностика

Диагноз обычно ставится в первичном звене здравоохранения, но вариативность симптомов и их тяжести, в том числе и на момент начала лечения, делают СБН сложным состоянием для диагностики и лечения. Следовательно, это может привести к недостаточной диагностике, но в то же время существует и риск гипердиагностики, поскольку некоторые симптомы неспецифичны и могут быть связаны с другими заболеваниями.

В настоящее время диагностика СБН основывается на клинической картине, в связи с чем в 1995 году были разработаны критерии для более объективной постановки диагноза. В 2003 и 2012 годах критерии пересматривались, повышалась специфичность диагностики. Обновление в 2012 году включает следующие диагностические критерии синдрома беспокойных ног, определенные IRLSSG [21]:

- непреодолимое желание двигать ногами, обычно, но не всегда сопровождающееся неприятными ощущениями в ногах;
- симптомы, которые появляются или усиливаются в периоды отдыха или бездействия, например, в положении лежа или сидя;
- симптомы частично или полностью облегчаются при движении, например, при ходьбе или растяжке, по крайней мере, до тех пор, пока продолжается данная активность;
- симптомы возникают или усиливаются только вечером или ночью по сравнению с дневным временем.

Наличие перечисленных признаков не объясняется исключительно симптомами, являющимися следствием другого медицинского или поведенческого расстройства (например, миалгия, венозный застой, отек ног, артрит, судороги в ногах, дискомфорт, связанный с изменением положения тела, привычное постукивание ног).

Выявление СБН может быть затруднено в определенных возрастных группах, таких как дети и пожилые люди. У детей крайне важно описание словами самого ребенка, они часто описывают свое желание двигать ногами с помощью таких выражений, как «хочу двигаться» или «нужно пнуть» [11].

Методы визуализации являются важнейшими инструментами для диагностики и понимания СБН. На МРТ головного мозга выявили уменьшение объема белого вещества в мозолистом теле, передней поясной извилине и прецентральной извилине, что указывает на наличие структурных изменений, таких как деградация миелиновой оболочки. Данные МРТ также позволяют количественно оценить накопление негемового железа в головном мозге с использованием последовательностей, чувствительных к магнитной восприимчивости тканей. Эти данные свидетельствуют о снижении уровня железа в среднем мозге, которые коррелируют со степенью тяжести СБН [9].

При проведении функциональной МРТ выявили патологическую активацию в различных областях сенсомоторной и лимбической сетей, что подразумевает, что эти области могут вносить вклад в патогенез СБН [22].

Полисомнография (ПСГ), являющаяся «золотым стандартом» объективной оценки количества и качества сна, предоставляет количественные показатели сна, позволяющие врачам различать фазы и стадии сна, но не является обязательной для диагностики СБН, но может быть полезна, поскольку выявление учащения периодических движений конечностей во сне является вспомогательным критерием СБН. С помощью ПСГ также можно выявить значительные объективные аномалии сна, такие как увеличение латентного периода засыпания и более высокий индекс пробуждений [23]. У женщин при СБН наблюдается значительно меньше сна стадии N1 и больше сна стадии N3, чем у мужчин. Считается, что у мужчин более высокие показатели периодических движений конечностей во сне и последующих микропробуждений, за которыми и следует сон стадии N1. Хотя у женщин наблюдалось больше сна стадии N3, они были менее удовлетворены своим сном, чем мужчины, что указывает на то, что женщины воспринимают симптомы СБН как более тревожные, чем мужчины [24].

Лабораторные анализы для подтверждения диагноза СБН еще менее специфичны и недостаточно информативны. Проводится множество работ для выявления эффективных биомаркеров СБН. Были выявлены 24 потенциальных N-гликановых биомаркера, которые показали значимые различия с контрольной группой [21]. СБН и N-гликаны тесно связаны с иммунологией и воспалением, однако на данный момент еще недостаточно данных, чтобы N-гликаны стали клинически значимыми в диагностике СБН.

Лечение

Медикаментозные методы

Разработка новых лекарственных препаратов для лечения СБН несколько замедлена из-за ограниченного понимания его патофизиологии. Но несмотря на это, существует несколько групп лекарственных препаратов с различными механизмами действия, доказавших свою эффективность [16].

Ежедневное лечение препаратами от синдрома беспокойных ног следует начинать, когда симптомы становятся клинически значимыми, то есть когда частота и тяжесть симптомов существенно влияют на качество жизни, например, при хронической форме. При интермиттирующем синдроме беспокойных ног может быть рассмотрено эпизодическое лечение [11].

В лечении СБН дофаминергические агонисты долгое время были препаратами первой линии, однако побочные эффекты ограничивают их применение.

Одной из наиболее сложных проблем в лечении СБН агонистами дофамина является парадоксальное ухудшение симптомов. Пациент изначально хорошо реагирует на дофаминергические агонисты, но впоследствии симптомы ухудшаются по мере продолжения лечения. Данное явление называется аугментацией, она

впервые была описана R. Allen и C. Earley в 1996 году на фоне лечения препаратами леводопы. Аугментация проявляется усилением тяжести клинических симптомов, их более ранним появлением (днем, в ранее вечернее время), вовлечением других частей тела, укорочением эффекта дофаминергических препаратов. Аугментация может развиваться и при приеме препаратов других классов, но значительно реже [9]. Патофизиология аугментации неясна и сложна, но считается, что основным триггером является дофаминергическая гиперстимуляция, приводящая к нейропластическим изменениям. Факторами риска аугментации считаются длительная продолжительность заболевания, наличие в анамнезе курения, курение в настоящее время, чрезмерное курение, алекситимия, более высокие показатели тяжести СБН, симптомы расстройства контроля импульсов и более высокие дозы дофаминергических препаратов [25]. Несмотря на развитие аугментации, агонисты дофамина эффективны в модулировании повышения частоты сердечных сокращений и артериального давления, связанных с синдромом периодических движений конечностей во сне, что является важным фактором профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Также у женщин демонстрируется более высокая острая реакция на агонисты дофамина, чем у мужчин, что может быть объяснено дифференциальной экспрессией рецепторов дофамина в ЦНС.

Но все же чтобы предотвратить развитие данного побочного эффекта (аугментации), в последнее время фармакологическое лечение рекомендуется начинать с лигандов $\alpha 2\delta$ кальциевых каналов (прегабалин, габапентин, габапентин энакарбил). Они считаются также эффективными, как агонисты дофамина, но имеют значительно меньшую вероятность развития феномена аугментации [6]. Механизм их действия предположительно заключается в снижении высвобождения глутамата. Лиганды $\alpha 2\delta$ кальциевых каналов показали многообещающие результаты в снижении повышенной возбудимости и гиперактивности, а также в улучшении глубокого сна у пациентов с СБН. Существуют данные, что частота обращений в отделения неотложной помощи или госпитализаций, связанных с психическим здоровьем, была выше у пациентов, начавших лечение габапентиноидами, по сравнению с теми, кто начал лечение дофаминергическими препаратами, однако статистически значимого риска, связанного с применением габапентиноидов, обнаружено не было [26].

Эффективными в лечении СБН являются опиоидные анальгетики, однако назначать их следует с осторожностью из-за потенциального риска развития зависимости. Предпочтительным подходом является первоначальное использование опиоидных препаратов с более низкой активностью и переход к опиоидам с более высокой активностью [23].

В случае рефрактерного синдрома беспокойных ног следует попробовать последовательно чередовать монотерапию с использованием различных классов препаратов (например, лиганды $\alpha 2\delta$ кальциевых каналов, дофаминергические средства, опиоиды и другие

препараты), а в случае аугментации может быть полезно снижение дозы и/или полное прекращение приема дофаминергических препаратов, но этого трудно достичь без дополнительной «спасательной» или переходной терапии с использованием препаратов другого класса, таких как лиганды $\alpha 2\delta$ кальциевых каналов, или опиоиды.

Немедикаментозные методы

К немедикаментозным методам лечения относятся: физические упражнения умеренной интенсивности, йога, массаж мышц ног, устройства для последовательной компрессии мышц нижних конечностей, периферическая стимуляция малоберцового нерва, транскраниальная магнитная стимуляция, трансвертебральная магнитная стимуляция постоянным током, избегание причин, усугубляющих СБН (алкоголь, кофеин, никотин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), гигиена сна [27–30].

Физические упражнения являются одним из наиболее перспективных немедикаментозных методов лечения СБН, однако высокая интенсивность нагрузок, наоборот, может ухудшать течение СБН. Существует индивидуальная вариативность в реакции на физические упражнения: у одних людей наблюдается улучшение симптомов после тренировки, а у других ухудшение. В проведенных исследованиях большинство участников отметили, что физические упражнения утром облегчают симптомы, в то время как вечерние физические нагрузки усиливают их. При более легких случаях СБН (меньшая тяжесть, отсутствие периодических движений конечностей во сне) люди со вторичными формами СБН и люди с более низким индексом массы тела воспринимают физические упражнения, как более эффективные для облегчения симптомов [2].

За прошедшие годы появилось множество неинвазивных устройств, в том числе устройства, обеспечивающие вибрацию или компрессию ног, но ни одно из них до сих пор не продемонстрировало эффективность в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [31].

Периферическая стимуляция малоберцового нерва — это немедикаментозный метод лечения СБН средней и тяжелой степени, устойчивого к медикаментозному лечению. Это двустороннее носимое устройство применяет высокочастотную электрическую стимуляцию к малоберцовому нерву, активируя терапевтический механизм и минимизируя дискомфорт во время сна. Данный метод лечения уменьшает симптомы синдрома беспокойных ног и улучшает сон, как в качестве дополнительной терапии, так и в качестве монотерапии [28].

Транскраниальная магнитная стимуляция — это методика, используемая для изменения возбудимости коры головного мозга, которая была предложена в качестве эффективного метода лечения расстройств гипер- или гиповозбудимости головного мозга. Она может значительно облегчить симптомы со стороны двигательной системы, нарушения сна и тревожности у пациентов с СБН [29].

Поверхностное применение тепла и холода включает воздействие различных температур для изменения температуры кожи и мягких тканей. Этот терапевтический метод основан на поверхностных техниках, в которых используются механизмы проводимости или конвекции. За счет тепла улучшается кровообращение и клетки обеспечиваются большим количеством питательных веществ и кислорода. Применение холода увеличивает количество лейкоцитов, снижает уровень гистамина и укрепляет иммунную систему. Имеются данные, что этот метод обладает антиоксидантным действием и влияет на уровень норадреналина в плазме, что приводит к увеличению высвобождения нейромедиаторов [32].

Массаж полезен для благополучия пациентов как физически, так и психически. С одной стороны, массаж может снять напряжение в коже и мышцах, тем самым улучшая кровообращение и укрепляя иммунную систему. С другой стороны, массаж может стимулировать высвобождение дофамина в организме человека, благодаря чему пациент чувствует себя довольным и расслабленным. Однако несмотря на широкое применение массажной терапии при СБН, ее эффективность в лечении СБН вызывает споры [33].

Пациентам с синдромом беспокойных ног может потребоваться заместительная терапия железом, либо путем увеличения потребления продуктов, богатых железом, либо путем начала приема железа перорально или внутривенно, если уровень ферритина крови ниже 75 нг/мл или насыщение трансферрина < 20 %. При этом для пациентов с СБН были проведены исследования, которые показали, что внутривенная терапия препаратами железа эффективна у пациентов с СБН без перегрузки печени железом при уровне сывороточного ферритина в диапазоне 100–300 мкг/л. Эти данные ставят под сомнение существующие рекомендации и предполагают, что внутривенное введение железа может быть рассмотрено для более широкого круга пациентов с СБН [15].

Также может потребоваться одновременное рассмотрение нескольких стратегий лечения, включая фармакогеномное тестирование, стратегии повышения приверженности к лечению, оптимизацию медикаментозного лечения, когнитивно-поведенческую терапию бессонницы и лечение сопутствующих хронических заболеваний [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром беспокойных ног — распространенное неврологическое расстройство, которое существенно влияет на качество жизни и остается сложным, недостаточно изученным с терапевтической точки зрения.

Важность своевременной диагностики и эффективного лечения подчеркивают исследования, в которых обсуждаются взаимосвязи СБН с соматической и психогенной патологией.

В настоящее время не существует достоверных лабораторных и инструментальных диагностических методик, которые позволили бы нам подтвердить диагноз СБН. Диагностика основывается только на клинических критериях — жалобах пациента и данных анамнеза, чего периодически бывает недостаточно, особенно в работе с пациентами детского и пожилого возраста.

В связи с противопоказанием большинства препаратов для лечения СБН во время беременности и лактации, существует необходимость дальнейшего изучения немедикаментозного лечения.

Доступные фармакологические варианты лечения синдрома беспокойных ног, вероятно, недостаточны, и необходимы дальнейшие экспериментальные исследования механизмов патофизиологии синдрома беспокойных ног, исследования в области разработки терапевтических средств и повышение осведомленности общественности о синдроме беспокойных ног.

Снижение симптомов СБН с помощью медикаментов и спокойной обстановки для сна удовлетворяет психологические потребности. Контроль над симптомами СБН, вовлеченность в деятельность, доверие к лечению и социальная поддержка закрывают потребности в достаточно высоком уровне качества жизни. Целостный и ориентированный на пациента подход, включающий содействие удовлетворению физиологических, психологических и социальных потребностей, может помочь медицинским работникам оказывать комплексную помощь.

Анализ литературы последних лет позволяет заключить, что СБН является курабельным заболеванием, но риск развития аугментации на фоне лекарственной терапии делает необходимой разработку эффективных немедикаментозных методов лечения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Seeman MV. Why Are Women Prone to Restless Legs Syndrome? *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(1): 368. doi: 10.3390/ijerph17010368
2. Cederberg KLJ, Sikes EM, Mignot E. Perceptions of exercise and restless legs syndrome: Results from a nationwide survey. *J Sleep Res*. 2024; 33(1): e13980. doi: 10.1111/jsr.13980
3. Мадаева И., Петрова В., Колесникова Л., Шевырталова О. Синдром обструктивного апноэ / гипопноэ сна и перекисное окисление липидов. *Пульмонология*. 2009; 2: 65–69. [Madaeva I, Petrova V, Kolesnikova L, Shevyrtalova O. Obstructive sleep apnea / hypopnea syndrome and lipid peroxidation. *Pulmonology*. 2009; 2: 65–69. (In Russ.).] doi: 10.18093/0869-0189-2009-2-65-69
4. Мадаева И.М., Титова Е.В., Бердина О.Н., Шолохов Л.Ф., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Изменение

уровня дифференцировочного фактора роста — GDF 15 у пациентов с синдромом апноэ сна на фоне aPAP-терапии: пилотное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024; 124(5-2): 118–124. [Madaeva IM, Titova EV, Berdina ON, Sholokhov LF, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. Changes the level of differentiating growth factor — GDF 15 in patients with sleep apnea syndrome after aPAP-therapy: pilot study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024; 124(5-2): 118–124. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro2024124052118

5. Madaeva IM, Titova EV, Berdina ON, Sholokhov LF, Semenova NV, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. GDF11 (Protein of Juvenility) and GDF15 (Protein of Senility) in the Plasma of Patients with Sleep Apnea Syndrome: a Pilot Study. *Bull Exp Biol Med*. 2024; 177(2): 274–277. doi: 10.1007/s10517-024-06172-2

6. Nanayakkara B, Di Michiel J, Yee BJ. Restless legs syndrome. *Aust J Gen Pract*. 2023; 52(9): 615–621. doi: 10.31128/AJGP-02-23-6722

7. Poplawska-Domaszewicz K, Rota S, Qamar MA, Chaudhuri KR. The complexities in the differential diagnosis of restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Expert Rev Neurother*. 2025; 25(2): 157–173. doi: 10.1080/14737175.2025.2450639

8. Alaçam Köksal S, Boncuk Ulaş S, Acar BA, Acar T, Güzey Aras Y, Köroğlu M. Evaluation of the relationship between idiopathic restless legs syndrome and serum hepcidin levels. *Brain Behav*. 2023; 13(11): e3259. doi: 10.1002/brb3.3259

9. Катунина Е.А., Титова Н.В., Катунин Д.А., Багманян С.Д., Погорова А.Р. Синдром беспокойных ног. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121(2): 106–113. [Katunina EA, Titova NV, Katunin DA, Bagmanyan SD, Pogorova AR. Restless legs syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021; 121(2): 106–113. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro2021121021106

10. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, Winkelmann J. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol*. 2018; 17(11): 994–1005. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30311-9

11. Didato G, Di Giacomo R, Rosa GJ, Dominese A, de Curtis M, Lanteri P. Restless Legs Syndrome across the Lifespan: Symptoms, Pathophysiology, Management and Daily Life Impact of the Different Patterns of Disease Presentation. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(10): 3658. doi: 10.3390/ijerph17103658

12. Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2021; 18(1): 140–155. doi: 10.1007/s13311-021-01019-4

13. Algül FE, Tatli S, Yesilada E. Associations Between Dopamine Beta-Hydroxylase Gene Polymorphisms and Restless Legs Syndrome: A Case-Control Study. *Med Sci Monit*. 2025; 31: e947267. doi: 10.12659/MSM.947267

14. Xu XM, Ruan JH, Tao T, Xiang SL, Meng RL, Chen X. Role of vitamins in the pathogenesis and treatment of restless leg syndrome: A systematic review and meta-analysis.

PLoS One. 2025; 20(3): e0313571. doi: 10.1371/journal.pone.0313571

15. Garcia-Malo C, Cano-Pumarega I, Castro-Villacañas-Farzanfar A, Boi S. Circadian Pattern in Restless Legs Syndrome: Implications for Treatment Posology. *Sleep Sci.* 2024; 17(4): e470-e475. doi: 10.1055/s-0044-1782176

16. Winkelman JW, Berkowski JA, DelRosso LM, Koo BB, Scharf MT, Sharon D, et al. Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med.* 2025; 21(1): 153–199. doi: 10.5664/jcsm.11392

17. Leite EDM, Maximiano-Barreto MA, Lambert L, Werceles VO, Eckeli AL, Chagas MHN. Restless legs syndrome and ferritin levels in older adults with dementia: a cross-sectional study. *Dement Neuropsychol.* 2025; 19: e20240218. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2024-0218

18. Buchfuhrer MJ, Baker FC, Singh H, Kolotovska V, Adlou B, Anand H, et al. Noninvasive neuromodulation reduces symptoms of restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2021; 17(8): 1685–1694. doi: 10.5664/jcsm.9404

19. Kim J, Kim JR, Park HR, Joo EY. Sex-specific patterns of discomfort in patients with restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2024; 20(2): 253–259. doi: 10.5664/jcsm.10848

20. Alkaş D, Yaman GB, Ünlü MD, Işcan G, Eren İ. Alexithymia, Anger, Sensitivity to Mild Bodily Sensations and Personality Characteristics of Restless Legs Syndrome Patients: A Case-control Study. *Türk Psikiyatri Derg.* 2024; 35(4): 271–281. doi: 10.5080/u27472

21. Odzakovic E, Allgürin M, Jonasson LL, Öberg S, Fridlund B, Ulander M, et al. Experiences of facilitators and barriers for fulfilment of human needs when living with restless legs syndrome: a qualitative study. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2024; 19(1): 2348884. doi: 10.1080/17482631.2024.2348884

22. Li C, Sun W, Xu L, Chen C, Fang L, Tang Yet, et al. Cerebral blood flow changes in maintenance hemodialysis patients with restless legs syndrome and their clinical significance: a cross-sectional case-control study. *BMC Neurol.* 2024; 24(1): 128. doi: 10.1186/s12883-024-03636-w

23. Mathur A, Bhat A, Gohar A. Restless Legs Syndrome in Adult Primary Care. *Cureus.* 2025; 17(8): e90090. doi: 10.7759/cureus.90090

24. Holzknecht E, Hochleitner M, Wenning GK, Högl B, Stefani A. Gender differences in clinical, laboratory

and polysomnographic features of restless legs syndrome. *J Sleep Res.* 2020; 29(3): e12875. doi: 10.1111/jsr.12875

25. Heim B, Ellmerer P, Stefani A, Bergmann M, Brandauer E, Seppi K, et al. Factors associated with augmentation in patients with restless legs syndrome. *Eur J Neurol.* 2022; 29(4): 1227–1231. doi: 10.1111/ene.15221

26. Costales B, Vouri SM, Brown JD, Setlow B, Goodin AJ. Incident mental health episodes after initiation of gabapentinoids vs. dopamine agonists for early-onset idiopathic restless legs syndrome. *Psychiatry Res.* 2023; 328: 115479. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115479

27. Ratnani G, Harjpal P. Advancements in Restless Leg Syndrome Management: A Review of Physiotherapeutic Modalities and Their Efficacy. *Cureus.* 2023; 15(10): e46779. doi: 10.7759/cureus.46779

28. Berkowski AJ, Koo BB. Can tonic motor activation be the magical elixir for restless legs syndrome? *Sleep.* 2023; 46(10): zsad230. doi: 10.1093/sleep/zsad230

29. Mohammadi MM, Ahmadi M, Vaisi Raygani AA. The Effect of Superficial Heat-Cold Application on the Sleep Quality of Patients with Restless Leg Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nurs Open.* 2024; 11(11): e70080. doi: 10.1002/nop2.70080

30. Karroum EG, Bachmann CG, Bronstone A, Morrison L. Efficacy and safety of tonic motor activation (TOMAC) for restless legs syndrome as adjunctive and monotherapy: an individual participant data systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2026; 140: 108810. doi: 10.1016/j.sleep.2026.108810

31. Lin YC, Feng Y, Zhan SQ, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Restless Legs Syndrome. *Chinese Medical Journal.* 2015; 128(13): 1728–1731. doi: 10.4103/0366-6999.159344

32. Heide AC, Winkler T, Helms HJ, et al. Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients. *Brain Stimul.* 2014; 7(5): 636–642. doi: 10.1016/j.brs.2014.06.008

33. Hu S, He X, Zhang Y, Hu S, He F, Zhao F, Zhang Q, et al. Effectiveness and safety of massage in the treatment of restless legs syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(48): e23239. doi: 10.1097/MD.00000000000023239

Сведения об авторах

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

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

Information about the authors

Irina M. Madaeva – Dr. Sc. (Med.), Chief Researcher, Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction problems; e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Alena A. Pytkina – research assistant, Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction problems; e-mail: alena.orlova.200@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0269-5928>

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СПОСОБА НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ КОЖИ I СТАДИИ

Щербатых А.В.¹,
Белоногов А.В.^{1,2},
Толмачёв К.В.^{1,2}

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

² ГБУЗ «Областной онкологический
диспансер» (664032, г. Иркутск,
ул. Фрунзе, д. 32, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Толмачёв Константин
Викторович**
e-mail: mako-tolmachevs@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В работе представлено описание методики проведения низкоинтенсивной фотодинамической терапии (НФДТ). При лечении поверхностного базальноклеточного рака кожи (БКРК) I стадии по системе AJCC 8-го пересмотра (2017 г.) оценен результат наружного применения препарата «Фотодитазин-гель»[®] или раствора «Фотодитазин»[®] для внутривенного введения. НФДТ является выбором метода лечения в условиях медицинских организаций, не имеющих лазерного оснащения, специализированного помещения или возможности дистанционного контроля лечения (на отдаленных территориях). Может быть применен в дополнение к другим способам лечения.

Цель. Теоретически обосновать применение аппарата НФДТ с препаратами «Фотодитазин»[®] и «Фотодитазин-гель»[®] для лечения поверхностного БКРК.

Материалы и методы. Разработанный аппарат состоит из следующих элементов: аккумулятор, плата контроля, DC-DC преобразователь напряжения, микроконтроллер, драйвер и светодиодная матрица. Механизм работы аппарата базируется на классическом методе фотодинамической терапии (ФДТ), имея при этом ключевые отличия: автоматический режим (без необходимости ручной настройки), низкую выходную мощность излучения (благодаря чему не происходит истощение кислорода в опухолевой ткани), возможность работы в условиях, не приспособленных для стандартной ФДТ.

Заключение. Способ лечения НФДТ позволит снизить стоимость лечения поверхностного БКРК I стадии, сохранив при этом эффективность уже существующего стандартного метода ФДТ.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи (БКРК), низкоинтенсивная фотодинамическая терапия (НФДТ), фотосенсибилизатор (ФС), препараты «Фотодитазин»[®], «Фотодитазин-гель»[®]

Статья поступила: 08.10.2025
Статья принята: 20.05.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Щербатых А.В., Белоногов А.В., Толмачёв К.В. Обоснование применения способа низкоинтенсивной фотодинамической терапии при базальноклеточном раке кожи I стадии. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 88-96. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.11

RATIONALE FOR THE USE OF LOW-INTENSITY PHOTODYNAMIC THERAPY IN STAGE I BASAL CELL SKIN CARCINOMA

**Shcherbatykh A.V.¹,
Belonogov A.V.^{1,2},
Tolmachev K.V.^{1,2}**

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

² Regional Oncology Dispensary
(Frunze Str., 32, Irkutsk 664032, Russian
Federation)

Corresponding author:
Konstantin V. Tolmachev
e-mail: mako-tolmachevs@mail.ru

ABSTRACT

Background. The paper describes a method of low intensity photodynamic therapy (LIPDT) for the treatment of superficial basal cell skin cancer (SBCSC) stage I using topical application of the photosensitizer Photoditazine gel[®] or intravenous Photoditazine[®] solution. LIPDT is the treatment of choice in medical organizations lacking laser equipment, specialized facilities, or for remote use (in distant areas). It can also be used as an adjunct to other treatment methods.

Aim. To provide a theoretical rationale for the use of a LIPDT device with Photoditazine[®] and Photoditazine gel[®] for the treatment of SBCSC.

Materials and methods. The developed device consists of the following elements: a battery, a control board, a DC-DC voltage converter, a microcontroller, a driver, and an LED matrix. The mechanism of the device is based on the classical PDT method but has several key differences: automatic mode (eliminating the need for manual adjustment), low output radiation power (which prevents oxygen depletion in tumor tissue), and the ability to function under conditions unsuitable for standard PDT.

Conclusion. The proposed LIPDT method for treating stage I SBCSC will reduce treatment costs while maintaining the effectiveness of the existing standard PDT method.

Key words: basal cell skin cancer (BCSC), low-intensity phototherapy therapy (LIPDT), photosensitizer (PS), Photoditazine[®], Photoditazine-gel[®]

Received: 08.10.2025
Accepted: 20.05.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Shcherbatykh A.V., Belonogov A.V., Tolmachev K.V. Rationale for the use of low-intensity photodynamic therapy in stage I basal cell skin carcinoma. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 88-96. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.11

ВВЕДЕНИЕ

В 2023 г. в Российской Федерации на учет поставлено 76 081 пациент со злокачественными новообразованиями (ЗНО) кожи (исключая меланому) с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО, которые таким образом, заняли первое место среди онкологических заболеваний по выявляемости, на втором месте – ЗНО молочной железы (74 008 пациентов). За период с 2013 по 2023 гг. распространенность ЗНО кожи выросла на 18,3 % [1]. Технология фотодинамической терапии (ФДТ) успешно используется для лечения различных предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований [2-4].

Однако продолжается поиск оптимального воздействия на опухоль для достижения радикальности процедуры, а также большое значение имеет снижение интенсивности воздействия, учитывая, что боль остается наиболее распространенным побочным эффектом [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Теоретически обосновать применение аппарата низкоинтенсивной фотодинамической терапии (НФДТ) с препаратами «Фотодитазин»® и «Фотодитазин-гель»® для лечения поверхностного базальноклеточного рака кожи (БКРК), который позволит снизить стоимость лечения, упростить манипуляцию, сохранив при этом эффективность фотодинамической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработанный аппарат состоит из следующих элементов: аккумулятор, плата контроля, DC-DC преобразователь напряжения, микроконтроллер, драйвер и светодиодная матрица. Механизм работы аппарата базируется на классическом методе ФДТ, имея при этом ключевые отличия: автоматический режим (без необходимости ручной настройки), низкую выходную мощность излучения (благодаря чему не происходит истощение кислорода в опухолевой ткани), возможность работы в условиях, не приспособленных для стандартной ФДТ.

Отличие НФДТ от традиционной лазерной ФДТ заключается в том, что НФДТ проводят светодиодным излучателем на основе одиночного светодиода или светодиодной матрицы, состоящей из нескольких светодиодов с автономным питанием от литий-ионного аккумулятора (Power bank).

Метод НФДТ для пациентов со злокачественными новообразованиями реализуется путём нанесения «Фотодитазин-гель»® или внутривенным введением «Фотодитазин»® и воздействием на зону опухолевого роста световым излучением с длиной волны в диапазоне поглощения ФС, с плотностью энергии облучения от 300 до 600 Дж/см². Площадь облучаемого поля

выбирается равной площади опухоли с захватом 0,5 мм по окружности за пределы клинически выраженной опухоли.

На практике использовался «Фотодитазин-гель»® – пенетратор светового излучения 0,5 %, 1 мл. Препарат предназначен для усиления проникающего воздействия источника световой энергии, используемой в фототерапии, в том числе фотодинамической терапии при различных видах светового воздействия. Гель наносился наружно в виде аппликации на кожу за 30 минут до светового воздействия из расчета 1 мл геля на 3–5 см² обрабатываемой поверхности. Через 30 минут нанесенный гель удалялся смоченным дистиллированной водой ватным тампоном, далее производилось световое воздействие.

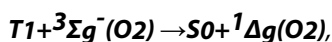
Сеанс облучения осуществляется с помощью светодиодных излучателей, обеспечивающих световой поток в диапазоне длин волн 650 нм.

НФДТ проводят светодиодным излучателем с длиной волны излучения 650 нм с автономным питанием от портативного аккумулятора типа “Power bank”. Размер светодиодного излучателя выбирают в соответствии с площадью облучаемого поля равной площади опухоли по окружности, выходя за пределы клинически выраженной опухоли на 5 мм. Светодиодный излучатель (матрица) фиксируется на поверхности опухоли с помощью стандартных способов фиксации (лейкопластырь, фиксирующая повязка), с возможностью свободного передвижения пациента во время сеанса и самообслуживания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанный способ НФДТ основан на световом воздействии на злокачественные клетки после нанесения на поверхность или введения в организм фотосенсибилизаторов (ФС) – веществ, повышающих чувствительность опухолевых тканей к свету. Процесс НФДТ можно разделить условно на следующие этапы: введение ФС в организм, преимущественное накопление ФС в области опухоли, возбуждение ФС в области интереса НФДТ с формированием активных продуктов, гибель клеток, деструкция ткани, выведение ФС и заживление раны. Преимущественное накопление ФС в опухоли является специфическим свойством используемых фотосенсибилизаторов и основано на различии окислительных процессов в раковых клетках и в здоровых тканях. Возбуждение ФС происходит при облучении области опухоли с накопленным ФС светом с длиной волны, соответствующей полосе оптического поглощения ФС. Энергия возбуждения ФС передается молекулам кислорода, содержащегося в клетках опухоли, переводя его из основного триплетного квантового состояния в синглетное состояние с образованием активной формы кислорода. Синглетный кислород (СК) обладает высокой реакционной способностью и окисляет молекулы клетки, приводя к их гибели, некрозу опухолевой ткани. В этом и состоит суть ФДТ и НФДТ.

Процесс фотодинамической терапии можно описать следующей реакцией:



где $T1$ — ФС в возбужденном триплетном состоянии, в которое он перешел в результате светового воздействия в полосе поглощения; ${}^3\Sigma_g^-(O_2)$ — молекулярный кислород в основном триплетном состоянии в клетках опухолевой ткани; $S0$ — ФС в основном синглетном состоянии, в которое он перешел после взаимодействия с кислородом; ${}^1\Delta_g(O_2)$ — молекулярный кислород в возбужденном активном синглетном состоянии после взаимодействия с ФС.

Кислород в синглетном состоянии ${}^1\Delta_g(O_2)$, имея спаренные электроны на одной орбитали и вакантную вторую орбиталь, легко взаимодействует с обогащенными электронами молекулами [6]. Сам ФС вызывает повреждения в определенных частях клеток вызывая апоптоз, некроптоз, аутофагию и параптоз, которые могут возникать вследствие повреждения митохондрий, лизосом, эндоплазматического ретикула [7]. Важным фактором для общей эффективности терапии является баланс между этими процессами [8].

При интенсивном световом облучении основное ФДТ действие производится в самом начале лазерного облучения, когда в генерации синглетных состояний участвует максимальное число молекул кислорода. В дальнейшем оба фактора (интенсивный расход кислорода в виде его активных форм и медленная диффузия свободного кислорода в области фотореакций) неизбежно приводят к уменьшению концентрации кислорода вблизи молекул ФС. Это приводит к ослаблению фотодинамического эффекта, и, следовательно, снижает эффективность лечения. Исследования, проведенные в ряде работ, (например, [4]) подтвердили, что генерация СК в ходе ФДТ может привести к истощению фотохимического кислорода в опухоли, что приводит к локальной гипоксии и снижает эффективность лечения.

Скорость поступления кислорода в ткань после его расхода в результате фотодинамической реакции сравнительно низкая. На практике для различных тканей разброс величин постоянной времени оксигенации тканей составляет приблизительно от двух до восьми секунд [9].

В связи с этим решение проблемы дезоксигенации тканей в зоне светового воздействия возможно за счет снижения плотности мощности светового воздействия с одновременным увеличением времени воздействия для достижения необходимой суммарной энергии облучения. Решение проблемы дезоксигенации тканей при ФДТ в области светового воздействия может быть достигнуто при заведомо низких уровнях светового воздействия, при которых восполнение содержания кислорода в тканях поддерживается на должном уровне из-за низкой скорости его преобразования и увеличения времени его перехода в активное синглетное состояние.

Способ НФДТ позволяет упростить процедуру ФДТ, снизить риск термического повреждения зоны облучения, исключить повреждения оптоволоконного кабеля при использовании лазерного ФДТ. Постоянный контроль врача за текущим состоянием в зоне облучения позволяет проводить терапию амбулаторно с использованием автономного источника питания, а также дистанционно контролировать лечение. Метод не требует специальных помещений (специального покрытия стен: защита от светоотражения), защиты глаз светочехами, в отличие от ФДТ при использовании лазерных источников излучения.

Ввиду низкой интенсивности излучения светоизлучающих диодов по сравнению с лазерами в НФДТ требуется увеличивать интервал времени лечебного воздействия после нанесения ФС, в то же время использование НФДТ снижает вероятность термического повреждения окружающих тканей.

Скорость и активность накопления ФС в опухоли для разных типов ФС по сравнению с окружающими тканями может быть больше в 3–10 раз, в зависимости от вида опухоли и типа ФС.

ФС второго поколения, которые часто используются в медицине, такие как «Фотодитазин»® для внутривенного введения и «Фотодитазин-гель»® для наружного нанесения, разработанные российскими компаниями, относятся к хлориновому ряду. «Фотодитазин»® представляет собой ди-N-метилглюкаминую соль хлорина Е6 и является производным хлорофилла *a* [10]. «Фотодитазин»® получают из биомассы микроводоросли *Spirulina platensis* с получением хлорина Е6.

«Фотодитазин»® обладает высокой фотодинамической активностью для образования синглетного кислорода и имеет некоторые преимущества по сравнению с другими ФС второго поколения. Достоинства препарата при проведении ФДТ практически исключают повреждающее действие здоровых органов и тканей, а также повреждение светом кожных покровов [11].

Мощность светодиодного излучателя и время облучения задается таким образом, чтобы обеспечить суммарную плотность энергии облучения 300–600 Дж/см² в зависимости от показаний. На рисунке 1 показано соотношение спектров ФД и препарата «Фотодитазин»®.

Ключевым параметром для расчета световой дозы облучения является плотность энергии облучения, то есть суммарная энергия светового излучения, попадающая на единицу площади облучаемой патологической ткани в области опухоли.

Доза облучения рассчитывается по формуле:

$$E = P \cdot t, \quad (1)$$

где E — суммарная энергия облучения в Дж, P — мощность излучения светодиодного излучателя в Вт, t — время облучения (экспозиция) в сек.

Для нахождения плотности энергии облучения (Q) необходимо полученную дозу облучения

разделить на площадь (S) светового пятна на облучаемой поверхности

$$Q=E/S=P*t/S. \quad (2)$$

Соответственно, для расчета времени облучения (t в секундах) можно использовать следующую формулу:

$$t=Q*S/P, \quad (3)$$

где Q — плотность энергии облучения (доза) в Дж/см², S — площадь светового пятна на облучаемой поверхности в см², P — мощность излучения светодиода в Вт.

В таблице 1 представлена зависимость облучаемой дозы светового излучения в зависимости от времени и мощности излучателя при совпадении площади светового пятна и площади опухоли.

Для получения ключевого параметра плотности энергии облучения необходимо значение суммарной дозы E в Дж из таблицы разделить на площадь облучаемой поверхности ткани в области локализации опухоли.

В случае несовпадения размера светового пучка с размером опухоли возможны два случая: опухоль меньше, чем размер пятна, опухоль больше, чем размер пятна.

В случае, когда размер опухоли меньше размера светового пятна необходимо провести расчет дозы облучения опухоли по следующей формуле:

$$E_{on}=E_{ob}*S_{cb.n}/S_{onyx}, \quad (4)$$

где E_{on} — доза облучения, полученная участком опухоли, E_{ob} — общая доза облучения из таблицы, $S_{cb.n}$ — площадь светового пучка, S_{onyx} — площадь опухоли.

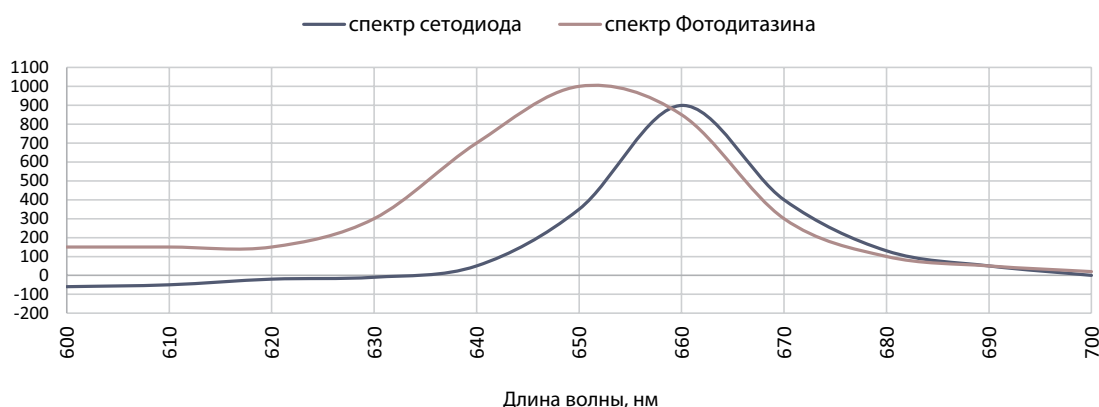


РИС. 1.
Соотношение спектров излучения ФД и спектра поглощения препарата «Фотодитазин»®

FIG. 1.
Spectral correlation between the LED emission spectrum and the Photoditazine® absorption spectrum

ТАБЛИЦА 1
ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ ОТ ВРЕМЕНИ И МОЩНОСТИ ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ СОВПАДЕНИИ ПЛОЩАДИ СВЕТОВОГО ПЯТНА И ПЛОЩАДИ ОПУХОЛИ

TABLE 1
DEPENDENCE OF THE IRRADIATION DOSE ON EXPOSURE TIME AND EMITTER POWER WHEN THE LIGHT SPOT AREA MATCHES THE TUMOR AREA

Мощность, мВт →		5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Время, сек ↓	Время, мин	Доза, Дж										
60	1	0,3	0,6	1,2	1,8	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6
300	5	1,5	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
600	10	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
900	15	4,5	9	18	27	36	45	54	63	72	81	90
1200	20	6	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
1500	25	7,5	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150
1800	30	9	18	36	54	72	90	108	126	144	162	180
2100	35	10,5	21	42	63	84	105	126	147	168	189	210
2400	40	12	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240

Плотность энергии облучения (плотность дозы) Q в этом случае может быть рассчитана по формуле:

$$Q = E_{об} / S_{об}, \quad (5)$$

либо по формуле:

$$Q = E_{об} / S_{св.л.} \quad (6)$$

Если размер светового пятна меньше размера опухоли, то расчет дозы можно проводить только для той части опухоли, для которой проводилось облучение по формуле 6. Возможно перемещение светового пятна по опухоли для проведения следующей процедуры облучения, что приведет к суммированию доз облучения $E_{об} = E_{об1} + E_{об2}$, при этом удельная доза облучения может быть рассчитана по формуле $E_{об} / S_{св.л.} = (E_{об1} + E_{об2}) / (S_{св.л.1} + S_{св.л.2})$.

Пример № 1. При размере опухоли до 1 см ($E = 200$ Дж/см²) и мощности светодиода 0,05 Вт получается плотность мощности (P).

$$0,05 \text{ Вт} / 0,78 \text{ см}^2 = 0,064 \text{ Вт/см}^2.$$

$$\text{Вт/см}^2 = 3125 \text{ сек или } 52 \text{ мин.}$$

Расчет времени (t) процедуры НФДТ от диаметра (D) и площади (S) светового пятна при заданной плотности энергии облучения (Q) и мощности светодиода 0,07 Вт (табл. 2).

Действующее вещество препарата «Фотодитазин»® (хлорина Е6 димеглюмин) избирательно накапливается в опухолевых клетках. При последующем облучении

монохроматическим светом с длиной волны 650–670 нм опухолевого очага возникает фотосенсибилизирующий эффект, заключающийся в генерации в опухолевой ткани активных форм синглетного кислорода и других свободных радикальных частиц, приводящих к структурно-функциональным изменениям в клетках опухоли и к их гибели.

После окончания нанесения фотопрепарата, продолжительность определяется рассчитанной нагрузкой (табл. 2).

Светоизлучающее устройство на основе матрицы светодиодов и блока питания схематично представлено блок-схемой, изображенной на рисунке 2. Для электропитания устройства используется литий-ионный аккумулятор (1). Для заряда и контроля работы аккумулятора используется плата контроля (2) зарядки/разрядки аккумулятора. Для повышения и поддержания на одном уровне напряжения с аккумулятора используется повышающий DC-DC преобразователь (3). Микроконтроллер (4) генерирует ШИМ – сигнал, который подается на драйвер (5) для регулировки работы излучателя (светодиодной матрицы) (8). Режим работы излучателя задается с помощью кнопок управления (7) и отображается на дисплее (6).

Светоизлучающая матрица состоящая, по меньшей мере, из четырёх светодиодов, смонтирована на радиаторе охлаждения и помещена в пластиковый корпус (рис. 3), который имеет проушины для закрепления излучателя на теле пациента посредством эластичных ремней или лейкопластыря. В корпусе излучателя

ТАБЛИЦА 2
РАСЧЕТ ВРЕМЕНИ (t) ПРОЦЕДУРЫ НФДТ

Плотность дозы Дж/см ²	100	200	300	400	500	600
Диаметр светового пятна, см	Время облучения, мин.					
0,5	7	13	20	26	33	39
0,6	9	19	28	38	47	57
0,7	13	26	38	51	64	77
0,8	17	33	50	67	84	100
0,9	21	42	64	85	106	127
1,0	26	52	79	105	131	157
1,1	32	63	95	127	158	190
1,2	38	75	113	151	188	226
1,3	44	88	133	177	221	265
1,4	51	103	154	205	256	308
1,5	59	118	177	236	294	353
1,6	67	134	201	268	335	402
1,7	76	151	227	302	378	454
1,8	85	170	254	339	424	509
1,9	94	189	283	378	472	567
2,0	105	209	314	419	523	628

TABLE 2
CALCULATION OF THE LIPDT PROCEDURE TIME (t)

с внешней стороны имеются отверстия для отвода тепла от радиатора и отверстие для кабеля питания светодиодов.

Светоизлучающая матрица с помощью гибкого кабеля подключается к блоку питания и управления, внешний вид которого представлен на рисунке 3. Драйвер обеспечивает стабилизацию тока на светодиодах и под управлением микроконтроллера подает на светодиоды импульсы тока с заданной частотой.

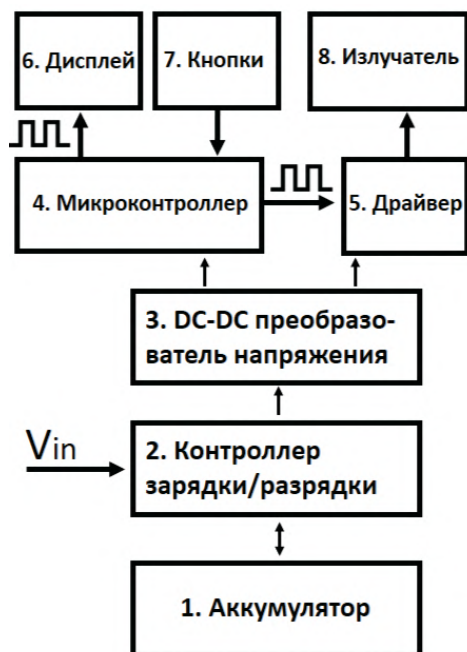


РИС. 2.
Блок-схема светоизлучающего устройства на основе матрицы светодиодов и блока питания

FIG. 2.
Block diagram of a light-emitting device based on an LED matrix and a power supply

Микроконтроллер осуществляет управление режимами излучения светодиодов путем подачи управляющих сигналов на драйвер в режиме широтно-импульсной модуляции, обеспечивая излучение светодиодов в импульсном режиме с регулируемой частотой. Это позволяет проводить процедуры лечения в оптимальном режиме, снижая тепловую нагрузку на зону облучения и выбирая частоту и мощность облучения пораженных участков по методике с наиболее эффективным лечебным эффектом.

В блоке питания имеются кнопки управления для задания режима излучения, параметры которого отображаются на встроенном дисплее (рис. 4).

Таким образом, предлагаемое устройство позволяет проводить лечение методом НФДТ новообразований кожи с получением хорошего косметического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный новый способ лечения (НФДТ), позволит снизить стоимость лечения у больных с I стадией БКРК, упростив манипуляцию, сохранив при этом эффективность, соизмеримую с общепринятыми методами. Не требует оборудования специальных помещений и стен со светоотражающим покрытием.

НФДТ является выбором метода лечения в условиях медицинских организаций, не имеющих лазерного оснащения, и может быть применена в дополнение к ФДТ при первично-множественных процессах, а также использоваться для дистанционного контроля в условиях хосписа, с применением нескольких светодиодов одновременно.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

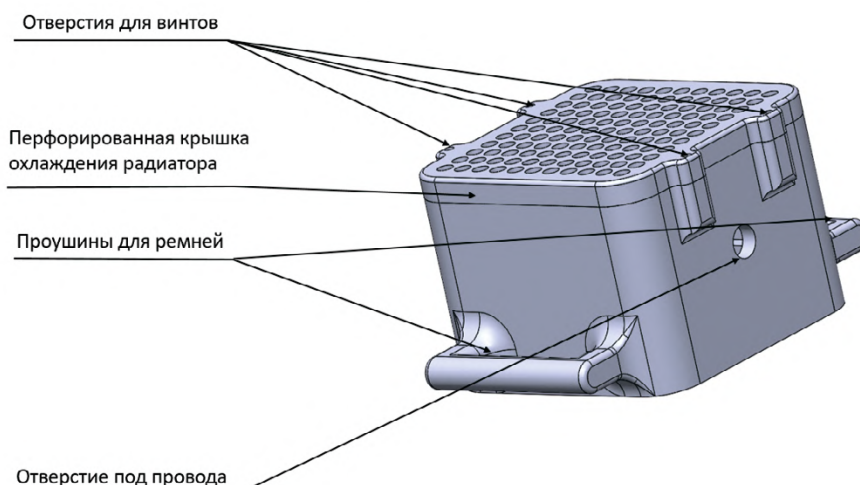


РИС. 3.
Светоизлучающая матрица на основе светодиодов для проведения НФДТ

FIG. 3.
Light-emitting matrix based on LEDs for LIPDT

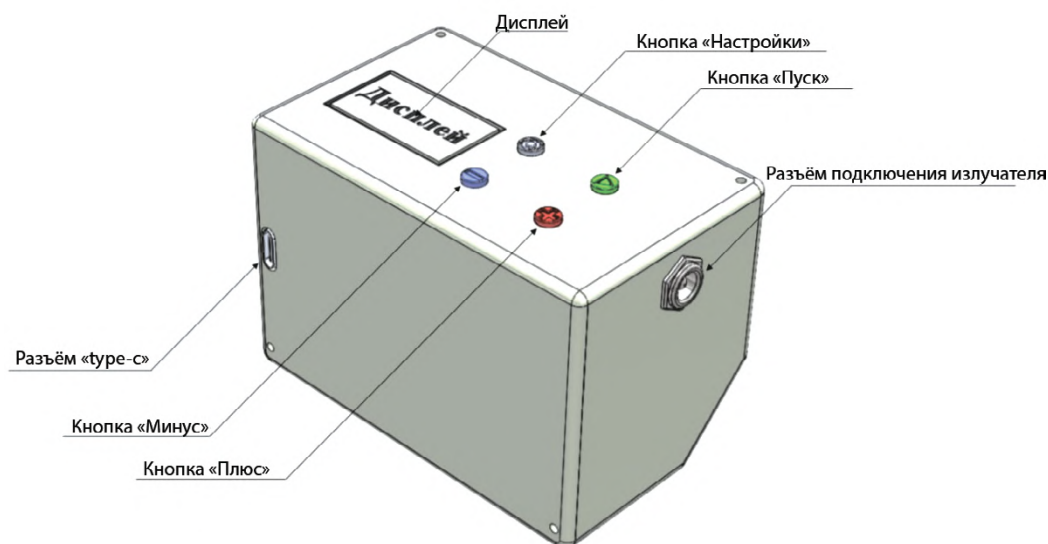


РИС. 4.

Изображение блока питания и управления для излучателя на основе светодиодов для проведения НФДТ

FIG. 4.

Power supply and control unit for the LED-based emitter for LIPDT

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. М., 2024: 262 с. [Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *Cancer care for the population of Russia in 2023*. Moscow, 2024: 262 p. (In Russ.)].
2. Lyle RE, Tran LH, Eisen DB. Innovations in Actinic Keratosis. *Dermatologic Clinics*. 2025; 43(1): 77-94. doi: 10.1016/j.det.2024.08.006
3. Jing Y, et al. Clinical efficacy of photodynamic therapy of oral potentially malignant disorder. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2024; 46: 104026. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104026
4. Wang Y, et al. Clinical evaluation of photodynamic therapy for oral leukoplakia: a retrospective study of 50 patients. *BMC Oral Health*. 2024; 24(1): 9. doi: 10.1186/s12903-023-03791-5
5. Решетов И.В., Коренев С.В., Романко Ю.С. Современные аспекты фотодинамической терапии при базальноклеточном раке кожи. *Biomedical Photonics*. 2022; 11(3): 35-39. [Reshetov IV, Korenev SV, Romanko YuS. Modern aspects of photodynamic therapy of basal cell skin cancer. *Biomedical Photonics*. 2022; 11(3): 35-39. (In Russ.)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-35-39
6. Timoshinko V. Singlet Oxygen Generation and Detection for Biomedical Applications. *Sensors for Environment, Health and Security*. 2009: 295–309. doi: 10.1007/978-1-4020-9009-7_19
7. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. Москва: Общество с ограниченной ответственностью «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА». 2018: 184 с. [Snarskaya ES, Moloch-

kov VA. *Basalioma*. Moscow: Limited Liability Company "PRACTICAL MEDICINE", 2018: 184 p. (In Russ.)].

8. Решетов И.В., Коренев С.В., Романко Ю.С. Формы гибели клеток и мишени при фотодинамической терапии. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21(5): 149-154. [Reshetov IV, Korenev SV, Romanko YuS. Forms of cell death and targets at photodynamic therapy. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(5): 149–154. (In Russ.)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-149-154

9. Ишемгулов А.Т. Длительная люминесценция молекул сенсibilizаторов в тканях при фотодинамическом действии. Дисс. на соиск. степени канд. физ.-мат. наук. Москва, 2018; 123.]. [Ishemgulov AT. Long-term luminescence of sensitizer molecules in tissues under photodynamic action. Diss. for the degree of Cand. Sci. (Phys. and Mathematics). Moscow, 2018; 123. (In Russ.)].

10. Пономарев Г.В., Решетников А.В., Гусева-Донская Т.Н. и др. Способ получения водорастворимых хлоринов. – Патент РФ № 2144538. от 20 января 2000 г. [Ponomarev GV, Reshetnikov AV, Guseva-Donskaya TN, et al. Method for producing water-soluble chlorins. – Russian Federation Patent No. 2144538. dated January 20, 2000. (In Russ.)].

11. Загайнова Е.В., Ширманова М.В., Сироткина М.А. и др. Мониторинг накопления фотосенсибилизаторов в опухоли методом диффузионной и флуоресцентной томографии. *РБЖ*. 2008; 7(4): 30–5. [Zagainova EV, Shirmanova MV, Sirotkina MA, et al. Monitoring photosensitizer accumulation in tumors by diffuse fluorescence tomography. *Russian Journal of Biological Sciences*. 2008; 7(4): 30–5. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Щербатых Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: irkutskii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

Белогов Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-эндоскопист эндоскопического отделения ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; e-mail: belonogov1962@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9522-217X>

Толмачёв Константин Викторович – ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-онколог отделения хирургических методов лечения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; e-mail: mako-tolmachevs@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1974-8647>

Information about the authors

Andrey V. Shcherbatykh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Rector of the Irkutsk State Medical University; e-mail: irkutskii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

Aleksandr V. Belonogov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University; endoscopist of the endoscopic department of the Regional Oncology Dispensary; e-mail: belonogov1962@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9522-217X>

Konstantin V. Tolmachev – oncologist of the Department of surgical methods of treatment of tumors of the head and neck, Regional Oncology Dispensary; Assistant of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University; e-mail: mako-tolmachevs@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1974-8647>

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

ДИНАМИКА ИНТЕСТИНАЛЬНОГО БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И КЛАУДИН-2 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ В ПЕРВЫЕ 24 МЕСЯЦА ЖИЗНИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Бавыкина И.А.¹,
Перцева М.В.¹,
Звягин А.А.¹,
Кубышкина А.В.^{1,2},
Антакова Л.Н.¹,
Баранников С.В.¹,
Леднева В.С.¹**

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (394036, Воронежская область, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, Россия)

² БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1» (394066, Воронежская область, г. Воронеж, Московский проспект, 151, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бавыкина Ирина Анатольевна
e-mail: i-bavikina@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Созревание кишечного эпителиального барьера в раннем возрасте сопровождается вариабельностью маркеров повреждения и проницаемости энтероцитов; продольные профили сывороточных I-FABP (Intestinal fatty acid-binding protein) и клаудин-2 у условно здоровых детей, включая поздних недоношенных, изучены недостаточно.

Цель. Оценить динамику концентраций I-FABP и клаудин-2 в сыворотке крови у детей, рождённых на сроке 34–41 недели гестации, в первые 24 месяца жизни с учётом гестационного возраста.

Методы. Проспективное обсервационное когортное исследование (3 этапа: до 7 суток; 1–1,5 месяца/ПМВ 40–41 нед.; 18–24 месяца). На 1–2 этапах включено 98 новорождённых; к 3 этапу завершили наблюдение 88 детей: недоношенные 34–36 нед. ($n = 30$) и доношенные 37–41 нед. ($n = 58$); потери 10,2 % ($n = 10$). I-FABP и клаудин-2 определяли методом ИФА.

Результаты. I-FABP был стабильным в первые 1–1,5 месяца и увеличивался ко 2-му году жизни: у недоношенных 1,12 [1,07;1,30] – 1,30 [0,97;1,87] – 6,09 [3,18;6,65] нг/мл ($p < 0,001$), у доношенных 1,10 [0,80;1,95] – 1,21 [0,92;1,73] – 3,89 [2,33;6,10] нг/мл ($p < 0,001$); межгрупповых различий не выявлено ($p = 0,738$; 0,610; 0,131). Для клаудин-2 у недоношенных изменений не отмечено: 6,76 [3,00;9,14] – 7,59 [5,20;10,96] – 7,77 [6,33;9,20] нг/мл ($p = 0,497$). У доношенных клаудин-2 возрастал: 1,85 [1,02;5,22] – 5,10 [3,47;8,31] – 7,95 [6,32;11,28] нг/мл ($p < 0,001$); на 1–2 этапах значения были выше у недоношенных ($p = 0,006$; $p = 0,0009$), на 3-й — сопоставимы ($p = 0,326$).

Заключение. В диапазоне 34–41 недели гестации гестационный возраст не определяет уровень I-FABP, тогда как клаудин-2 зависит от гестационного возраста; интерпретация маркеров требует учёта возраста и срока гестации.

Ключевые слова: кишечная проницаемость, недоношенные, I-FABP, клаудин-2, кишечный эпителиальный барьер, ранний возраст

Статья поступила: 27.02.2026
Статья принята: 23.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Бавыкина И.А., Перцева М.В., Звягин А.А., Кубышкина А.В., Антакова Л.Н., Баранников С.В., Леднева В.С. Динамика интестинального белка, связывающего жирные кислоты и клаудин-2 в сыворотке крови у детей в первые 24 месяца жизни: проспективное обсервационное когортное исследование *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 97-107. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.12

LONGITUDINAL CHANGES IN SERUM INTESTINAL FATTY ACID-BINDING PROTEIN AND CLAUDIN-2 LEVELS IN CHILDREN DURING THE FIRST 24 MONTHS OF LIFE: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL COHORT STUDY

**Bavykina I.A.¹,
Perceva M.V.¹,
Zvyagin A.A.¹,
Kubyshkina A.V.^{1,2},
Antakova L.N.¹,
Barannikov S. V.¹,
Ledneva V.S.¹**

¹ Voronezh State Medical University
named after N.N. Burdenko
(Studencheskaya str., Voronezh region,
Voronezh 10394036, Russian Federation)

² Voronezh Regional Clinical Hospital
No. 1 Moscow Avenue, 151, Voronezh
Region, Voronezh 394066, Russian
Federation)

Corresponding author:
Irina A. Bavykina
e-mail: i-bavikina@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Maturation of the intestinal epithelial barrier in early life is accompanied by variability in biomarkers of enterocyte injury and permeability. However, longitudinal serum profiles of I-FABP and claudin-2 in seemingly healthy children, including those born preterm, remain insufficiently studied.

Aim. To assess the dynamics of serum I-FABP and claudin-2 concentrations in children born at 34–41 weeks' gestation during the first 24 months of life, with consideration of gestational age.

Methods. This prospective observational cohort study included three time points: up to 7 days; 1–1.5 months/postmenstrual age (PMA) 40–41 weeks; and 18–24 months. At time points 1–2, 98 newborns were enrolled; by time point 3, follow-up was completed in 88 children: preterm (34–36 weeks, $n = 30$) and term (37–41 weeks, $n = 58$). Loss to follow-up was 10.2 % ($n = 10$). I-FABP and claudin-2 were measured by ELISA.

Results. I-FABP remained stable during the first 1–1.5 months and increased by the second year of life: in preterm children 1.12 [1.07; 1.30] – 1.30 [0.97; 1.87] – 6.09 [3.18; 6.65] ng/mL ($p < 0.001$), and in term children 1.10 [0.80; 1.95] – 1.21 [0.92; 1.73] – 3.89 [2.33; 6.10] ng/mL ($p < 0.001$); no between-group differences were observed at the respective time points ($p = 0.738$; 0.610; 0.131). In preterm children, claudin-2 did not change significantly: 6.76 [3.00; 9.14] – 7.59 [5.20; 10.96] – 7.77 [6.33; 9.20] ng/mL ($p = 0.497$). In term children, claudin-2 increased: 1.85 [1.02; 5.22] – 5.10 [3.47; 8.31] – 7.95 [6.32; 11.28] ng/mL ($p < 0.001$). At time points 1–2, claudin-2 values were higher in preterm than in term children ($p = 0.006$; $p = 0.009$), whereas at time point 3 they were comparable ($p = 0.326$).

Conclusions. Within the 34–41-week gestational range, gestational age does not determine I-FABP levels, whereas claudin-2 is gestational age-dependent. Interpretation of these biomarkers requires consideration of both chronological age and gestational age.

Keywords: intestinal permeability, preterm infants, I-FABP, claudin-2, intestinal epithelial barrier, early childhood

Received: 27.02.2026
Accepted: 23.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Bavykina I.A., Perceva M.V., Zvyagin A.A., Kubyshkina A.V., Antakova L.N., Barannikov S. V., Ledneva V.S. Longitudinal changes in serum intestinal fatty acid-binding protein and claudin-2 levels in children during the first 24 months of life: a prospective observational cohort study. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 97-107. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.12

ОБОСНОВАНИЕ

Созревание кишечной стенки определяет формирование барьерной функции и проницаемость кишечника — ключевых факторов эффективного всасывания нутриентов, иммунной защиты и, как следствие, резистентности к инфекциям у детей первых лет жизни. Результаты современных когортных исследований убедительно доказывают связь нарушения барьерной функции кишечника в младенчестве со снижением темпов роста [1], системным воспалительным ответом [2, 3], развивающимися в последующие периоды жизни ребенка, при этом выраженность патологических процессов зависит от возраста, характера вскармливания, антигенной нагрузки и частоты заболеваний [2, 3, 4].

Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (Intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP) — цитозольный белок эпителиальных клеток тонкой кишки, определяется в биологических жидкостях (крови и моче) только при повреждении энтероцитов [5, 6]. Именно поэтому в современной литературе I-FABP рассматривается в большей степени как маркер повреждения клеток кишечного эпителия, а не прямой показатель кишечной проницаемости [5, 7], в то время как представитель белков плотных контактов Клаудин-2, ответственный за формирование парацеллюлярного транспорта воды и катионов в большей степени рассматривается как неинвазивный маркер интестинальной проницаемости [8, 9].

Убедительно доказана высокая диагностическая и прогностическая значимость I-FABP для раннего выявления и прогнозирования течения состояний, связанных с гибелью энтероцитов в неонатальной и педиатрической практике [5, 8, 10]. Например, Приходченко Н.Г. и соавт. продемонстрировали диагностическую значимость I-FABP у детей с белок-индуцированной энтеропатией [11] и гастроинтестинальными формами пищевой аллергии [12]. Прогностические и диагностические возможности I-FABP при некротизирующем энтероколите доказаны не только в оригинальных исследованиях [7], но и нашли подтверждение в метаанализе [13]. Специфичность I-FABP, как маркера интестинального повреждения, ярко демонстрируют результаты исследования, выполненного в рамках оценки кишечной проницаемости по сывороточным биомаркерам при раннем введении в рацион аллергенов, в частности, арахиса. При преимущественном поражении кожи без клинически значимых гастроинтестинальных симптомов не выявлено изменений концентрации I-FABP [14].

Диагностические возможности клаудин-2 на сегодняшний день менее изучены, но появляются публикации, демонстрирующие изменение экспрессии белков плотных контактов, в частности, клаудин-2, у детей с заболеваниями, сопровождающимися повышенной кишечной проницаемостью [15, 16].

Несмотря на то, что первые работы, посвященные изучению кишечной проницаемости у детей, опубликованы более 30 лет назад [17], сохраняется

существенный пробел знаний в отношении возрастной вариативности биомаркеров интестинального повреждения и проницаемости у условно здоровых детей раннего возраста. Большинство работ, посвященных изучению концентрации I-FABP и клаудин-2 в биологических жидкостях, выполнено в группах высокого риска, например, при НЭК [7, 13], носят экспериментальный характер [16] или в рамках отдельных клинических форм заболеваний [11, 12, 14]. В то же время доказано, что показатели барьерной функции кишечника в раннем возрасте динамически изменяются, зависят от питания, перенесенных инфекционных заболеваний и социальных факторов [2–4, 18, 19]. Однако продольные профили концентрации I-FABP и клаудин-2 в первые 24 месяца жизни у условно здоровых детей, включая недоношенных, остаются недостаточно изученными.

Диапазон 34–41 неделя гестации включает группы поздних недоношенных, а также ранних доношенных и полностью доношенных детей. Эти группы характеризуются существенными различиями в морфофункциональной зрелости кишечного барьера, особенностях постнатальной адаптации и нутритивных потребностях. Отсутствие возрастных нормативов и продольных профилей концентрации I-FABP и клаудин-2 затрудняет дифференцирование физиологической вариативности показателей с изменением проницаемости, гибелью энтероцитов при патологических процессах, сопровождающихся повышением биомаркеров, что ограничивает клиническую интерпретацию результатов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить уровни I-FABP и клаудин-2 у условно здоровых детей первых 2 лет жизни в динамике.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для достижения цели проведено проспективное обсервационное когортное исследование с продольным наблюдением пациентов. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Критерии соответствия: гестационный возраст 34–41 неделя; постнатальный возраст менее 7 суток жизни на момент первого обследования; при втором обследовании: для пациентов 1 группы – постменструальный возраст (ПМВ) 40–41 неделя; 2 группы – постнатальный возраст 1–1,5 месяца; при третьем – менее 24 месяцев; оформленное в письменном виде законным представителем ребенка информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: хирургическая патология и/или врожденные пороки развития ЖКТ, клинические проявления генерализованной инфекции, специфичной для перинатального периода; сопутствующие

генетические синдромы, хромосомные аномалии, болезни обмена; тяжёлые врождённые пороки развития других органов и систем, требующие хирургического вмешательства в неонатальном периоде; установленный диагноз дисахаридазной недостаточности или другой формы энтеропатий; потребность в полном парентеральном питании; потеря контакта с семьей или отказ законного представителя продолжать участие в исследовании; развитие в период наблюдения тяжёлого заболевания или состояния, потенциально влияющего на функции ЖКТ и/или назначение длительной специфичной терапии, потенциально влияющей на показатели кишечной проницаемости.

Условия проведения

Включение пациентов в исследование и последующее наблюдение проводилось на базе БУЗ ВО

ВОДКБ № 1, г. Воронеж. Лабораторные исследования выполнены на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, г. Воронеж.

Продолжительность исследования

Первичная когорта исследования формировалась с марта 2023 по май 2024 гг. Обследование детей проведено в трех точках: в первые 7 суток жизни, при достижении постменструального возраста 40–41 неделя в 1 группе, в возрасте 1–1,5 месяца во второй группе; в возрастном интервале 18–24 месяца жизни. Третий этап обследования детей проводился с марта 2025 по январь 2026 гг.

Описание медицинского вмешательства

Для забора крови проводилась пункция периферической вены процедурной медицинской сестрой

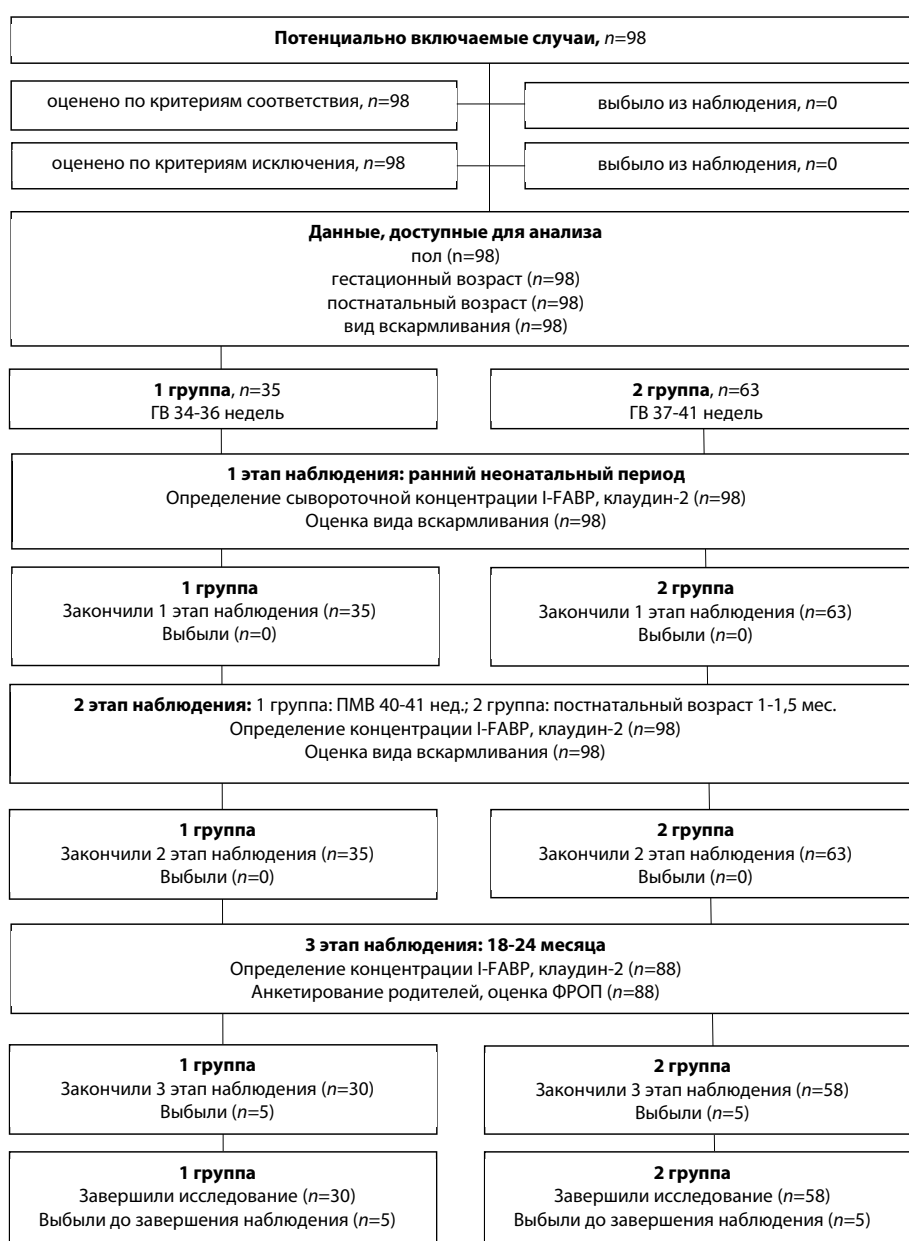


РИС. 1.
Дизайн исследования

FIG. 1.
Study design

по стандартной методике. Забор крови осуществлялся утром, натощак.

Исходы исследования

Основной исход исследования: динамика уровня сывороточного I-FABP и клаудин-2 в первые 24 месяца жизни у детей в зависимости от гестационного возраста.

Дополнительный исход исследования: вид вскармливания, частота функциональных расстройств органов пищеварения у детей раннего возраста.

Анализ в подгруппах

Подгруппы сформированы на основании гестационного возраста, вида вскармливания.

Методы регистрации исходов

Исследование уровня I-FABP осуществляли с помощью набора для иммуноферментного анализа Human IFABP/FABP2 (Intestinal Fatty Acid Binding Protein) ELISA Kit, claudin -2 Human CLDN2 (claudin -2) ELISA Kit на анализаторе "Multiskan Go" (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием планшета-отмывателя для иммуноферментного анализа Wellwash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) и термошейкера PST-60HL-4 (Biosan, Латвия). Сыворотку крови получали стандартным методом (центрифугирование при 3000 об/мин, 10 минут).

Для выявления детей с развившимися функциональными нарушениями ЖКТ в первые 24 месяца жизни перед третьим обследованием родители заполняли опросник по выявлению функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей в возрасте от 0 месяцев до 3 лет 11 месяцев [20, 21]. Опросник состоит из двух разделов: первый – для родителей детей до года, второй – для родителей детей старше года, и позволяет диагностировать следующие функциональные нарушения органов пищеварения: срыгивание, дисхезию, младенческие колики, запор и диарею, синдром циклической рвоты, руминацию. Пункты опросника представлены в виде вопросов, на которые родителю предлагается выбрать один ответ из нескольких вариантов. Интерпретация результатов проводится по заранее заготовленному ключу. Для каждого функционального расстройства органов пищеварения критерии диагноза считаются выполненными, если получены все указанные в ключе ответы, за исключением функционального запора, для которого требуется наличие 2 и/или более критериев. Отдельно обозначены «красные» флаги, при которых рекомендуется провести дообследование ребенка.

Характер стула оценивали по Амстердамской шкале оценки стула (шкала Беккали) для детей раннего возраста. Согласно шкале, оценивается: количество стула, консистенция стула, цвет стула.

Вид вскармливания, диетологические особенности на каждом этапе наблюдения уточняли у родителей детей в ходе сбора анамнеза.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко протокол № 4 от 21.09.2020 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.11.1 (ООО «Статтех», Россия). Расчёт величины эффекта (effect size) выполняли с использованием языка программирования Python в среде Jupyter Notebooks с применением библиотек pandas, numpy. Проверка соответствия распределения количественных показателей нормальному проводилась с использованием специальных критериев (Колмогорова – Смирнова при $n > 50$, Шапиро – Уилка, при $n < 50$). При соответствии выборочного распределения нормальному количественные данные представлены в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), при несоответствии в качестве мер средних тенденций использована медиана (Me) с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух независимых выборок по количественному показателю при наличии нормального распределения в каждой группе и равенстве дисперсий выполнено с помощью *t*-критерия Стьюдента; при распределении отличным от нормального и равенстве дисперсий – *U*-критерия Манна – Уитни, при отсутствии равенства дисперсий – *W*-критерия Бруннера – Мюнцеля. Анализ четырехпольных таблиц сопряженности выполнен с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10), многопольных таблиц сопряженности – критерия хи-квадрат Пирсона.

Сравнение трех и более зависимых групп при условии отличия выборочного распределения от нормального проведено с использованием непараметрического критерия Фридмана, апостериорные сравнения – критерия Коновера – Имана с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки практической и клинической значимости выявленных различий дополнительно рассчитывали величину эффекта. При использовании непараметрических критериев независимых групп применяли показатель. Для критерия Фридмана (множественные связанные сравнения) рассчитывали коэффициент конкордации Кендалла *W*. Интерпретацию значений *r* и *W* проводили по шкале Дж. Коэна: 0,1 – малый, 0,3 – средний, 0,5 и более – большой эффект.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Первичная когорта исследования включила 98 новорождённых с гестационным возрастом (ГВ) 34–41 неделя, медиана гестационного возраста равнялась 38,0 [36,0–39,0] неделям, из них мальчиков $n = 62$ (63,3 %);

девочек $n = 36$ (36,7 %), все дети прошли второй этап наблюдения. Третий этап исследования представлял собой продолженное наблюдение сформированной когорты в возрасте до 24 месяцев (Me 21,0 [20,0–23,0]). Заключительный этап исследования прошло 88 детей, из них 30 недоношенных и 58 доношенных. Потери при наблюдении составили 10,2 % ($n = 10$) и обусловлены отказом законных представителей от дальнейшего участия в исследовании или потерей контакта с семьей. Таким образом, итоговая выборка исследования включила в себя 88 детей, сформировано 2 клинические группы исследования: 1 группа – новорожденные с гестационным возрастом 34–36 недель ($n = 30$), 2 группа – новорожденные с гестационным возрастом 37–41 неделя ($n = 58$). Возраст при включении детей в исследование в 1 группе 3 [3; 6] дней, во 2 – 4 [2; 6] дней, $p = 0,157$, при завершении наблюдения – 20 [19; 22] месяцев, 21 [20; 23] месяцев, $p = 0,268$ соответственно.

Для оценки риска систематической ошибки отбора, связанной с потерями при длительном наблюдении, проведен сравнительный анализ пациентов, завершивших исследование и выбывших до 3 этапа наблюдения. В связи со значительной гетерогенностью общей когорты исследования анализ проведен стратифицировано в группах недоношенных и доношенных детей. Результаты представлены ниже в таблицах 1 и 2.

В 1 группе доля девочек, среди выбывших до третьего этапа выше по сравнению с завершившими исследование. Отметим, что пол не является основной

экспозицией в настоящем исследовании и имеет ограниченное влияние на основной оцениваемый исход наблюдения, сывороточную концентрацию I-FABP и клаудин-2.

В группе доношенных статистически значимых различий по основным оцениваемым характеристикам между завершившими наблюдение и выбывшими из исследования детьми не установлено. Таким образом, различия между детьми, завершившими исследование и выбывшими до окончания наблюдения, имеют ограниченное влияние на результаты и не могут приводить к систематической ошибке отбора.

Основные результаты

Динамика I-FABP в группах исследования представлена в таблице 3. Обращает внимание значительное увеличение сывороточной концентрации I-FABP в третьей точке наблюдения при сравнительно неизменной концентрации I-FABP в первые 1–1,5 месяца жизни (первая и вторая точка наблюдения) (табл. 3). На третьем этапе наблюдения медиана уровня I-FABP в сыворотке крови у недоношенных возрастает в 4,7 раза от уровня в ПМВ 40–41 неделя, у доношенных – в 3,2 раза от медианы концентрации биомаркера в возрасте 1–1,5 месяцев жизни. Отметим, что продольный профиль содержания I-FABP у недоношенных в первые 24 месяца соответствует профилю у доношенных: статистически значимые различия концентрации биомаркера в группах на каждом из этапов наблюдения установлены не были.

ТАБЛИЦА 1

СРАВНЕНИЕ ИСХОДНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ДЕТЕЙ, ЗАВЕРШИВШИХ ТРЕТИЙ ЭТАП НАБЛЮДЕНИЯ И ВЫБЫВШИХ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ, В ГРУППЕ НЕДОНОШЕННЫХ

TABLE 1

COMPARISON OF BASELINE CHARACTERISTICS BETWEEN PRETERM CHILDREN WHO COMPLETED THE THIRD FOLLOW-UP VISIT AND THOSE LOST TO FOLLOW-UP

Показатели	Выбыли, $n=5$	Закончили, $n=30$	p
Девочки, абс. (%)	4 (80,0)	6 (20,0)	0,017*
Мальчики, абс. (%)	1 (20,0)	24 (80,0)	
Антибактериальная терапия в неонатальном периоде, абс. (%)	1 (20,0)	19 (63,3)	0,141
Не получали антибактериальную терапию в неонатальном периоде, абс. (%)	4 (80,0)	11 (36,7)	
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	4 (80,0)	17 (56,7)	0,627
Кесарево сечение, абс. (%)	1 (20,0)	13 (43,3)	
Гестационный возраст, недели, Me [IQR]	35,0 [35; 35]	35,0 [34; 36]	0,689
ш. Апгар 1 минута, балл, Me [IQR]	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [6,0; 7,0]	0,575
ш. Апгар 5 минута, балл, Me [IQR]	8,0 [8,0; 8,0]	8,0 [8,0; 8,0]	0,533
Масса тела при рождении, г, M $\pm$ SD 95% ДИ	2528,0 $\pm$ 343,3 2102,1–2953,9	2595,8 $\pm$ 584,2 2377,7–2813,9	0,804
Длина тела при рождении, см, M $\pm$ SD 95% ДИ	48,8 $\pm$ 1,6 46,8–50,8	49,1 $\pm$ 3,5 47,7–50,4	0,869
Окружность головы при рождении, см, Me [IQR]	33,0 [33,0; 34,0]	32,0 [30,25; 33,0]	0,050
Возраст матери, полных лет, M $\pm$ SD 95% ДИ	25,8 $\pm$ 5,6 18,9–32,7	30,4 $\pm$ 5,7 28,3–32,5	0,103

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Динамика клаудин-2 в группах наблюдения представлена в таблице 4. Обращают внимание существенные различия продольных профилей клаудин-2 в группах: для недоношенных новорожденных характерно отсутствие значительных колебаний концентрации биомаркера в первые 24 месяца жизни. У доношенных, напротив, клаудин-2 увеличивается по мере роста – медиана биомаркера во второй точке наблюдения возрастает 2,7 раз, в третьей – 4,3 раза по сравнению с концентрацией в раннем неонатальном периоде.

Сравнительный анализ концентрации биомаркера в группах показал: в первых двух точках концентрация

клаудин-2 в сыворотке крови статистически значимо более высокая у преждевременно рожденных детей по сравнению с детьми, рожденными в срок, в третьей точке уровень биомаркера сопоставим в группах наблюдения.

Дополнительные результаты исследования

Дети, включенные в исследование, усваивали энтеральное кормление, никто из новорожденных не нуждался в заместительной нутритивной поддержке – полном парентеральном питании. В период наблюдения ни у кого из включенных детей не зарегистрировано тяжелого заболевания или состояния,

ТАБЛИЦА 2

СРАВНЕНИЕ ИСХОДНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ДЕТЕЙ, ЗАВЕРШИВШИХ ТРЕТИЙ ЭТАП НАБЛЮДЕНИЯ И ВЫБЫВШИХ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ, В ГРУППЕ ДОНОШЕННЫХ

TABLE 2

COMPARISON OF BASELINE CHARACTERISTICS BETWEEN TERM CHILDREN WHO COMPLETED THE THIRD FOLLOW-UP VISIT AND THOSE LOST TO FOLLOW-UP

Показатели	Выбыли, n=5	Закончили, n=58	p
Девочки, абс. (%)	2 (40,0)	24 (41,4)	1,00
Мальчики, абс. (%)	3 (60,0)	34 (58,6)	
Антибактериальная терапия в неонатальном периоде, абс. (%)	1 (20,0)	17 (29,3)	1,00
Не получали антибактериальную терапию в неонатальном периоде, абс. (%)	4 (80,0)	41 (70,7)	
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	2 (40,0)	41 (70,7)	0,315
Кесарево сечение, абс. (%)	3 (60,0)	17 (29,3)	
Гестационный возраст, недели, Ме [IQR]	39,0 [38; 40]	39,0 [38; 40]	0,831
ш. Апгар 1 минута, балл, Ме [IQR]	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [7,0; 8,0]	0,308
ш. Апгар 5 минута, балл, Ме [IQR]	8,0 [8,0; 9,0]	9,0 [8,0; 9,0]	0,084
Масса тела при рождении, г, М ± SD 95% ДИ	3150,0 ± 540,1 2479,4–3820,6	3374,7 ± 484,0 3247,4 – 3501,9	0,327
Длина тела при рождении, см, Ме [IQR]	53,0 [53,0; 54,0]	53,0 [52,0; 55,0]	0,969
Окружность головы при рождении, см, Ме [IQR]	34,0 [33,5; 36,0]	35,0 [34,0; 36,0]	0,633
Возраст матери, полных лет, Ме [IQR]	33,6 ± 2,8 30,1–37,1	28,56 ± 5,92 26,99–30,13	0,066

ТАБЛИЦА 3

ДИНАМИКА I-FABP У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ НА 34–41 НЕДЕЛЕ ГЕСТАЦИИ, В ПЕРВЫЕ 24 МЕСЯЦА ЖИЗНИ

TABLE 3

I-FABP DYNAMICS IN CHILDREN BORN AT 34–41 WEEKS OF GESTATION DURING THE FIRST 24 MONTHS OF LIFE

Группа/ гестационный возраст	I-FABP 1 иссл., нг/мл	I-FABP 2 иссл., нг/мл	I-FABP 3 иссл., нг/мл	p	W
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]		
1 группа 34–36 неделя	1,12 [1,07; 1,30] (n=30)	1,30 [0,97; 1,87] (n=30)	6,09 [3,18; 6,65] (n=30)	<0,001* p ₁ иссл. – 3 иссл. <0,001 p ₂ иссл. – 3 иссл. <0,001	0,573
2 группа 37–41 неделя	1,10 [0,80; 1,95] (n=58)	1,21 [0,92; 1,73] (n=58)	3,89 [2,33; 6,10] (n=58)	<0,001* p ₁ иссл. – 3 иссл. <0,001 p ₂ иссл. – 3 иссл. <0,001	0,544
p	0,738	0,610	0,131	–	
r	0,036	0,055	0,161	–	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

ТАБЛИЦА 4

ДИНАМИКА КЛАУДИН-2 У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ НА 34–41 НЕДЕЛЕ ГЕСТАЦИИ, В ПЕРВЫЕ 24 МЕСЯЦА ЖИЗНИ

TABLE 4

CLAUDIN-2 DYNAMICS IN CHILDREN BORN AT 34–41 WEEKS OF GESTATION DURING THE FIRST 24 MONTHS OF LIFE

Группа/ гестационный возраст	Клаудин-2 1 иссл. нг/мл	Клаудин-2 2 иссл. нг/мл	Клаудин-2 3 иссл. нг/мл	p	W
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]		
1 группа 34–36 недель	6,76 [3,00–9,14] (n=30)	7,59 [5,20–10,96] (n=30)	7,77 [6,33–9,20] (n=30)	0,497	0,023
2 группа 37–41 неделя	1,85 [1,02–5,22] (n=58)	5,10 [3,47–8,31] (n=58)	7,95 [6,32–11,28] (n=58)	<0,001* p ₁ иссл. – 2 иссл. = 0,007 p ₁ иссл. – 3 иссл. < 0,001 p ₂ иссл. – 3 иссл. = 0,017	0,251
p	0,006*	0,009*	0,326	–	
r	0,296	0,277	0,105	–	–

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

потенциально влияющего на функции ЖКТ, и/или назначение длительной специфичной терапии, потенциально влияющей на показатели кишечной проницаемости. Оценка консистенции, количества и цвета стула по шкале Беккали у всех детей соответствовала нормативным значениям для каждого возрастного периода.

При первом исследовании I-FABP и клаудин-2 доля детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании в 1 группе составила 16,7 % (n = 5) против 20,7 % (n = 12) во 2 группе (p = 0,881), при втором исследовании – 26,7 % (n = 8) и 39,7 % (n = 23) (p = 0,289) соответственно, медиана возраста завершения грудного вскармливания в 1 группе составила 8 [1; 18] месяцев, во 2 группе – 4 [1; 15] месяцев, p = 0,465. На момент третьего исследования биомаркеров все дети получали твердые продукты питания общего стола. При анализе сывороточной концентрации I-FABP и клаудин-2 в первые месяцы жизни в группах, сформированных на основании вида вскармливания, статистически значимых различий не установлено.

По результатам опроса родителей ни у кого из детей не были диагностированы функциональные расстройства органов пищеварения. Жалобы на повторные эпизоды рвоты, срыгивания съеденной пищей, усилия при дефекации, плотный стул, наличие патологических примесей в стуле не предъявил ни один респондент. Большинство респондентов сообщили о наличии регулярных дефекаций у детей: 1–3 раза в день – 63,6 % (n = 56), 3–6 раз в неделю 36,4 % (n = 32). На вопрос о консистенции стула большинство родителей выбрали ответ «не очень плотный, но не мягкий» – 96,6 % (n = 85), 3,4 % (n = 3) сообщили о неустойчивом характере стула и выбрали вариант «каждый раз разный». Ни в одном опроснике не были выполнены критерии диагноза функциональных нарушений органов пищеварения.

Нежелательные явления. В ходе наблюдения за детьми нежелательные явления не отмечены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В настоящем исследовании изучена динамика сывороточного уровня I-FABP и клаудин-2 у детей с гестационным возрастом 34–41 недели гестации в первые 24 месяца жизни. Полученные результаты демонстрируют, что концентрация I-FABP стабильна в первые 1–1,5 месяца жизни, не зависит от гестационного возраста и характеризуется увеличением к 24 месяцам жизни как у доношенных, так и недоношенных детей.

Динамика сывороточного уровня клаудин-2 отличается у детей с различным гестационным возрастом в пределах диапазона 34–41 недели: для поздних недоношенных характерна стабильная концентрация биомаркера в первые 24 месяца, у доношенных детей отмечено увеличение сывороточной концентрации клаудин-2 по мере постнатального роста. Таким образом, гестационный возраст от 34 до 41 недели не является фактором, определяющим уровень I-FABP в первые 24 месяца жизни, для клаудин-2 характерна вариабельность в зависимости от степени гестационной зрелости.

Обсуждение основного результата исследования

Собственные данные, полученные в ходе наблюдения за детьми, дополняют результаты зарубежных исследований, в которых отмечается необходимость возрастной интерпретации I-FABP и необходимость наблюдения динамики биомаркера для повышения диагностической ценности [10]. Shores D.R. et al предложили нормативные значения I-FABP с учетом гестационного возраста, авторы отмечают значительную

вариабельность маркера даже у клинически стабильных детей, а также повышение уровня I-FABP по мере постнатального роста детей, что по мнению авторов связано с изменением нагрузки на кишечный эпителий и уязвимость энтероцитов по отношению к внешним агентам [10].

Возраст-зависимая тенденция маркеров барьерной функции и проницаемости кишечника показана в другом когортном исследовании [4] и принципиально согласуется с собственными данными: в возрасте от 12 до 24 месяцев отмечается тенденция к повышению маркеров повреждения кишечного эпителия и проницаемости, что может быть связано с активными изменениями в рационе, микробиоме и усилении антигенной нагрузки у детей в этом возрасте [4]. Таким образом, выявленное нами увеличение концентрации I-FABP может отражать эти процессы. Hasan M.M. et al. показали, что уровни I-FABP у детей раннего возраста связаны с маркерами энтеропатии окружающей среды и задержкой линейного роста. При этом подчеркивается, повышение I-FABP не всегда сопровождается клинически выраженной гастроинтестинальной симптоматикой, и может отражать хроническое и/или повторяющееся субклиническое повреждение энтероцитов, что позволяет рассматривать данный показатель как маркер повышенной нагрузки на кишечный эпителий, а не только маркер манифестных повреждений [1].

Таким образом, повышение маркеров состояния кишечной стенки, в том числе I-FABP, может интерпретироваться как отражение нагрузки на кишечный эпителий в период активных диетических и микробиотических изменений, происходящих в первые 24 месяца жизни ребенка.

Важно подчеркнуть, что в настоящем исследовании повышение I-FABP в возрасте 24 месяцев не сопровождалось клиническими признаками гастроинтестинальной патологии, поэтому можно справедливо предполагать, что наблюдаемая динамика отражает физиологическую реакцию кишечного эпителия на изменения рациона, характера питания и увеличение антигенной нагрузки, происходящие на втором году жизни ребенка.

В ряде исследований показано повышение I-FABP при энтеропатиях и гастроинтестинальных формах пищевой аллергии [11, 12], тогда как в аллергологических когортах без клинически значимого поражения желудочно-кишечного тракта различия уровня I-FABP не зафиксированы [14]. Результаты настоящего исследования дополняют знания о вариабельности I-FABP в различных клинических группах данными о возрастной изменчивости маркера. Таким образом, уровень I-FABP должен интерпретироваться с учетом клинического статуса и возраста пациента.

Динамика клаудин-2 значительно отличается в группах и, вероятно, является отражением морфофункциональных различий кишечной стенки преждевременно рожденного ребенка и доношенного младенца. Клаудин-2, белок плотных контактов, способный

усиливать проницаемость кишечной стенки для воды и катионов, что в контексте повышенных нутритивных потребностей недоношенных может рассматриваться как адаптационный механизм. С другой стороны, данная особенность при наличии факторов риска, таких как гипоксия/ишемия кишечника, госпитализация в ОРИТ, нестабильность гемодинамики, колонизация госпитальной флорой может быть субстратом для прогрессирования тяжелого заболевания недоношенных – некротизирующего энтероколита или снижения переносимости энтеральной нагрузки. Опираясь на полученные результаты, можно сделать вывод, что интерпретация концентрации клаудин-2 в первые 24 месяца должна проводиться с учетом гестационного и постнатального возраста ребенка.

Выявленные в исследовании изменения маркеров в первые 24 месяца жизни не следует трактовать как проявление патологической кишечной проницаемости или нарушения целостности кишечного барьера вследствие повреждения энтероцитов. По нашему мнению, это возрастная вариативность показателей.

Ограничения исследования

Ограничения настоящего исследования, с одной стороны, связаны с отсутствием непосредственной оценки кишечной проницаемости прямыми методами (например, тест лактулоза/маннитол), что не позволяет сопоставить уровни I-FABP, клаудин-2 с результатами прямой оценки проницаемости кишечного эпителия. Также отсутствовали данные о кишечном микробиоме детей, который мог оказывать влияние на уровень I-FABP и клаудин-2. Изучение этих показателей не входило в цели исследования, но обозначается как ограничение и возможное направление последующих работ.

С другой стороны, исследование сопровождалось потерями при наблюдении и выполнено с участием небольшого количества пациентов, что могло повлиять на статистическую мощность анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей, рожденных на сроке 34–41 недели гестации, возрастная динамика I-FABP в первые 24 месяца жизни характеризуется повышением показателя ко второму году жизни, продольные профили концентрации I-FABP сопоставимы в группе недоношенных и доношенных детей. Гестационный возраст в пределах 34–41 недели не оказывает самостоятельного влияния на уровень I-FABP.

У недоношенных детей, рожденных на поздних сроках гестации, продольные профили клаудин-2 характеризуются отсутствием значительных колебаний концентрации в первые 24 месяца жизни. У доношенных, напротив, клаудин-2 увеличивается по мере постнатального роста.

Накопление данных о динамике I-FABP и клаудин-2 позволяет более корректно интерпретировать значения биомаркеров и способствовать к распознаванию физиологических возрастных изменений

и патологических повреждений кишечного эпителия в раннем детстве.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Выражение признательности

Коллективу БУЗ ВО ВОДБКБ № 1 в лице Жидкова М.Л. и коллективу НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hasan MM, Gazi MA, Das S, Fahim SM, Hossaini F, Khan AR, et al. Gut biomolecules (I-FABP, TFF3 and lipocalin-2) are associated with linear growth and biomarkers of environmental enteric dysfunction (EED) in Bangladeshi children. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 13905. doi: 10.1038/s41598-022-18141-8
2. Lee GO, McCormick BJ, Seidman JC, et al. Infant nutritional status, feeding practices, enteropathogen exposure, socioeconomic status, and illness are associated with gut barrier function as assessed by the lactulose mannitol test in the MAL-ED birth cohort. *Am J Trop Med Hyg.* 2017; 97(1): 281–290. doi: 10.4269/ajtmh.16-0830
3. Kosek M, Lee GO, Guerrant RL, et al. Age and sex normalization of intestinal permeability measures for the improved assessment of enteropathy in infancy and early childhood: results from the MAL-ED study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65(1): 31–39. doi: 10.1097/MPG.0000000000001610
4. McCormick BJ, Lee GO, Seidman JC, et al. Dynamics and trends in fecal biomarkers of gut function in children from 1–24 months in the MAL-ED study. *Am J Trop Med Hyg.* 2017; 96(2): 465–472. doi: 10.4269/ajtmh.16-0496
5. Лошкова Е.В., Прудникова В.К., Рафикова Ю.С., Ким Л.В., Люлька Т.С., Желев В.А. и др. Некротизирующий энтероколит у недоношенных детей: состояние кишечного барьера, особенности метаболизма витамина D и их генетическая регуляция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022; (6): 61–75. [Loshkova EV, Prudnikova VK, Rafikova YuS, Kim LV, Lyulka TS, Zhelev VA, et al. Necrotizing enterocolitis in preterm infants: state of the intestinal barrier, features of vitamin D metabolism and their regulation. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022; (6): 61–75. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-61-75
6. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Настаушева Т.Л., Бавыкин Д.В. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65(6): 29–33. [Zvyagin AA, Bavykina IA, Nastaushcheva TL, Bavykin DV. Intestinal Fatty Acid Binding Protein as the Promising Marker of Small Intestine Permeability. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2020; 65(6): 29–33. (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33

7. Coufal S, Kokesova A, Tlaskalova-Hogenova H, et al. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA can diagnose and predict the disease course in necrotizing enterocolitis at the early stage of disease. *J Immunol Res.* 2020; 2020: 3074313. doi: 10.1155/2020/3074313
8. Бердников А.А., Бавыкина И.А. Значение клаудина-2 в диагностике некротизирующего энтероколита у детей (краткий обзор). *Вестник новых медицинских технологий.* 2022; 29(4): 65–68. [Berdnikov AA, Bavykina IA. The importance of Claudin-2 in the diagnosis of necrotizing enterocolitis in children (brief review). *Journal of New Medical Technologies.* 2022; 29(4): 65–68. (In Russ.)]. doi: 10.24412/1609-2163-2022-4-65-68
9. Venugopal S, Anwer S, Szász K. Claudin-2: roles beyond permeability functions. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(22): 5655. doi: 10.3390/ijms20225655
10. Shores DR, Fundora J, Go M, et al. Normative values for circulating intestinal fatty acid binding protein and calprotectin across gestational ages. *BMC Pediatr.* 2020; 20(1): 250. doi: 10.1186/s12887-020-02142-5
11. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Ни А.Н., Зернова Е.С. Клиническая и диагностическая значимость кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у детей с белок-индуцированной энтеропатией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021; 66(4): 58–63. [Prihodchenko NG, Shumatova TA, Ni AN, Zernova ES. Clinical and diagnostic significance of the intestinal fraction of fatty acid binding protein in children with protein-induced enteropathy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2021; 66(4): 58–63. (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-58-63
12. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Ни А.Н., Зернова Е.С. Патогенетическая и диагностическая значимость мониторинга кишечной фракции белков, связывающих жирные кислоты, у детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии. *Доктор.Ру.* 2021; (11): 66–71. [Prihodchenko NG, Shumatova TA, Ni AN, Zernova ES. Pathogenetic and diagnostic significance of monitoring intestinal fatty acid-binding protein fraction in children with gastrointestinal forms of food allergy. *Doktor. Ru.* 2021; (11): 66–71. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-11-66-71
13. Ren L, Hei M, Wu H, et al. The value of intestinal fatty acid binding protein as a biomarker for the diagnosis of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2025; 25(1): 338. doi: 10.1186/s12887-025-05687-5
14. Aktas ON, Mateja A, Li MJ, Chatman L, Grieco MC, Baloh CH, et al. Evaluation of intestinal permeability using serum biomarkers in Learning Early About Peanut Allergy Trial. *Allergy.* 2025; 80(8): 2286–2296. doi: 10.1111/all.16464
15. Koumangoye R, Penny P, Delpire E. Loss of NKCC1 function increases epithelial tight junction permeability by upregulating Claudin-2 expression. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022; 323(4): C1251–C1263. doi: 10.1152/ajpcell.00334.2022
16. Raju P, Shashikanth N, Tsai P-Y, Pongkorpsakol P, Chanez-Paredes SD, Steinhagen PR, et al. Inactivation

of paracellular cation-selective Claudin-2 channels attenuates immune-mediated experimental colitis in mice. *J Clin Invest*. 2020; 130(10): 5197–5208. doi: 10.1172/JCI138697

17. Hamilton I, Hill A, Bose B, Bouchier IAD, Forsyth JS. Small intestinal permeability in pediatric clinical practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987; 6(5): 697–701. doi: 10.1097/00005176-198709000-00006

18. Costa PN, Soares AM, Filho JQ, Junior FS, Ambikapathi R, Rogawski McQuade ET, et al. Dietary intake from complementary feeding is associated with intestinal barrier function and environmental enteropathy in Brazilian children from the MAL-ED cohort study. *Br J Nutr*. 2020; 123(9): 1003–1012. doi: 10.1017/S0007114520000215

19. Koivusaari K, Niinistö S, Nevalainen J, et al. Infant feeding, gut permeability, and gut inflammation markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023; 76(6): 822–829. doi: 10.1097/MPG.0000000000003756

20. Дубровская М.И., Грязнова Е.И., Хавкин А.И. Взаимосвязь между эмоциональным состоянием матери во время беременности и функциональными на-

рушениями пищеварения у ребенка. *Вопросы детской диетологии*. 2020; 18(4): 54–61. [Dubrovskaya MI, Gryaznova EI, Khavkin AI. Interrelation between the maternal emotional state during pregnancy and childhood functional gastrointestinal disorders. *Voprosy detskoy dietologii*. 2020; 18(4): 54–61. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1727-5784-2020-4-54-61

21. Дубровская М.И., Грязнова Е.И., Турчинская А.И., Чак А.А., Ковтун Т.А. Сравнительный анализ результатов онлайн-анкетирования матерей и амбулаторного наблюдения детей первого года жизни с функциональными расстройствами органов пищеварения. *Вопросы детской диетологии*. 2023; 21(3): 17–21. [Dubrovskaya MI, Gryaznova EI, Turchinskaya AI, Chak AA, Kovtun TA. Comparative analysis of the results of an online survey of mothers and outpatient observation of children in the first year of life with functional gastrointestinal disorders. *Voprosy detskoy dietologii*. 2023; 21(3): 17–21. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1727-5784-2023-3-17-21

Сведения об авторах

Бавыкина Ирина Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России; e-mail: i-bavikina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

Перцева Мария Владимировна – аспирант кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России; e-mail: mariapertceva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8478-5244>

Звягин Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России; e-mail: zvaygaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3896-3297>

Кубышкина Анастасия Васильевна – кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог-реаниматолог БУЗ ВО «Воронежской областной клинической больницы №1»; заместитель начальника центра подготовки научных и научно-педагогических кадров ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России; e-mail: piv-pav21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6251-2579>

Антакова Любовь Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией постгеномных исследований научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России; e-mail: tsvn@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5212-1005>

Баранников Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры urgentной и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России; e-mail: svbarannikov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2620-9836>

Леднева Вера Сергеевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России; e-mail: pedvsmu@vrngmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8819-3382>

Information about the authors

Irina A. Bavykina – Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; e-mail: i-bavikina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

Maria V. Pertseva – postgraduate student of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; e-mail: mariapertceva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8478-5244>

Alexander A. Zvyagin – Dr. Sc. (Med.), professor, professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; e-mail: zvaygaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3896-3297>

Anastasia V. Kubyshkina – Cand. Sc. (Med.), anesthesiologist-resuscitator, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1; Deputy Head, Center for Training Research and Academic Staff, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; e-mail: piv-pav21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6251-2579>

Lyubov N. Antakova – Cand. Sc. (Biol.), senior researcher, head of the Laboratory of Postgenomic Research, Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; e-mail: tsvn@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5212-1005>

Sergey V. Barannikov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Department of Emergency and Faculty Surgery, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; e-mail: svbarannikov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2620-9836>

Vera S. Ledneva – Dr. Sc. (Med.), head of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; E-mail: pedvsmu@vrngmu.ru <https://orcid.org/0000-0002-8819-3382>

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА У ДЕТЕЙ 3–6 ЛЕТ НА ФОНЕ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ

Исюмов А.О.¹,
Каравозова А.Е.¹,
Менщикова В.Е.¹,
Рябиченко Т.И.^{1,2},
Обухова О.О.²,
Карцева Т.В.¹,
Селятицкая В.Г.²

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Россия)
² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ) (630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Менщикова Валерия Евгеньевна
e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Распространенность хронических заболеваний миндалин постоянно увеличивается среди детей различных возрастов. На сегодняшний день вопросы лечения пациентов детского возраста с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей остаются дискуссионными и требуют новых подходов к терапии.

Цель исследования. Изучить клинико-анамнестические характеристики течения хронических воспалительных заболеваний аденоидов у детей 3–6 лет с оценкой эффективности включения в программу послеоперационной реабилитации пробиотического средства.

Методы. Обследовано 100 детей в возрасте 3–6 лет с хроническими воспалительными процессами носоглотки. Пациентов разделили на 2 сопоставимые группы в зависимости от проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий. Проведено анкетирование родителей для определения степени выраженности клинических симптомов до лечения и через 30 дней после проведенной аденотомии.

Результаты. Оценивалась частота возникновения и длительность течения вирусных инфекций у детей с хроническим аденоидитом, которые до операции: 80 % переносили острые респираторные инфекции (ОРИ) 1 раз в 2 месяца и чаще, 62 % выздоравливали более чем за 7 дней. По результатам анкетирования после лечения наблюдали статистически значимое снижение частоты встречаемости следующих симптомов у детей в исследуемых группах: затрудненное носовое дыхание, храп, кашель, неприятный запах изо рта. В основной группе наблюдается выраженное снижение интенсивности затруднения дыхания через нос (на 84 %) и частоты встречаемости нарушений сна (на 58 %) после лечения пробиотиком.

Заключение. Данные анкетирования после лечения демонстрируют эффективность в аспекте регресса клинической симптоматики в обеих группах. Однако по таким симптомам, как снижение интенсивности затруднения дыхания через нос и частота встречаемости нарушений сна, определена более высокая лечебная эффективность применения пробиотического препарата на фоне аденотомии.

Ключевые слова: хронический аденоидит, аденотомия, пробиотические препараты, *Bifidobacterium longum* MC-42, клинические проявления

Статья поступила: 11.11.2025
Статья принята: 26.05.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Исюмов А.О., Каравозова А.Е., Менщикова В.Е., Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Карцева Т.В., Селятицкая В.Г. Клиническая характеристика течения хронического аденоидита у детей 3–6 лет на фоне пробиотической поддержки. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 108-116. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.13

CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC ADENOIDITIS IN CHILDREN AGED 3–6 YEARS WITH PROBIOTIC SUPPORT

Izumov A.O.¹,
Karavozova A.E.¹,
Menshchikova V.E.¹,
Ryabichenko T.I.^{1,2},
Obukhova O.O.²,
Kartseva T.V.¹,
Selyatitskaya V.G.²

¹ Novosibirsk State Medical University;
Russia (Krasny Prospekt, 52, Novosibirsk
630091, Russian Federation)

² Federal Research Center for
Fundamental and Translational Medicine
(Timakov Str., 2, Novosibirsk 630060,
Russian Federation)

Corresponding author:

Valeria E. Menshchikova

e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

ABSTRACT

Background. The prevalence of chronic tonsil diseases is constantly increasing among children of different ages. To date, the treatment of pediatric patients with chronic diseases of the upper respiratory tract remains controversial and requires new therapeutic approaches.

Aim. To study the clinical and anamnestic characteristics of chronic adenoiditis in children aged 3–6 years and to evaluate the effectiveness of including a probiotic drug in postoperative rehabilitation.

Methods. A total of 100 children aged 3–6 years with chronic inflammatory processes of the nasopharynx were examined. The patients were divided into 2 comparable groups, depending on the treatment and rehabilitation measures received. A parent survey was conducted to assess the severity of clinical symptoms before treatment and 30 days after adenotomy.

Results. The frequency and duration of viral infections in children with chronic adenoiditis were assessed. Before surgery, 62 % of children had acute respiratory infections (ARIs) once every 2 months or more, and 62 % had ARI episodes lasting more than 7 days. According to the survey results, after treatment there was a statistically significant decrease in the frequency of the following symptoms in children in both study groups: difficulty in nasal breathing, snoring, cough, and bad breath. In the main group, there was a marked decrease in the intensity of nasal breathing difficulty (by 84 %) and in the frequency of sleep disorders (by 58 %) after probiotic treatment.

Conclusion. The post-treatment survey data demonstrate regression of clinical symptoms in both groups. However, with respect to symptoms such as decreased intensity of nasal breathing and reduced frequency of sleep disorders, higher therapeutic efficacy was observed when a probiotic was used as an adjunct to adenotomy.

Keywords: chronic adenoiditis, adenotomy, probiotics, *Bifidobacterium longum* MC-42, clinical manifestations

Received: 11.11.2025

Accepted: 26.05.2026

Published: 23.07.2026

For citation: Izumov A.O., Karavozova A.E., Menshchikova V.E., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Kartseva T.V., Selyatitskaya V.G. Clinical characteristics of chronic adenoiditis in children aged 3–6 years with probiotic support. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 108-116. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.13

ОБОСНОВАНИЕ

Аденоиды (глочная миндалина) и миндалины (нёбные, трубные и язычная) — это скопления лимфоидной ткани, образующие кольцо Пирогова – Вальдейера, благодаря которому осуществляется скрининг микроорганизмов, проникающих в организм человека через верхние дыхательные пути, с целью уничтожения местных патогенов путём активации эффекторных клеток иммунной системы и клеток памяти [1]. Однако указанные анатомические образования могут служить и резервуарами для патогенных и условно-патогенных бактерий, способствуя развитию рецидивирующих и хронических инфекций респираторного тракта. Это происходит за счёт формирования стойких бактериальных биопленок: микроорганизмы прикрепляются к поверхностям миндалин и создают матрицу, которая защищает их от иммунного ответа макроорганизма и снижает чувствительность к антибактериальным препаратам [2].

Частота как аллергических, так и хронических воспалительных заболеваний миндалин возрастает в большинстве стран среди взрослых пациентов и детей всех возрастных групп [3]. Хронические болезни носо- и ротоглотки являются следствием персистирующей инфекции в миндалинах, что может быть обусловлено как высокой вирулентностью микробиоценоза респираторного тракта, так и сочетанием или самостоятельно протекающей сенсибилизацией организма, первичной цилиарной дискинезией или врожденными дефектами иммунного реагирования. На сегодняшний день достоверные статистические данные об истинном распространении хронических воспалительных заболеваний небных миндалин и аденоидов в Российской Федерации отсутствуют.

Особое внимание уделяется проблеме часто и длительно болеющих рекуррентными инфекциями детей, которая наиболее актуальна для представителей дошкольного и младшего школьного возраста (до 10 лет) [4]. Высокая частота заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в данном возрасте обусловлена особенностями строения верхних дыхательных путей (в частности, узостью их просвета) и избыточной гипертрофией лимфоидной ткани, связанной с формированием иммунной системы [5]. Доказано, что наличие хронических воспалительных процессов носовой полости у детей связано также с изменениями в составе местной микробиоты: локальное воспаление ограничивает спектр микробных таксонов, способных к колонизации носоглотки, а дисбиотическая среда может способствовать адгезии новых специфических бактериальных групп и их чрезмерному росту [6]. Известно, что условно-патогенные бактерии могут транзиторно или регулярно обнаруживаться на слизистой оболочке разных отделов глотки и у здоровых детей. К данным микроорганизмам относятся представители следующих родов и видов: *Neisseria*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Prevotella* и другие [2].

Хронические воспалительные заболевания у детей чаще проявляются рецидивирующими болями в горле, затрудненным глотанием, храпом, ротовым дыханием и нарушениями сна, крайним проявлением которого является обструктивное апноэ сна. С возрастом к указанным выше симптомам присоединяются постоянный неприятный запах изо рта, изменения голоса и дискомфорт при глотании [2]. Указанные клинические проявления заметно снижают качество жизни пациентов детского возраста, оказывая негативное влияние на их социальное становление и освоение школьных образовательных программ, чем и обоснована необходимость поиска более эффективных методов лечения.

На сегодняшний день вопросы диагностики и лечения пациентов детского возраста с хроническими заболеваниями миндалин остаются дискуссионными и требуют поиска новых подходов к терапии. Традиционным методом лечения детей с персистирующими инфекциями, протекающими на фоне гипертрофии миндалин, считается хирургическое вмешательство, которое, однако, не всегда является эффективным [5]. Накопленные знания о специфике состава и физиологических свойствах индигенной микрофлоры ротоглотки определяют целесообразность назначения препаратов, поддерживающих состав микробиоценоза верхних отделов дыхательных путей, которые способны вызывать не только облегчение и даже полное купирование симптомов заболевания, но и обеспечивать инициацию и поддержание региональных репаративных процессов, а также профилактику обострений основного заболевания [7]. Ранее было продемонстрировано позитивное влияние на клиническую симптоматику применения пробиотических средств при тонзиллитах у детей, в частности *S. salivarius* [8]. Это дало повод для поиска других пробиотических средств, которые способны влиять на динамику клинического течения воспалительных заболеваний верхних отделов респираторного тракта. Эффективность применения штамма *Bifidobacterium longum* MC-42 была показана в практике ЛОР-врачей и закреплена методическими рекомендациями для терапевтов и оториноларингологов «Хронические очаги инфекции глотки и сопряженная соматическая патология» [9]. Однако исследований, посвященных использованию данного штамма бифидобактерий в послеоперационном периоде в составе комплексной терапии у детей с хроническим воспалением верхних дыхательных путей в отечественной и зарубежной литературе авторами работы обнаружено не было, что подтверждает новизну проводимого исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинико-анамнестических характеристик течения хронических воспалительных заболеваний аденоидов у детей 3–6 лет с оценкой эффективности включения в программу послеоперационной реабилитации пробиотического средства.

МЕТОДЫ

Условия проведения исследования

В исследование были включены 100 детей в возрасте от 3 до 6 лет (мальчики – 57 %, девочки – 43 %) с хроническими воспалительными процессами носоглотки (код по МКБ-10: J35.9 Хроническая болезнь миндалин и аденоидов). Верификация диагноза проводилась врачами-оториноларингологами. Хирургическое лечение было проведено 100 детям на базе ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи».

Характеристики групп

До проведенного лечения пациенты были рандомизированы с использованием компьютерной программы генератора случайных чисел на 2 группы в соотношении 1:1.

В 1 группу (контрольная) вошли пациенты с проведенным оперативным лечением в объеме аденоидэктомии под общей анестезией.

2 группа (основная) представлена пациентами с проведенным оперативным лечением в объеме аденоидэктомии под общей анестезией, получающими в послеоперационном периоде орошение носоглотки раствором пробиотика в течение 30 дней после операции (14 дней трансназально и перорально, 16 дней только перорально).

Описание медицинского вмешательства

В качестве пробиотической поддержки пациентам в диету включали приём биологически активной добавки (БАД) в жидкой форме, содержащей бифидобактерии штамма *Bifidobacterium longum* MC-42 и рекомендованного для употребления пациентами с рождения (СГР RU.77.99.88.003.E00157304.16 от 12.04.2016, изготовленный в соответствии с ТУ 9224-010-70517093-2015). Количество активных бифидобактерий *B. Longum* MC-42 в 1 см³ продукта на конец срока годности составляет 5×10^8 КОЕ/г в естественной среде своих метаболитов (летучих короткоцепочечных жирных кислот и др.). Хранение при температуре $4 \pm 2^\circ\text{C}$. Пробиотик назначали пациенту *per os* и интраназально в дозе, достаточной и приемлемой для использования в детской лечебной практике. Доза применяемого препарата соответствовала рекомендуемой суточной дозе пробиотической добавки для детей от 3 до 6 лет и составила от 4 мл до 6 мл в сутки. Использование БАДа проводилось в соответствии с Методическими рекомендациями, утвержденными на заседании координационно-методического совета по последипломному образованию ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России 06.04.2018, протокол № 98 [9]. Согласно результатам лабораторных испытаний используемый БАД соответствует требованиям Системы Добровольной сертификации пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище «Система сертификации ГОСТ Р Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии». В области применения данного пробиотика входят применение для нормализации микрофлоры и улучшения барьерной функции слизистых оболочек человека.

Проведение опроса

Были проведены анкетирование родителей пациентов, сбор жалоб и анамнеза и клинический осмотр детей врачом-оториноларингологом. Анкетирование родителей проводилось с целью определения степени выраженности клинических симптомов до лечения и через 30 дней после проведенных реабилитационных мероприятий для уточнения анамнеза и включало следующие показатели: затрудненное носовое дыхание, кашель, снижение слуха, наличие насморка, гнусавости, нарушения сна, храпа, запаха изо рта. Каждый из предложенных критериев оценивался родителями до и после проведенного лечения от 0 до 10 баллов, где 0 — это отсутствие, а 10 — наличие ярко выраженного симптома. Кроме того, были проанализированы частота и средняя продолжительность острых респираторных заболеваний у детей всех исследуемых групп.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст (3–6 лет);
- установленный ранее диагноз хронического воспалительного заболевания миндалин и аденоидов с гипертрофией 2–3 степеней (код по МКБ-10: J35.9).

Критерии не включения:

- наличие аллергического ринита, бронхиальной астмы, острых вирусных инфекций, первичной цилиарной дискинезии, врожденных дефектов иммунного реагирования, системных и онкологических заболеваний, тяжелых соматических заболеваний в стадии обострения.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Оцениваемыми показателями служили анамнестические и клиничко-функциональные особенности течения хронических воспалительных заболеваний небных миндалин и аденоидов у детей.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

Статистические методы

Статистический анализ проводился в пакете статистических программ STATISTICA v.10 (StatSoft Inc, США). Использовались следующие описательные статистики: количество человек и процент от численности группы (%). Для анализа различий между группами был использован двусторонний вариант точного критерия Фишера (Fisher exact *p*, two-tailed) с множественным сравнением при помощи поправки Бонферрони. Анализ повторных наблюдений до и после лечения проводился с использованием двустороннего варианта *z*-критерия для связанных выборок. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5%-м уровне значимости ($p \leq 0,05$).

Этическая экспертиза

Все данные пациентов были обезличены, доступ к исходным данным ограничен. Исследование проводилось в рамках диссертационной работы, одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ

ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 111 от 29.11.2018 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследование были включены 100 детей в возрасте от 3 до 6 лет с хроническими болезнями миндалин и аденоидов, верифицированными врачами-оториноларингологами. Группы были сопоставимы по полу и возрасту: в 1 группе (основной) наблюдались 58 % мальчиков и 42 % девочек, средний возраст равен 5,42 лет; во 2 группе (контрольной) – 56 % мальчиков и 44 % девочек, средний возраст – 5,2 лет.

Показания для проведения оперативного лечения пациентов определялись лечащими врачами пациентов. К ним относились: стойкое затруднение носового дыхания более 3 месяцев на фоне консервативной терапии, храп во сне с элементами апноэ (остановки дыхания на фоне храпа с продолжающимися попытками экскурсии грудной клетки с дальнейшим шумным вдохом) – со слов законных представителей; длительный экссудативный отит (более 3 месяцев) на фоне проводимой консервативной терапии.

Основные результаты исследования

Частота и длительность ОРИ у детей с хроническими воспалительными заболеваниями миндалин и аденоидов

Все законные представители предъявляли жалобы на невозможность посещения организованных детских коллективов в связи с частыми заболеваниями.

До проведенного лечения и реабилитационных мероприятий частота возникновения вирусных инфекций верхних дыхательных путей у пациентов всех групп статистически значимо не различалась ($p > 0,05$): 80 % переносили ОРИ 1 раз в 2 месяца и чаще (табл. 1).

Продолжительность течения ОРИ у обследуемых детей всех групп варьировала от 3–4 дней до 14 и более дней: в 62 % случаев выздоровление от инфекционных болезней респираторного тракта достигалось более чем за 7 дней (табл. 2).

Клиническая симптоматика и степень её выраженности

Затрудненное носовое дыхание до начала терапии отмечалось у 98 % лиц, включенных в исследование, и имело одинаковую степень выраженности в сравниваемых группах ($p > 0,05$). При этом на 7–8 баллов данный симптом оценили 18 % участников, а на 9–10 баллов – 7 %. После проведенного лечения в каждой из групп значительно увеличилось число пациентов, подчеркнувших полное отсутствие затруднений при носовом дыхании (0 баллов): на 52 % в 1 группе ($p < 0,0001$), на 84 % во 2 группе ($p < 0,0001$) соответственно (рис. 1). Оценка на 7–10 баллов по данному критерию после проведения медицинских вмешательств не отмечалась. Наиболее выраженное снижение интенсивности затруднения дыхания через нос

ТАБЛИЦА 1

ЧАСТОТА ОРИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МИНДАЛИН И АДЕНОИДОВ

TABLE 1

FREQUENCY OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN PRESCHOOL CHILDREN WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE TONSILS AND ADENOIDS

Частота ОРИ	Группа	Группа №1 (n=50) [1]	Группа №2 (n=50) [2]
		чел. (%)	чел. (%)
1р/2 нед		6 (12%)	10 (20%)
1р/мес		14 (28%)	19 (38%)
1р/2 мес		20 (40%)	11 (22%)
1р/3мес		7 (14%)	4 (8%)
1р/6мес		2 (4%)	5 (10%)
1р/год		0 (0%)	1 (2%)

ТАБЛИЦА 2

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОРИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МИНДАЛИН И АДЕНОИДОВ

TABLE 2

DURATION OF ARI IN PRESCHOOL CHILDREN WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE TONSILS AND ADENOIDS

Средняя длительность ОРИ	Группа	Группа №1 (n=50) [1]	Группа №2 (n=50) [2]
		чел. (%)	чел. (%)
3–4 дня		1 (2%)	4 (8%)
5–7 дней		12 (24%)	21 (42%)
7–10 дней		16 (32%)	14 (28%)
10–14 дней		12 (24%)	9 (18%)
14 и более дней		9 (18%)	2 (4%)

после проведенного лечения выявлено в группе № 2 ($p_{1-2} = 0,0027$).

До лечения храп наблюдался у 81 % от числа всех пациентов. Наивысшие баллы (9–10) по шкале степени выраженности указали 7 % участников исследования, на 7–8 баллов данный симптом оценили 17 % лиц. После хирургического вмешательства достоверное уменьшение выраженности храпа отмечалось в обеих группах. Так, после лечения отсутствие данного проявления отметили 78 % представителей 1 группы (до лечения – 4 %, $p < 0,0001$), 66 % – 2 группы (до лечения – 8 %, $p < 0,0001$). На 7–10 баллов выраженность храпа оценили 0 % всех лиц, участвующих в исследовании.

Гнусавость до применения любых методов лечения замечена у 80 % всех обследуемых детей. После проведения терапии достоверно увеличилось число анкетизируемых, отмечающих отсутствие этого симптома, в каждой из групп: с 14 % до начала терапии до 76 % через 30 дней после проведенного вмешательства в 1 группе ($p < 0,0001$), с 18 % до 86 % во 2 группе ($p < 0,0001$) соответственно. Если до начала лечения на 4 и более баллов выраженность гнусавости оценивали 48 % проанкетированных, то после проведенной терапии такую оценку дали всего 3 % участников.

До начала терапии **нарушения сна** имели место быть у 75 % от числа всех пациентов, данное число достоверно уменьшилось после проведенной терапии, внутри групп выявлено следующее распределение. Так, до проведения вмешательств данный симптом наблюдался у 14 % представителей группы № 1, у 20 % группы № 2, тогда как после – значения стали равны 78 % ($p < 0,0001$), 98 % ($p < 0,0001$) соответственно (рис. 2). Выраженность нарушения сна была неинтенсивной: у 45 % всех опрошенных до лечения она варьировала от 1 до 3 баллов включительно, а после – только 1 участник (0,67 %) отметил степень нарушения сна на 4 и более баллов. Наиболее значимые позитивные изменения наблюдались во 2 группе ($p_{1-2} = 0,0114$).

Длительный насморк до проведения медикаментозного и/или оперативного вмешательства наблюдался у 63 % всех обследуемых лиц (74 % и 52 % в 1 и 2 группах соответственно), достоверных различий при оценке выраженности клинических проявлений между группами не обнаружено ($p > 0,05$). После проведенного лечения оценка ринореи на 0 баллов значимо изменилась в 1 группе (с 26 % до начала терапии до 82 % после, $p < 0,0001$).

Кашель до госпитализации и начала терапии как проявление болезни был замечен у 51 % всех обследуемых лиц и при его наличии чаще оценивался

пациентами на 1–3 балла (у 26 % группы № 1, 34 % группы № 2). Количество оценок, соответствующих полному отсутствию данного признака, после применения хирургического вмешательства, значительно увеличилось во всех группах: с 60 % до 92 % в 1 группе ($p = 0,0002$), с 56 % до 92 % во 2 группе ($p < 0,0001$).

Помимо перечисленных выше симптомов, до старта лечения у 35 % от числа всех обследуемых пациентов отмечалось **появление запаха изо рта**, а 28 % предъявляли жалобы на **снижение слуха**. Через 30 дней после проведенной коррекции состояния количество лиц, у которых выявлялся неприятный запах изо рта, достоверно сократилось в 1 и 2 группах на 30 % ($p = 0,0001$), 36 % ($p < 0,0001$) соответственно. Число пациентов, предъявляющих жалобы на снижение слуха, значительно уменьшилось в 1 и 2 группах на 24 % ($p = 0,0005$) и 28 % ($p = 0,0003$) соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования были выявлены наиболее часто встречающиеся клинические симптомы хронических воспалительных заболеваний небных миндалин и аденоидов, наблюдающиеся более чем в $\frac{3}{4}$ случаев: затрудненное носовое дыхание, храп, гнусавость и нарушения сна. Более половины пациентов испытывали длительный насморк и кашель. Самыми выраженными проявлениями, оцениваемыми по шкале на 9–10 баллов, были храп и затрудненное носовое дыхание. Практически у всех детей, подвергшихся удалению гипертрофированной глоточной миндалины, отмечалось улучшение клинической картины заболевания, однако в отношении таких симптомов, как снижение интенсивности затруднения дыхания через нос и частота встречаемости нарушений сна, определена более высокая

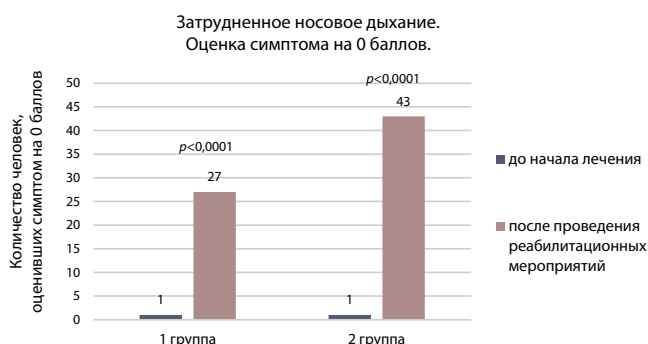


РИС. 1.

Оценка затруднения носового дыхания на 0 баллов до и после проведенного лечения. p – достоверность различий анализируемых показателей до и после лечения

FIG. 1.

Assessment of nasal breathing difficulty by 0 points before and after the treatment. p is the reliability of the differences between the analyzed parameters before and after treatment

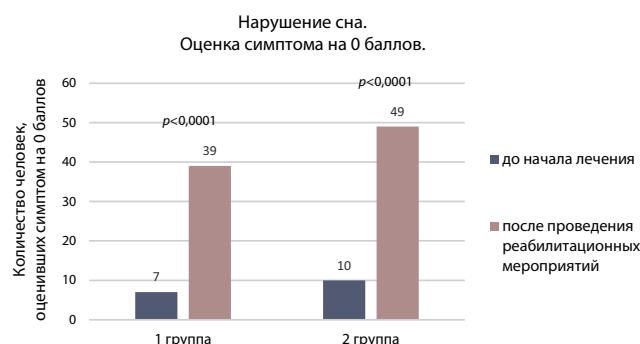


РИС. 2.

Оценка нарушения сна на 0 баллов до и после проведенного лечения. p – достоверность различий анализируемых показателей до и после лечения

FIG. 2.

Assessment of sleep disorders by 0 points before and after the treatment. p is the reliability of the differences between the analyzed parameters before and after treatment

лечебная эффективность использования в диете штамма *Bifidobacterium longum* MC-42 после аденотомии.

Обсуждение основного результата исследования

Данные анкетирования, полученные после проведённых медицинских процедур, подтверждают эффективность в отношении регресса клинической симптоматики после аденотомии как без пробиотической коррекции микробиома носоглотки (1), так и на фоне орошения носоглотки раствором пробиотика в послеоперационном периоде (2). При этом согласно данным нашего исследования, более эффективным лечебно-реабилитационным методом в отношении восстановления носового дыхания и сна стало применение пробиотического препарата после проведенной аденотомии (группа № 2).

Известно, что выполненное по показаниям оперативное лечение аденоидных вегетаций оказывает положительное влияние на качество жизни детей [10]. В литературных данных, посвященных оптимизации лечения хронического аденоидита, упоминается, что аденотомия является самой частой хирургической операцией, проводимой лицам детского возраста в оториноларингологических отделениях [11]. В ряде клинических случаев проводится частичная аденотомия, поскольку аденоидные вегетации являются важными иммунокомпетентными органами для индукции мукозального и системного иммунного ответа [10]. Помимо этого, при анализе 22 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих эффективность полного и частичного удаления небных миндалин и аденоидов у детей, был сделан вывод, что тонзиллотомия приводит к более быстрому восстановлению активности (в течении 4-х суток) и уменьшению числа послеоперационных осложнений, которые требуют медицинского вмешательства в первую неделю после операции [12]. Из-за отсутствия чётких критериев понятия рецидива (повторного роста) аденоидов и небных миндалин невозможно оценить его истинную распространённость в популяции, однако известно, что до 25,7 % и до 11,9 % прооперированных детей подвергаются повторной аденотомии или тонзиллотомии/тонзилэктомии соответственно [13]. Это обуславливает необходимость контроля клинической симптоматики и длительного наблюдения за детьми после хирургического вмешательства, а также указывает на целесообразность поиска наиболее оптимального метода проведения послеоперационных реабилитационных мероприятий.

Применение консервативных методов лечения (ирригационная терапия, топические антимикробные препараты) при аденоидите доказали свою эффективность и включены в российские клинические рекомендации с уровнем убедительности А [14]. В медицинском сообществе также обсуждается возможность применения бактериальных лизатов, иммуномодуляторов, натуропатических и гомеопатических средств [15]. В нашем исследовании проводился анализ эффективности применения пробиотических препаратов для коррекции микробиологического состояния носоглотки. Полученные

результаты достоверно подтверждают снижение степени выраженности клинических проявлений после орошения носоглотки раствором пробиотика как на фоне стандартного медикаментозного лечения, так и после хирургического вмешательства. Ранее было доказано позитивное влияние комменсалов ротовой полости при рекуррентных тонзиллитах, в частности *S. salivarius*: при сочетании традиционного консервативного лечения и применения оральных пробиотиков у обследуемых детей быстрее наблюдалась положительная динамика в отношении как объективных местных и общих проявлений заболевания, так и субъективных – ощущения инородного тела в горле и боли. В основе механизма действия лежит способность данной бактерии к продукции саливарицина А – бактериоцина, который ингибирует наиболее значимого возбудителя рекуррентных тонзиллитов *S. pyogenes* [8]. Также есть сведения, подтверждающие эффективность применения пробиотических препаратов при респираторных инфекциях, частота которых значительно увеличивается у пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки. Так, в исследовании, в ходе которого 70 детей в течение 2-х недель принимали пробиотики, содержащие *Bifidobacterium* и *Lactobacillus acidophilus*, наблюдалось снижение частоты рецидивирующих инфекционного ринита, среднего отита и бронхолита у пациентов [16]. Maya-Barrios A. et. al в 2021 году [17] доказали, что применение штаммов *Limosilactobacillus reuteri* также является эффективным средством в отношении уменьшения симптомов фарингита или тонзиллита у детей. В отечественном исследовании при назначении пробиотика, содержащего *Bifidobacterium bifidum*, отмечалось сокращение частоты респираторных заболеваний и облегчение их течения [18]. Обоснованность применения оральных пробиотиков при хронических болезнях миндалин и аденоидов обуславливается тем, что вирусные инфекции являются триггером для обострения данных заболеваний. На основании перечисленного выше, можно сделать вывод о том, что применение пробиотических препаратов на фоне проведённого оперативного вмешательства может значительно повысить качество жизни пациентов с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей, оказав влияние не только на клиническую симптоматику, но и на течение респираторных инфекций.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являлись небольшая исследуемая выборка пациентов, непродолжительное время наблюдения после проведения хирургического и терапевтического вмешательств (1 месяц).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что после проведения лечебных мероприятий наблюдается положительное влияние применяемых методик на динамику клинических симптомов, что подтверждает их высокую эффективность.

Наряду с этим более выраженное позитивное действие в отношении купирования затрудненного носового дыхания и нарушений сна определяется при применении пробиотического препарата после проведенной аденоотомии.

Конфликт интересов

Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Егорова К.В., Жамлиханов Н.Х., Маллин Д.А. Физическое развитие детей с хронической воспалительной патологией глотки: обзор литературы. *Лечащий Врач*. 2022; 10(25): 11-15. [Egorova KV, Zhamlikhanov NH, Mallin DA. Physical development of children with chronic inflammatory pathology of the pharynx: a review of the literature. *Lechaschi Vrach*. 2022; 10(25): 11-15. (In Russ.). doi: 10.51793/OS.2022.25.10.002]
2. Samara P, Athanasopoulos M, Athanasopoulos I. Unveiling the Enigmatic Adenoids and Tonsils: Exploring Immunology, Physiology, Microbiome Dynamics, and the Transformative Power of Surgery. *Microorganisms*. 2023; 11(7): 1624. doi: 10.3390/microorganisms11071624
3. González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Macouzet-Sánchez C, et al. Impact of air pollution in respiratory allergic diseases. *Med. Univ*. 2016; 18: 212-215. doi: 10.1016/j.rmu.2016.10.006
4. Сачкова Л.А., Балашов А.Л., Трухманов М.С. Часто болеющие дети. *Унив. тер. вестн*. 2021; 2(4):75-85. [Sachkova LA, Balashov AL, Truhmanov MS. Frequently ill children. *University therapeutic journal*. 2021; 2(4): 75-85 (In Russ.).]
5. Карпова Е.П., Ганковская Л.В., Возгомент О.В. и др. Гипертрофия небных миндалин — возможные подходы в лечении. *Вестн. оториноларингол*. 2020; 85(3): 57-63. [Karpova EP, Gankovskaya LV, Vozgoment OB, et al. Hypertrophy of palatine tonsils — possible treatment approaches. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2020; 85(3): 57-63. (In Russ.).] doi: 10.17116/otorino20208503157
6. Marazzato M, Zicari AM, Aleandri M, et al. 16S Metagenomics reveals dysbiosis of nasal core microbiota in children with chronic nasal inflammation: role of adenoid hypertrophy and allergic rhinitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 458. doi: 10.3389/fcimb.2020.00458
7. Гуров А.В., Юшкина М.А., Мужичкова А.В. Микробиоценоз-регулирующая терапия воспалительной патологии ротоглотки. *Вестн. оториноларингол*. 2021; 86(6): 51-56. [Gurov AV, Yushkina MA, Muzhichkova AV. Microbiocenosis-regulating therapy of inflammatory pathology of the oropharynx. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2021; 86(6): 51-56. (In Russ.).] doi: 10.17116/otorino20218606151
8. Ильченко С.И., Фиалковская А.А., Иванусь С.Г. Эффективность применения респираторного пробиотика *Streptococcus salivarius* K12 у детей с рекуррентными тонзиллитами. *Актуал. инфектол*. 2020; 8(2): 25-29. [Ilchenko SI, Fialkovskaya AA, Ivanus SG. The effectiveness

of the use of the respiratory probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in children with recurrent tonsillitis. *Actual Infectology*. 2020; 8(2): 25-29. (In Russ.). doi: 10.22141/2312-413x822020.199732

9. Киселев А.Б., Чаукина В.А., Андамова О.В., Автушко А.С., Вертакова О.В., Шугакова Е.В. Методические рекомендации для терапевтов и оториноларингологов «Хронические очаги инфекции глотки и сопряженная соматическая патология», утвержденные на заседании координационно-методического совета по последипломному образованию ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России 06.04.2018, протокол №98. [Kiselev AB, Chaukina VA, Andamova OV, Avtushko AS, Vertakova OV, Shugakova EV. Guidelines for Therapists and Otolaryngologists on Chronic Pharyngeal Infections and Associated Somatic Pathology, approved at the meeting of the Coordination and Methodological Council for Postgraduate Education of the Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation on April 6, 2018, Minutes No. 98. (In Russ.).]

10. Орлова Ю.Е., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н. и др. Принципы лечения детей с патологией глоточной миндалины на фоне аллергического ринита (обзор литературы). *Consil Med*. 2022; 24(3): 193-198. [Orlova YuE, Svistushkin VM, Nikiforova GN, et al. Treatment principles of children with pharyngeal tonsil pathology in the background of allergic rhinitis (literature review). *Consilium Medicum*. 2022; 24(3): 193-198. (In Russ.).] doi: 10.26442/20751753.2022.3.201516

11. Зенаишвили Р.Д., Малихина Д.Д. Оптимизация лечения хронического аденоидита с учётом микрофлоры носоглотки. *Рос. оториноларингол*. 2018; 1: 54-58. [Zenaishvili RD, Malykhina DD. Optimization of chronic adenoiditis treatment with account of nasopharyngeal microbiota. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2018; 1: 54-58. (In Russ.).] doi: 10.18692/1810-4800-2018-1-54-58

12. Blackshaw H, Springford LR, Zhang LY, et al. Tonsillectomy versus tonsillotomy for obstructive sleep-disordered breathing in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 4(4): CD011365. doi: 10.1002/14651858.CD011365.pub2

13. Кульмакова М.А., Радциг Е.Ю., Полунин М.М. Проблема рецидивов роста лимфоидных структур глотки у детей (обзор литературы). *Педиатрия. Consil. Med*. 2022; 4: 336-339. [Kulmakova MA, Radtsig Elu, Polunin MM. Recurrent growth of pharyngeal lymphoid tissues in children: a literature review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022; 4: 336-339. (In Russ.).] doi: 10.26442/26586630.2022.4.201918

14. Клинические рекомендации «Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин». Год утверждения: 2024 г. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. [Clinical recommendations "Adenoid hypertrophy. Hypertrophy of the palatine tonsils." Year of approval: 2024 National Medical Association of Otolaryngologists. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.). URL: <https://base.garant.ru/410612248/> [date of access: March 14, 2025].

15. Радциг Е.Ю., Давыдова О.В., Кизева А.Г. и др. Сравнение эффективности различных вариантов консервативного лечения воспаления глоточной миндалины у детей. *Вестн. оториноларингол.* 2022; 87(4): 3844. [Radtsig EYu, Davydova OV, Kizeva AG, et al. The effectiveness comparison of various conservative treatment options of nasopharyngeal inflammation in children. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2022; 87(4): 38 44. (In Russ.)]. doi: 10.17116/otorino20228704138

16. Khan Laghari I, Nawaz T, Mustafa S, et al. Role of multi-strain probiotics in preventing severity and frequency of recurrent respiratory tract infections in children. *BMC Pediatr.* 2023; 23(1): 505. doi: 10.1186/s12887-023-04338-x

17. Maya-Barrios A, Lira-Hernandez K, Jiménez-Escobar I, et al. *Limosilactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289 and DSM 17938 as adjuvants to improve evolution of pharyngitis/tonsillitis in children: randomised controlled trial. *Benef Microbes.* 2021; 12(2): 137-145. doi: 10.3920/BM2020.0171

18. Феклисова Л.В. Перспективы применения сорбированного монокомпонентного препарата-пробиотика у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. *Инфекц. болезни: новости, мнения, обуч.* 2021; 10(2): 60–68. [Feklisova LV. Prospects for the use of the immobilized monocomponent probiotics in children with recurrent respiratory diseases. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2021; 10(2): 60–68. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-60-68

Сведения об авторах

Изумов Александр Олегович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: izumovao@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1223-1995>

Каравозова Анастасия Евгеньевна – ординатор 2 года обучения по специальности «Педиатрия» кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nastya_vae100@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-4496-0435>

Менщикова Валерия Евгеньевна – аспирант 2 года обучения по специальности «Педиатрия» кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1119-7258>

Рябиченко Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ экспериментальной и клинической медицины Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Минобрнауки России; e-mail: 2925871@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0990-0078>

Карцева Татьяна Валерьевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kartseva-t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7007-1996>

Обухова Ольга Олеговна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории иммунологии НИИ экспериментальной и клинической медицины Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Минобрнауки России; e-mail: trio188@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>

Селятицкая Вера Георгиевна – доктор биологических наук, профессор, директор НИИ экспериментальной и клинической медицины Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Минобрнауки России; e-mail: vgselyatitskaya@frcfm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>

Information about the authors

Aleksandr O. Izumov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Novosibirsk State Medical University of the Russian Ministry of Health; e-mail: izumovao@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1223-1995>

Anastasiya E. Karavozova – 2nd-year resident in Pediatrics, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Novosibirsk State Medical University of the Russian Ministry of Health; e-mail: nastya_vae100@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-4496-0435>

Valeria E. Menshchikova – 2nd-year postgraduate student in Pediatrics, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1119-7258>

Tatyana I. Ryabichenko – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of Immunology, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Ministry of Education and Science of the Russian Federation; e-mail: 2925871@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0990-0078>

Tatyana V. Kartseva – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: kartseva-t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7007-1996>

Olga O. Obukhova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Immunology, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Ministry of Education and Science of the Russian Federation; e-mail: trio188@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>

Vera G. Selyatitskaya – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Director of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Ministry of Education and Science of the Russian Federation; e-mail: vgselyatitskaya@frcfm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ГИПОФИБРИНОГЕНЕМИЯ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Гомелля М.В.¹,
Крупская Т.С.¹,
Белькова Т.Ю.²,
Воржева А.Н.²,
Миронова А.В.¹

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

² ОГАУЗ «Городская Ивано-
Матренинская детская клиническая
больница» (664009, г. Иркутск,
ул. Советская, 57, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Миронова Анастасия
Витальевна**
e-mail: tav23_97_1997@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Гипофибриногенемия является достаточно редкой коагулопатией, характеризующейся снижением уровня фибриногена и повышением риска геморрагических осложнений. Наследственные формы, обусловленные мутациями в генах FGA, FGB, FGG, встречаются с частотой 1:500 000 и часто остаются недиагностированными из-за бессимптомного течения.

Цель исследования. Представить редкий клинический случай малосимптомного течения наследственной гипофибриногенемии у ребёнка для освещения вопросов диагностики, динамического наблюдения и определения показаний к профилактической терапии для предотвращения геморрагических осложнений.

Материалы и методы. В статье представлен клинический случай наследственной гипофибриногенемии у ребенка 8 лет. Диагноз был заподозрен случайно при плановом обследовании у педиатра, а затем при углубленном обследовании у гематолога установлен на основании стойкого снижения уровня фибриногена, подтвержденного генеалогического анамнеза (наследственная гипофибриногенемия у матери, генетического исследования). Проведен дифференциальный диагноз с приобретенными формами гипофибриногенемии на основании клинко-лабораторного обследования: общего анализа крови, коагулограммы, агрегатограммы, биохимических показателей, инструментальных исследований.

Результаты. Ключевая характеристика данного клинического наблюдения заключается в малосимптомном течении заболевания, проявляющемся неонатальной кефалогематомой, единичным эпизодом крови в стуле и редкими носовыми кровотечениями, что соответствует данным литературы о вариабельности степени тяжести клинической картины при гипофибриногенемии. Важен тщательный сбор семейного анамнеза в диагностике наследственных коагулопатий, несмотря на отсутствие выраженных геморрагических проявлений, а также генетическое исследование.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость настороженности врачей в отношении наследственных коагулопатий у пациентов с изменениями коагулограммы даже при отсутствии клинической симптоматики. Особое значение приобретают разработка и реализация подходов к дальнейшему наблюдению за пациентами, а также профилактике потенциальных рисков, связанных с нарушениями системы гемостаза.

Ключевые слова: наследственная гипофибриногенемия, врожденные коагулопатии, гемостаз, фибриноген, дети

Статья поступила: 23.09.2025
Статья принята: 29.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Гомелля М.В., Крупская Т.С., Белькова Т.Ю., Воржева А.Н., Миронова А.В. Наследственная гипофибриногенемия в амбулаторно-поликлинической практике врача-педиатра (клинический случай). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 117-123. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.14

HEREDITARY HYPOFIBRINOGENEMIA IN PRIMARY CARE PEDIATRICS: A CASE REPORT

Gomellya M.V.¹,
Krupskaya T.S.¹,
Belkova T.Yu.²,
Vorzhueva A.N.²,
Mironova A.V.¹

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

² Ivano-Matreninskaya City Children's
Clinical Hospital for Outpatient and
Polyclinic Services (Sovetskaya St., 57,
Irkutsk 664047, Russian Federation)

Corresponding author:
Anastasia V. Mironova
e-mail: tav23_97_1997@mail.ru

ABSTRACT

Introduction. Hypofibrinogenemia is a rare coagulation disorder characterized by reduced plasma fibrinogen levels and an increased risk of hemorrhagic complications. Inherited forms, caused by mutations in the FGA, FGB, or FGG genes, have an estimated prevalence of 1:500,000 and often remain undiagnosed due to an asymptomatic course.

Aim. To present a rare clinical case of hereditary hypofibrinogenemia with a paucisymptomatic course in a child, in order to address challenges in diagnosis, long-term follow-up, and determining indications for prophylactic therapy to prevent hemorrhagic complications.

Materials and Methods. We report a clinical case of hereditary hypofibrinogenemia in an 8-year-old child. The diagnosis was suspected incidentally during a routine pediatric examination. The diagnosis was subsequently confirmed by a hematologist based on persistently low fibrinogen levels, a positive family history (maternal hereditary hypofibrinogenemia), and genetic testing. Differential diagnosis with acquired forms of hypofibrinogenemia was performed based on clinical and laboratory evaluation, including complete blood count, coagulogram, aggregatogram, biochemical parameters, and instrumental studies.

Results. The key feature of this case was the mild clinical presentation, which included a neonatal cephalohematoma, a single episode of blood in stool, and rare epistaxis. This aligns with literature data on the highly variable phenotypic expressivity of hypofibrinogenemia. The importance of a detailed family history and genetic testing in diagnosing inherited coagulopathies, even in the absence of overt bleeding, is emphasized.

Conclusion. This case highlights the need for physician vigilance regarding inherited coagulation disorders in patients with abnormal coagulation test results, even in the absence of significant clinical symptoms. The development and implementation of strategies for long-term patient monitoring and the prevention of potential hemostasis-related risks are of paramount importance.

Keywords: hereditary hypofibrinogenemia, coagulopathy, hemostasis, fibrinogen, children

Received: 23.09.2025
Accepted: 29.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Gomellya M.V., Krupskaya T.S., Belkova T.Yu., Vorzhueva A.N., Mironova A.V. Hereditary hypofibrinogenemia in primary care pediatrics: a case report. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 117-123. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.14

ВВЕДЕНИЕ

Гипофибриногенемия — это коагулопатия, характеризующаяся снижением концентрации фибриногена в плазме крови [1, 2]. Согласно данным Всемирной федерации гемофилии и национальных регистров дефицит фибриногена составляет около 8,0 % среди всех редких коагулопатий [3]. Распространенность данной патологии составляет примерно 1 случай на 500 000 населения [4]. Несмотря на низкую распространенность, своевременное выявление гипофибриногенемии критически важно для профилактики возможных геморрагических осложнений.

По классификации гипофибриногенемий выделяют наследственные (врожденные) и приобретенные формы [1]. Наследственная гипофибриногенемия часто остается незамеченной, однако может иметь клинические последствия, включая кровотечения и повышенные риски тромбообразования [3, 5]. В отличие от приобретенных форм, часто обусловленных патологией печени или синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), наследственная гипофибриногенемия проявляется стабильным снижением уровня фибриногена на протяжении всей жизни и может подтверждаться наследственным семейным анамнезом [1].

Исторически наследственные формы дефицита фибриногена были впервые описаны в начале XX века, а в 1999 году были выявлены мутации в генах, отвечающих за его синтез [6]. Наследственная гипофибриногенемия, связанная с генами, кодирующими цепи фибриногена (*FGA*, *FGB*, *FGG*), способна приводить к нарушениям в системе гемостаза [7, 8]. Фибриноген играет ключевую роль в процессе свертывания крови, превращаясь в фибрин под действием тромбина и формируя фибриновый сгусток [1, 3, 9].

В клинической практике выделяют два типа: гипофибриногенемия и афибриногенемия, при которых уровень фибриногена в плазме ниже 1,8 г/л и 0,1 г/л соответственно [10]. В большинстве случаев у пациентов наблюдается бессимптомное течение или минимальные кровотечения из слизистых оболочек, кровоточивость после травм или хирургических вмешательств обычно по микроциркуляторному типу [3].

Диагностическая оценка наследственной гипофибриногенемии основывается на определении уровня фибриногена в плазме крови, других показателей базовой коагулограммы и молекулярно-генетическом анализе для выявления мутаций в соответствующих генах [11, 12]. При выраженном дефиците фибриногена отмечается удлинение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени по Квику (ПВ) и тромбинового времени (ТВ), что обусловлено отсутствием необходимого субстрата для превращения фибриногена в фибрин под действием тромбина [3].

Диагностика наследственной формы требует высокой точности и надежности, что подчеркивает необходимость своевременного выявления

и дифференциальной диагностики с приобретенными формами гипофибриногенемии [13]. Ранняя постановка диагноза (в большей степени гипофибриногенемии тяжелой степени и афибриногенемии) способствует проведению профилактических мероприятий и назначению заместительной терапии при необходимости для снижения риска возникновения осложнений, связанных с нарушениями в системе гемостаза.

Данный клинический случай ребенка с наследственной гипофибриногенемией иллюстрирует важность своевременного комплексного подхода к диагностике и наблюдению за пациентами. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» (протокол № 10 от 10.02.2025) и соответствовал принципам Хельсинкской декларации.

ЦЕЛЬ

Представить редкий клинический случай малосимптомного течения наследственной гипофибриногенемии у ребёнка для освещения вопросов диагностики, динамического наблюдения и определения показаний к профилактической терапии для предотвращения геморрагических осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анамнез. Пациентка 8 лет в феврале 2025 г. с матерью в рамках приема обратились к гематологу в ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» детскую поликлинику по поводу выявленных изменений в коагулограмме 15.01.2024: снижение фибриногена до 1,17 г/л, удлинение АПТВ до 44 сек, удлинение ТВ до 29 сек, снижение ПВ по Квику до 61,0 %. Обследование проводилось на фоне полного клинического здоровья и отсутствия жалоб.

Ребенок от 1-ой беременности, 1-ых родов. Со слов матери беременность протекала без осложнений. Роды в срок на 38 неделе, самостоятельные. Вес при рождении 3850 гр., рост 54 см. Оценка по шкале Апгар 7–9 баллов. Закричала сразу, к груди приложена сразу после рождения. Грудное вскармливание – до 9 месяцев. Росла и развивалась соответственно возрасту. Вакцинация проведена по возрасту согласно национальному календарю профилактических прививок.

При сборе углубленного геморрагического анамнеза выяснилась наследственная отягощённость: у матери ребенка в течение нескольких лет наблюдаются снижение фибриногена в среднем до 0,87 г/л, удлинение АПТВ до 44 сек, удлинение ТВ до 29 сек и протромбинового времени до 13,2 сек., снижение протромбина по Квику до 57,9 %, на основании чего гематологом поставлен диагноз гипофибриногенемии, с которым она находится на диспансерном наблюдении. Генетический анализ подтвердил наличие у матери гетерозиготной мутации в гене *FGB* G455A. При уточнении семейного

анамнеза других случаев выраженных кровотечений или установленных коагулопатий у ближайших родственников со стороны матери (бабушки, дедушки) выявлено не было.

Из анамнеза заболевания известно, что при рождении у ребенка наблюдалась кефалогематома. В 2016 г. на 2-ой неделе жизни обнаружена кровь в стуле, в связи с чем, ребенок обследован в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница», ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», выставлен диагноз: диарея неуточненного генеза. В 8 месяцев у пациентки диагностирована гемангиома на туловище слева, проведено оперативное лечение. У пациентки отмечались редкие носовые кровотечения, однако общий анализ крови и коагулограмма ранее не контролировались.

Объективный статус. Общее состояние удовлетворительное. Самочувствие не страдает. Положение активное. Температура тела в аксиллярной области 36,2 °С. Артериальное давление – 106/68 мм рт. ст. Частота дыхательных движений – 22 в 1 мин. Частота сердечных сокращений – 85 в 1 мин. Рост – 130 см, масса тела – 33 кг. SDS ИМТ = 1,65. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Видимые слизистые обычной окраски, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Лимфатические периферические узлы не пальпируются. Костно-суставная система – деформаций нет, подвижность суставов в полном объеме, пальпация безболезненная. Грудная клетка обычной формы и размеров, симметричная, при пальпации безболезненная, при перкуссии ясный лёгочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости находятся в пределах возрастной нормы. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные, шум не выслушивается. Живот при осмотре обычной формы и размеров, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Интоксикационный, анемический, геморрагический, лимфопролиферативный, гиперпластический, оссалгический синдромы не выражены.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований. Общий анализ крови (14.01.2025): гемоглобин – 139,0 г/л, эритроциты – $5,07 \times 10^{12}/л$, ретикулоциты – 1,0 %, гематокрит – 41,8 %, тромбоциты – $272,0 \times 10^9 /л$, лейкоциты – $8,84 \times 10^9 /л$, нейтрофилы сегментоядерные – 56,0 %, моноциты – 5,9 %, лимфоциты – 36,1 %, эозинофилы – 2,0 %, СОЭ – 2 мм/ч.

Биохимический анализ крови (14.01.2025): общий билирубин – 10,2 мкмоль/л, непрямой билирубин – 4,7 мкмоль/л, прямой билирубин – 5,5 мкмоль/л, АЛТ – 16,0 Ед/л, АСТ – 22,0 Ед/л, холестерин – 3,1 ммоль/л, общий белок – 62,0 г/л, альбумин – 41,0 г/л, мочевины – 3,2 ммоль/л, креатинин – 53,0 мкмоль/л, СКФ – 124 мл/мин/1,73м², щелочная фосфатаза – 125,0 Ед/л, ЛДГ – 223,0 Ед/л, глюкоза – 4,3 ммоль/л, СРБ – 3 мг/л, РФ – 1,2 Ме/мл, АСЛО – 120 Ме/мл, ферритин – 52,0 нг/

мл, сывороточное железо – 15,0 мкмоль/л, коэффициент насыщения трансферрина железом – 34,0 %, общая железосвязывающая способность сыворотки крови – 73,2 мкмоль/л, витамин В12 – 250,0 пг/мл, фолиевая кислота – 15 нг/мл.

Коагулограмма (трехкратное исследование):

15.01.2024: АПТВ – 44 сек, ПВ по Квику – 61 %, МНО – 1,1, ТВ – 29 сек, фибриноген – 1,17 г/л, D-димер – 0,2 мкг/мл.

14.02.2025: АПТВ – 43,3 сек., ПВ по Квику – 61,5 %, МНО – 1,12, ТВ – 22,9 сек., фибриноген – 1,2 г/л, D-димер – 0,1 мкг/мл.

28.02.2025: АПТВ – 44,5 сек., ПВ по Квику – 59,2 %, МНО – 1,1, ТВ – 23,8 сек., фибриноген – 1,1 г/л, D-димер – 0,2 мкг/мл.

Концентрацию фибриногена определяли клоттинговым методом по Клаусу. Активированное АПТВ, ПВ, ТВ и другие параметры коагулограммы исследовали на автоматическом анализаторе. Агрегацию тромбоцитов изучали с использованием стандартных индукторов (АДФ, адреналин, коллаген, ристомин, арахидоновая кислота) на лазерном агрегометре.

Агрегация тромбоцитов с индукторами (15.01.2024): АДФ – 71,4 %, адреналином – 40,4 %, коллагеном – 77,1 %, ристомин – 76,3 %, арахидоновой кислотой – 75 %.

Исследование на дисфибриногеномию (20.03.2025): анцистрононовый тест – 19 сек. (норма 16–22 сек.).

Антинуклеарные антитела (14.02.2025): менее 1:40.

Антитела к двуспиральной ДНК (14.02.2025): 15 МЕ/мл – отрицательно.

Антитела к кардиолипину IgM и IgG (14.02.2025): отрицательно.

Волчаночный антикоагулянт (14.02.2025): не обнаружено.

Общий анализ мочи (14.01.2025): светло-желтого цвета, прозрачная, pH 5,0, плотность 1020, глюкоза – не обнаружено, кетоны – не обнаружено, билирубин – не обнаружено, эпителий плоский – 1 клет/мкл, лейкоциты – 1–2 клет/мкл, эритроциты – 1 клет/мкл, белок – не обнаружено, бактерии – не обнаружено, слизь – незначительное количество, соли – не обнаружены.

Суточная протеинурия (15.01.2025): 0,05 г/сутки.

Проба Зимницкого (20.01.2025): 6.00–9.00 – уд. вес 1018, 9.00–12.00 – уд. вес 1022, 12.00–15.00 – уд. вес 1020, 15.00–18.00 – уд. вес 1019, 18.00–21.00 – уд. вес 1017, 21.00–24.00 – уд. вес 1019, 24.00–03.00 – уд. вес нет мочи, 03.00–06.00 – уд. вес 1010; суточный диурез – 1350 мл, отношение дневного к ночному диурезу – 3:1.

ИФА на гельминты (21.01.2025): антитела к *Toxocara canis* – отрицательно, *Opisthorchis felinus* – отрицательно, *Echinococcus* spp. – отрицательно, *Trichinella spiralis* – отрицательно, *Ascaris lumbricoides* – отрицательно.

ИФА на TORCH-инфекции (21.01.2025): anti-CMV IgM, IgG – отрицательно, anti-Toxo IgM, IgG – отрицательно, anti-HSV 1/2 IgM, IgG – отрицательно, anti-Rubella IgM, IgG – отрицательно, anti-Herpes IgM, IgG – отрицательно.

ИФА на вирус Эпштейна – Барр (21.01.2025): anti-Epstein Barr IgM, IgG – отрицательно.

ИФА на гепатиты (14.01.2025): HBsAg, anti-HBcore – не обнаружено, anti-HCV – не обнаружено, anti-HAV IgM – не обнаружено.

ИФА на ВИЧ (14.01.2025): отрицательно.

Проба Манту с 2 ТЕ (14.05.2024): отрицательно.

ЛОР (14.01.2025): носовое дыхание свободное, слизистая носоглотки розовая, чистая; небные миндалины обычных размеров, налетов нет, диагноз – здорова.

Мазок из зева и носоглотки на флору (14.01.2025): роста патогенной микрофлоры не выявлено, единичные колонии *Streptococcus viridans* 10³ КОЕ/мл.

Стоматолог (14.01.2025): поверхностный кариес зуба 3.5.

Гинеколог (15.01.2025): здорова.

Электрокардиография (15.01.2024): ритм синусовый, ЧСС 94–103 в 1 мин, электрическая ось сердца в вертикальном положении.

Комплексное УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов, малого таза, щитовидной железы (15.01.2024): патологии не выявлено.

Генетическое исследование генов фибриногена *FGB* и *FGG* (методом секвенирования по Сэнгеру) (15.04.2025): в гене *FGB* выявлена гетерозиготная мутация *FGB*: -455G>A.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай наследственной гипофибриногенемии у ребенка 8 лет демонстрирует характерные особенности анамнеза (биологического, генеалогического), клинко-лабораторной и инструментальной диагностики нарушения гемостаза, поиск приобретенных причин, на фоне которых может возникнуть данная патология, ведения данной редкой наследственной коагулопатии.

Применение комплекса клинических и лабораторно-инструментальных исследований у нашей пациентки позволило исключить патологию, которая может обусловить приобретенную вторичную гипофибриногенемии (инфекционные заболевания, патология печени, ДВС-синдром, медикаментозные влияния, гемолиз, болезни почек, гемобластозы, др.).

На основании данных, включающих наследственность (пожизненно сохраняющуюся гипофибриногенемия у матери ребенка), малосимптомное течение заболевания (в течение 8 лет жизни ребенка минимальные геморрагические проявления), стабильную гипофибриногенемия у пациентки, подтвержденную 3-кратными исследованиями гемостаза, удлинение тромбинового времени, исключение вторичных причин гипофибриногенемии, генетического анализа генов фибриногена пациентке постановлен диагноз: гипофибриногенемия наследственная.

Наследственная гипофибриногенемия известна давно. В ранних трудах не всегда проводилось четкое разграничение между наследственными и приобретенными формами дефицита фактора I [8]. Это различие

имеет принципиальное значение для диагностики и лечения.

Рассматривая распространенность данной патологии, следует отметить, что эпидемиологические особенности гипофибриногенемии на сегодняшний день достаточно изучены. Так, в исследовании Paraboschi E.M. et al. (2017 г.) продемонстрировано, что среди 342 зарегистрированных случаев врожденных нарушений фибриногена 58 % составили гипофибриногенемии, 28 % – дисфибриногенемии и только 14 % – афибриногенемии. При этом авторы отмечают значительную вариабельность клинических проявлений в зависимости от типа мутации [4].

В исследовании Яковлевой Е.В. с соавт. (2022 г.) проанализированы данные 47 пациентов с наследственными нарушениями фибриногена и установлено, что бессимптомное течение наблюдается в 38 % случаев [10]. При этом авторы подчеркивают, что даже при отсутствии клинических проявлений у таких пациентов сохраняется высокий риск геморрагических осложнений при инвазивных вмешательствах [10].

Особый интерес представляют данные Neerman-Arbez M., et al. (2016 г.), которые указывают, что наследственная гипофибриногенемия часто диагностируется в детском возрасте, причем многие случаи выявляются случайно при плановом обследовании, как и представлено в нашем клиническом наблюдении. В некоторых случаях семейный анамнез может отсутствовать из-за вариабельности мутаций [11].

Выраженность геморрагического синдрома при наследственной гипофибриногенемии находится в прямой зависимости от степени снижения уровня фибриногена в плазме [8]. При глубокой гипофибриногенемии (0,2–0,3 г/л) может наблюдаться спонтанная кровоточивость, тогда как при уровне 1,0–1,5 г/л кровотечения, гематомы возникают преимущественно после травм или инвазивных процедур [3, 8]. У нашей пациентки наблюдается малосимптомное течение заболевания при среднем уровне фибриногена 1,1–1,2 г/л, также как у ее матери при среднем уровне фибриногена 0,87–0,97 г/л.

Несмотря на типичные лабораторные признаки, генетическое исследование является одним из методов диагностики наследственной гипофибриногенемии [6, 11, 12].

Рекомендовано динамическое наблюдение ребенка, включающее контроль коагулограммы и других методов исследований, необходимость которого обусловлена наследственной формой и женским полом ребенка. При необходимости может быть рассмотрен вопрос о проведении заместительной терапии (особенно в случаях операций, инвазивных процедур) [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачам всех специальностей необходимо помнить о частом латентном или малосимптомном течении наследственной гипофибриногенемии, которая

в течение ряда лет не сопровождается кровотечениями или протекает с редкими кровотечениями обычно микроциркуляторного типа, а также важности выявления данной патологии при отягощённом генеалогическом анамнезе. Ранняя диагностика, адекватное наблюдение имеют важное значение и позволяют своевременно реализовать профилактические меры, и снизить риск возможных геморрагических осложнений.

Финансирование

Все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов

Все авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Войцеховский В.В. Клиническое наблюдение пациентки с врожденной дисфибриногенемией. *Амурский медицинский журнал*. 2022; 1: 68–72. [Voytsekhovskiy VV. Clinical observation of a patient with congenital dysfibrinogenemia. *Amur Medical Journal*. 2022; 1: 68–72. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2311-5068_2022_1_68
2. Стуров В.Г., Чупрова А.В., Антонов А.Р., Анмут С.Я. Наследственные дисфибриногенемии: современное состояние проблемы клинко-лабораторной диагностики и направленной терапии. *Гематология и трансфузиология*. 2005; 5: 35–40. [Sturov VG, Chuprova AV, Antonov AR, Anmut SYa. Hereditary dysfibrinogenemias: current state of the problem of clinical and laboratory diagnostics and targeted therapy. *Hematology and Transfusiology*. 2005; 5: 35–40. (In Russ.)].
3. Рукавицын О.А., Игнатьев С.В., Румянцев А.Г. Система гемостаза. Теоретические основы и клиническая практика: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. [Rukavitsyn OA, Ignatiev SV, Rumyantsev AG. Hemostasis System: Theoretical Foundations and Clinical Practice: National Guidance. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russ.)]. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970484975.html> [date of access:]
4. Paraboschi EM, Duga S, Asselta R. Fibrinogen as a Pleiotropic Protein Causing Human Diseases: The Mutational Burden of A α , B β , and γ Chains. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(12): 2711. doi: 10.3390/ijms18122711
5. Piva JP, Garcia PCR, da Rocha TS. Hypofibrinogenemia and Pediatric Sepsis: Another Piece of the Puzzle! *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(5): 491–492. doi: 10.1097/PCC.0000000000001514
6. Neerman-Arbez M, Honsberger A, Antonarakis SE, Morris MA. Deletion of the fibrinogen alpha-chain gene (FGA) causes congenital afibrinogenemia. *J Clin Invest*. 1999; 103(2): 215–218. doi: 10.1172/JCI5471
7. Fish RJ, Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012; 108(3): 419–426. doi: 10.1160/TH12-04-0273
8. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза*. 3-е изд. М.: Ньюдиамед; 2008; 292 с. [Barrkagan ZS, Momot AP. *Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders*. 3rd ed. Moscow: Newdiamed; 2008; 292 p. (In Russ.)].
9. Воробьева А.И. *Руководство по гематологии*. 4-е изд. М.: Ньюдиамед; 2007; 1275 с. [Vorob'ev AI. *Guidelines on hematology*. 4th ed. Moscow: Newdiamed; 2007. 1275 p. (In Russ.)].
10. Яковлева Е.В., Коняшина Н.И., Горгидзе Л.А., Лаврова П.С. Наследственная гипофибриногенемия: кровотечения или тромбозы? *Гематология и трансфузиология*. 2022; 1: 54. [Yakovleva EV, Konyashina NI, Gorgidze LA, Lavrova PS. Hereditary hypofibrinogenemia: bleeding or thrombosis? *Hematology and Transfusiology*. 2022; 1: 54. (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-193-201
11. Neerman-Arbez M, de Moerloose P, Casini A. Laboratory and Genetic Investigation of Mutations Accounting for Congenital Fibrinogen Disorders. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2016; 42(4): 356–365. doi: 10.1055/s-0036-1571340
12. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. и др. *Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика*. 2-е изд., перераб. и доп. Новосибирск: Наука; 2018; 524 с. [Kuznik BI, Sturov VG, Levshin NYu, Maksimova OG, Kudlay DA, et al. *Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy and prevention*. 2nd ed., revised and additional. Novosibirsk: Nauka; 2018; 524 p. (In Russ.)].
13. Crighton GL, Huisman EJ. Pediatric Fibrinogen PART II-Overview of Indications for Fibrinogen Use in Critically Ill Children. *Front Pediatr*. 2021; 9: 647680. doi: 10.3389/fped.2021.647680

Сведения об авторах

Гомелля Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней и детских инфекций ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: marina_gomellya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0441-4548>

Крупская Тамара Семёновна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней и детских инфекций ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: krupskaya-tamara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0285-3627>

Белькова Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» по медицинской части; e-mail: belkova@imdkb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1656-9387>

Воржева Альбина Николаевна – заместитель главного врача ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» по амбулаторно-поликлинической службе; e-mail: albina001@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-5802-6789>

Миронова Анастасия Витальевна – ассистент кафедры детских болезней и детских инфекций ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: tav23_97_1997@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-7774-4836>

Information about authors

Marina V. Gomellya – Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University; e-mail: marina_gomellya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0441-4548>

Tamara S. Krupskaya – Cand. Sc. (Med.), head of the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University; e-mail: krupskaya-tamara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0285-3627>

Tatyana Yu. Belkova – Cand. Sc. (Med.), deputy chief physician for Medical Affairs, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital; e-mail: belkova@imdkb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1656-9387>

Albina N. Vorzheva – deputy chief physician, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital for Outpatient and Polyclinic Services; e-mail: albina001@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-5802-6789>

Anastasia V. Mironova – pediatrician, assistant of the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University; e-mail: tav23_97_1997@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-7774-4836>

ТИРОЗИНЕМИЯ 1 ТИПА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

**Астахова Т.А.,
Баирова Т.А.,
Бельских А.В.,
Немчинова Н.В.,
Шенеман Е.А.,
Рычкова Л.В.,
Бугун О.В.**

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

Автор, ответственный за переписку:
Астахова Татьяна Александровна
e-mail: tatjana_astahova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Наследственная тирозинемия 1 типа (НТ1) — орфанное заболевание из группы нарушений метаболизма аминокислот с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленная мутацией в гене FAH, который кодирует фермент фумарилацетоацетатгидролазу. Клиническая картина полиморфна. Диагностика заболевания основывается на выявлении специфических метаболитов в биологическом материале и молекулярно-генетическом исследовании. Ранняя диагностика определяет эффективность терапии и прогноз заболевания.

Описание клинического случая. Представлен клинический случай раннего выявления НТ1 у девочки в рамках расширенного неонатального скрининга, клиническая картина характеризовалась гепатомегалией, коагулопатией и специфическими маркерами — повышение сукцинилацетона в крови, что послужило основанием для начала терапии нитизиноном и индивидуально рассчитанной низкобелковой диеты со специализированной аминокислотной смесью. Молекулярно-генетическое исследование подтвердило диагноз: выявлен описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности chr15:80181069G>C в гене FAH в гомо-/гемизиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене с.1090G>C, p.(Glu364Gln). За время наблюдения за пациентом отмечается благоприятное течение заболевания. **Заключение.** Ранняя диагностика НТ1 на основе специфического скрининга сукцинилацетона и своевременное начало патогенетической терапии в сочетании с диетотерапией обеспечивают благоприятный прогноз заболевания.

Ключевые слова: наследственная тирозинемия 1 типа, новорожденные дети, наследственные болезни обмена веществ, клинический случай

Статья поступила: 15.05.2026
Статья принята: 03.07.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Астахова Т.А., Баирова Т.А., Бельских А.В., Немчинова Н.В., Шенеман Е.А., Рычкова Л.В., Бугун О.В. Тирозинемия 1 типа: описание клинического случая. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 124-130. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.15

TYROSINEMIA TYPE 1: A CASE REPORT

**Astakhova T.A.,
Bairova T.A.,
Belskikh A.V.,
Nemchinova N.V.,
Sheneman E.A.,
Rychkova L.V.,
Bugun O.V.**

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

Corresponding author:
Tatyana A. Astakhova
e-mail: tatjana_astakhova@mail.ru

ABSTRACT

Background. Hereditary Tyrosinemia Type 1 (HT1) is an orphan disease belonging to the group of amino acid metabolism disorders, with an autosomal recessive pattern of inheritance. It is caused by a mutation in the FAH gene, which encodes the enzyme fumarylacetoacetate hydrolase. The clinical presentation is polymorphic. Diagnosis is based on the detection of specific metabolites in biological samples and molecular genetic testing. Early diagnosis determines the effectiveness of therapy and the prognosis of the disease.

Clinical case description. We present a clinical case of early detection of HT1 in a female newborn through expanded neonatal screening. The clinical picture was characterized by hepatomegaly, coagulopathy, and specific biomarkers, including elevated levels of succinylacetone in the blood. This finding served as the basis for immediate initiation of nitisinone therapy and an individually calculated low protein diet supplemented with a specialized amino acid mixture. Molecular genetic testing confirmed the diagnosis: a previously described pathogenic nucleotide sequence variant, chr15:80181069G>C in the FAH gene in a homo/hemizygous state, was identified. This variant leads to a missense substitution c.1090G>C, p.(Glu364Gln). During the follow up period, the patient has shown a favorable course of the disease.

Conclusion. Early diagnosis of HT1 based on specific succinylacetone screening and timely initiation of pathogenetic therapy combined with dietary management ensure a favorable prognosis for the disease.

Keywords: hereditary tyrosinemia type 1 (HT1), newborn infants, inherited metabolic disorders, clinical case

Received: 15.05.2026
Accepted: 03.07.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Astakhova T.A., Bairova T.A., Belskikh A.V., Nemchinova N.V., Sheneman E.A., Rychkova L.V., Bugun O.V. Tyrosinemia type 1: a case report. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 124-130. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.15

Наследственная тирозинемия типа 1, гепаторнальная тирозинемия (НТ1) (ОМИМ 276700) — орфанное заболевание из группы нарушений метаболизма аминокислот с аутосомно-рецессивным типом наследования. Распространённость НТ1 составляет в среднем 1 на 100–200 тыс. живорожденных и демонстрирует значительную вариабельность, отражающую демографическую историю и генетическую структуру популяций. Самая высокая частота распространённости в мире в канадской провинции Квебек (1:1846 живорожденных) В Российской Федерации выявлена выраженная региональная неравномерность: максимальная частота случаев регистрируется в Чеченской Республике (1:16020) [1]. В то же время эпидемиологический профиль Восточной Азии остаётся недостаточно охарактеризованным в литературе.

Ген *FAH*, ответственный за развитие данного заболевания, картирован в хромосомном локусе 15q23-q25. Геномная организация гена охватывает участок протяженностью 30–35 килобаз и включает 14 кодирующих экзонов. В настоящее время описано более 100 патогенных вариантов в гене *FAH*, ассоциированных с НТИ [2]. В мировой литературе чётко прослеживается географическое распределение ключевых патогенных аллелей: сплайсинг-вариант с.1062+5G>A преимущественно идентифицируется в когортах Северной Европы и США, тогда как мутация с.554-1G>T характерна для популяций Центральной и Восточной Европы [3]. В восточноазиатских выборках чаще регистрируются варианты с.1100G>A и с.192G>T. Исследования российской когорты выявили выраженную этническую стратификацию патогенных вариантов: аллель с.1025C>T доминирует среди пациентов чеченской национальности, а миссенс-замена с.1090G>C (p.E364Q) является

частой находкой у представителей бурятской, ненецкой и якутской популяций [4, 5].

В патогенезе заболевания лежит дефицит фермента фумарилацетоацетатгидролазы (FAH), кодируемого геном *FAH* (15q25.1), что приводит к накоплению в организме аномального метаболита сукцинилацетона [6]. Дефицит FAH обуславливает накопление малеилацетоацетата, который при сохранённой активности малеилацетоацетатизомеразы подвергается неферментативному восстановлению с образованием сукцинилацетона, который обладает выраженной гепато- и нефротоксичностью. Ключевым механизмом его патологического действия является мощное ингибирование δ -аминолевулинатдегидратазы, что приводит к накоплению δ -аминолевулиновой кислоты и развитию порфириноподобных кризов, клинически проявляющихся неврологическими расстройствами и желтухой, параллельно нарушается внутриклеточный транспорт и модулируется активность ферментов тирозинового катаболизма, усугубляя полиорганное поражение (рис.).

НТИ характеризуется высокой летальностью при отсутствии своевременной терапии: без лечения до 90 % пациентов с острой формой погибают в возрасте до 10 лет от печёночной недостаточности или гепатоцеллюлярной карциномы. Выделяют 2 формы заболевания: острую и хроническую; их отличают возраст дебюта и скорость прогрессирования. Наиболее частая форма – острая форма (75 %), дебютирует в неонатальный период/первые месяцы жизни комплексом симптомов: гепатопатия (желтуха, гепатомегалия, коагулопатия), метаболическая декомпенсация (рвота, дегидратация, гипотрофия), неврологические нарушения (гипотония) и специфический (капустный) запах. Инфекционные

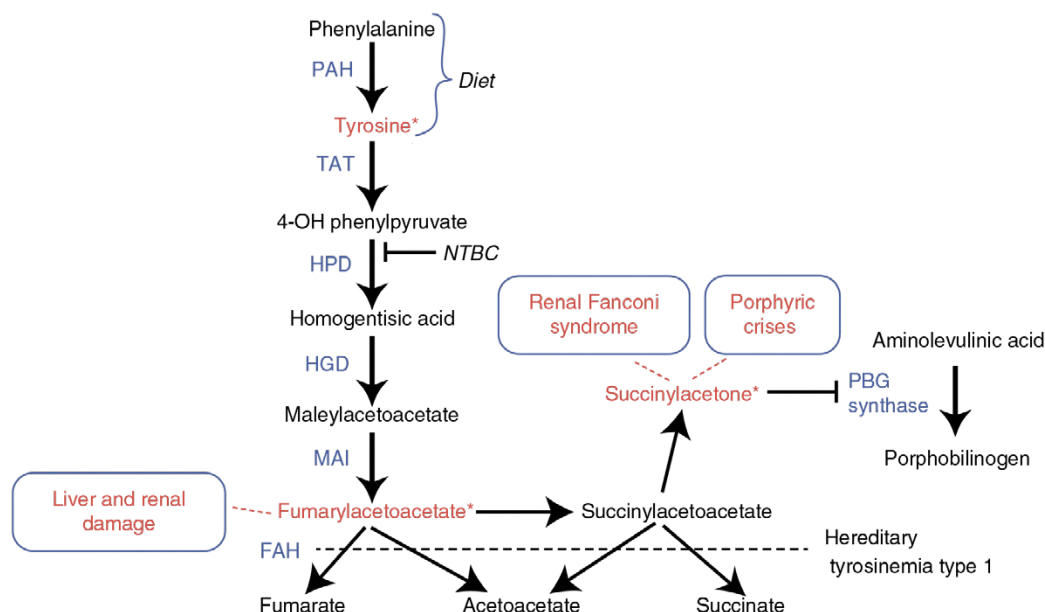


РИС. 1.
Нарушения метаболизма тирозина, наблюдаемые при тирозинемии I типа [7]

FIG. 1.
Tyrosine metabolism disorders observed in tyrosinemia type I [7]

заболевания повышают риск острых печёночных кризов с асцитом и кровотечениями. Прогноз без терапии – летальный исход до 1 года от цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы. Хроническая форма характеризуется отсроченной манифестацией, торпидным течением и доминированием неврологических (полинейропатия) и кардиальных (гипертрофическая кардиомиопатия) проявлений, сроки манифестации: дети старшего возраста и подростки [8].

Золотым стандартом ранней диагностики наследственной тирозинемии типа I является определение сукцинилацетона в сухом пятне крови методом tandemной масс-спектрометрии (TMC/MC-MC). Сукцинилацетон представляет собой высокоспецифичный, патогномоничный метаболит, который отсутствует у здоровых новорождённых и накапливается исключительно при дефиците фумарилацетогидролазы. Его выявление в крови, забранной на 3–5-е сутки жизни, обеспечивает диагностическую чувствительность и специфичность, превышающие 95 %, что позволяет верифицировать диагноз до развития клинических проявлений печёочно-почечного поражения [9, 10].

Основной составляющей лечения является диетотерапия с ограничением поступления тирозина и фенилаланина. В настоящее время в лечении заболевания применяется нитизинон (Nitisonon (Орфадин)) (NTBC, 2-(2-нитро-4-трифлуорометилбензоил)-1,3-циклогексанедион), способный предотвращать острые приступы гипербилирубинемии и замедляющий прогрессирование цирроза печени и синдрома Фанкони.

В отечественной литературе основное внимание уделяется диагностическим алгоритмам и клиническим маркерам, позволяющим заподозрить наследственную тирозинемии 1 типа на этапе манифестации заболевания [1, 11]. Внедрение расширенного неонатального скрининга кардинально изменило клиническую парадигму: в большинстве случаев диагноз верифицируется до развития симптомов. На первый план выходят вопросы, связанные со сроками начала патогенетической терапии и её долгосрочным влиянием на прогноз. Остаётся открытым вопрос, насколько превентивное назначение лечения модифицирует клинические исходы и динамику биохимических маркеров по сравнению с терапией, начатой в условиях метаболического криза. В этой связи **целью настоящего исследования** явилось описание клинко-лабораторной картины пациента с наследственной тирозинемией 1 типа, выявленной в ранние сроки.

Информированное согласие. От законного представителя пациента получено информированное добровольное согласие на использование медицинских данных в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент Д, девочка, 6.02.2024 г/р (2 года), от 4 беременности, протекавшей без особенностей. Первая беременность закончилась родами, сибс здоров. вторая

и третья беременности – медицинский аборт. Родители бурятской национальности, не состоят в кровнородственном браке, соматически здоровы. Роды 2-е на 38 неделе, срочные, самостоятельные. Вес при рождении – 4170 г, рост – 53 см. По шкале Апгар 7/8 6. Состояние при рождении удовлетворительное. Закричала сразу. К груди приложена на 1 сутки, взяла активно. На 2 сутки жизни взят анализ на расширенный неонатальный скрининг. Из родильного дома выписана на 5 сутки с диагнозом: церебральная ишемия 1 степени. Открытое овальное окно. Открытый артериальный проток. Врожденная аномалия развития мочевыводящей системы: пиелозктазия слева.

В рамках расширенного неонатального скрининга проведена tandemная масс-спектрометрия в лаборатории компетенции III А г. Иркутск, по результатам которой выявлено повышение концентрации сукцинилацетона (SA) в сухом пятне – 3,5 мк/Мл (норма 0–2 мк/Мл). Выставлен предположительный диагноз: тирозинемия 1 типа? В рамках подтверждающей диагностики биологический материал отправлен в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. ак. Н.П. Бочкова» для проведения ДНК-диагностики.

До получения результатов ДНК-диагностики ребенок госпитализирован в стационар на 6 сутки жизни. Объективно при поступлении: вес – 3890 г (-280 г от рождения), состояние средней степени тяжести, кожные покровы чистые, розовые. В легких дыхание везикулярное, тоны сердца ритмичные, живот вздут, печень +1,5 см из-под края рёберной дуги, край ровный, эластичный, селезенка не пальпируется. Неврологический статус: мышечная гипотония, рефлексы симметричные, снижены. Патологических рефлексов нет. Гемодинамика стабильная: ЧСС 158 уд/мин, сатурация – 99 %.

По данным лабораторного обследования на момент поступления: в гемограмме отмечался лейкоцитоз ($39,7 \cdot 10^9$ (норма $9,0\text{--}25,0 \cdot 10^9$) без выраженного сдвига формулы влево.

В биохимическом анализе при поступлении отмечалась гипербилирубинемия с преобладанием прямой фракции (билирубин общий – 180,3 мкмоль/л (норма 0–17,0 мкмоль/л), прямой – 11,7 мкмоль/л (норма 0–5,1 мкмоль/л) и синдром холестаза: щелочная фосфатаза – 2110,0 Ед/л (норма 0–1076,0 Ед/л); СРБ – 1,4 мг/л (норма 0,2–9,0 мг/л); в коагулограмме удлинение протромбинового времени (ПВ (14,5 сек (норма 9,9–11,8 сек), снижение протромбинового индекса (ПТИ 45,0 % (норма 70–130 %), удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ-32,8 сек (норма 22,1–28,1 сек) и международного нормализованного отношения (МНО 1,51 (норма 0,85–1,15).

Определение α -фетопротейна – 56000 нг/мл (норма для детей от 0 до 3 месячного менее 1000 нг/мл).

Tandemная масс-спектрометрия: тирозин 307,4 мкмоль/л (норма 10–300 мкмоль/л), определение сукцинилацетона в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией – 5,04 мМ/мольCRE (норма 0–2,2 мМ/мольCRE).

В связи с выявленными изменениями в лабораторных показателях ребенку было назначено: антибактериальная терапия – ампициллин + сульбактам в дозе 150 мг/кг/сут, урсодезоксихолевая кислота – 30 мг/кг/сутки и витамин К (1 мг, внутримышечно, однократно), диетотерапия – низкобелковая диета с использованием специализированной смеси на основе аминокислот без тирозина и фенилаланина «Анамикс Инфант»® + грудное молоко, количество белка 1,8 г/кг. Энергетическая ценность рациона – 95–145 ккал/кг/сут. Патогенетическая терапия препаратом нитизинон (NTBC, 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогексанидион) в дозе 2 мг/кг/сутки до нормализации значений сукцинилацетона в моче и крови с последующей корректировкой дозы с учетом должествующей массы тела.

По результатам секвенирования, проведенного в ФГБНУ «Медико-генетического научного центра им ак. Н.П. Бочкова», в 13 экзоне гена *FAH* (NM_000137.3) выявлен описанный ранее как патогенный (HGMD_ID CM1619683) вариант нуклеотидной последовательности chr15:80181069G>C в гене *FAH* в гомо-/гемизиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене с.1090G>C, p.(Glu364Gln), выставлен диагноз: наследственная тирозинемия 1 типа (код МКБ-10: E70.2).

На фоне проводимого лечения у ребенка наблюдалась положительная лабораторная динамика:

в гемограмме нормализация показателей: лейкоциты $8,1 \cdot 10^9$ (норма 6,6–11,2 $\cdot 10^9$); в биохимическом анализе сохранялась незначительная гипербилирубинемия с преобладанием прямой фракции (билирубин общий – 18,4 мкмоль/л (норма 0–17,0 мкмоль/л), прямой – 9,8 мкмоль/л (норма 0–5,1 мкмоль/л), щелочная фосфатаза – 819,0 Ед/л (норма 0–1076,0 Ед/л);

в коагулограмме ПВ (9,9 сек (норма 9,9–11,8 сек), ПТИ 112,0 % (норма 70–130 %), АЧТВ – 31,1 сек (норма 22,1–28,1 сек) и МНО – 0,96 (норма 0,85–1,15);

тандемная масс-спектрометрия – тирозин 193,4 мкмоль/л (норма 10–300 мкмоль/л), SA – 0,5 мкмоль/л (норма 0–2 мкмоль/л), определение сукцинилацетона в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией – 0,6 мМ/мольCRE (норма 0–2,2 мМ/мольCRE).

Выписана из стационара в возрасте 1,5 мес. на амбулаторный этап наблюдения. Прибавка массы тела к моменту выписки составила +1720 г, рост +11 см. В связи с нормализацией показателей сукцинилацетона была проведена корректировка дозы нитизинона – препарат назначен в дозе 1 мг/кг/сутки, с пересчетом дозы препарата с учетом должествующей массы тела.

На амбулаторном этапе раз в 3 месяца, согласно клиническим рекомендациям, проводится мониторинг концентрации тирозина и сукцинилацетона в крови: сукцинилацетон в пределах референтных значений, тирозин – наблюдаются умеренные повышения концентраций тирозина (362–465 мкмоль/л при норме 10–300 мкмоль/л).

В настоящее время ребенку 2 года, вес – 14260 г, рост – 92 см. Растет и развивается соответственно возрасту. Соматический и неврологический статус без отклонений. Концентрация сукцинилацетона в крови – 0,2 мкмоль/л, в моче – 0,44 мМ/мольCRE, α-фетопроtein – 2,3 МЕ/мл (менее 10,0 МЕ/мл), функциональные пробы печени – в пределах референтных значений, УЗИ печени и почек – без патологии. Концентрация нитизинона в сыворотке крови – 17,547 мкг/мл (терапевтический коридор (13,17–19,73 мкг/мл). В настоящее время ребенок получает нитизинон (NTBC, 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогексанидион) в дозе 1 мг/кг/сут. Диетотерапия – низкобелковая элиминационная диета на основе смесей аминокислот, не содержащих тирозин и фенилаланин (Нутриген® 20). Фенилаланин + тирозин – 60 мг/кг/сут. Энергетическая ценность рациона – 900–1800 ккал/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует классическую манифестацию острой формы НТИ в неонатальном периоде. Ключевыми диагностическими «красными флагами» стали:

- повышение сукцинилацетона в крови и моче;
- сочетание неконъюгированной и конъюгированной гипербилирубинемии с коагулопатией;
- значительное повышение α-фетопротеина, не соответствующее норме.

Раннее определение сукцинилацетона — специфичного маркера НТИ, — позволило верифицировать диагноз до развития необратимых изменений печени и своевременно начать терапию нитизиноном в соответствии с клиническими рекомендациями, согласно которым назначение нитизинона не должно откладываться до получения генетического подтверждения при наличии клинико-биохимической картины и положительного теста на сукцинилацетон.

Диетотерапия остаётся неотъемлемым компонентом комплексного ведения пациентов НТИ, выступая в синергии с патогенетической терапией нитизиноном. Актуальные международные и российские клинические рекомендации предусматривают индивидуально рассчитанное ограничение натурального белка до 20–30 % от возрастной нормы с обязательным покрытием остаточной потребности в незаменимых аминокислотах, витаминах и микроэлементах за счёт специализированных смесей, не содержащих фенилаланин и тирозин [1, 7]. Ключевым принципом является не абсолютное исключение белка, а точное дозирование «натуральной» белковой квоты с последующей компенсацией аминокислотными формулами. Регулярный мониторинг (1 раз в 3 месяца в зависимости от возраста и стабильности показателей) позволяет своевременно корректировать рацион, предотвращая как метаболическую декомпенсацию, таких как ятрогенную белково-энергетическую недостаточность. Ограничение традиционных источников

полноценного белка повышает риск дефицита кальция, железа, цинка, витаминов B12 и D, что требует обязательной нутрицевтической поддержки, регулярного контроля биохимических маркеров и участия клинического диетолога.

В патогенетической терапии НТИ ключевую роль играет нитизинон (торговое название Орфадин), зарегистрированный на территории Российской Федерации в 2009 г. (регистрационный номер ЛСР-007750/09). Фармакологическое действие препарата основано на ингибировании фермента, участвующего в катаболизме тирозина. Это приводит к блокированию образования и накопления токсических метаболитов, оказывающих повреждающее действие на гепатоциты и нефроны.

Результаты клинических наблюдений демонстрируют, что инициация терапии нитизиноном на ранних стадиях заболевания способствует профилактике печеночной недостаточности, снижению частоты поражения почек, существенному уменьшению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [12–14]. Мировой опыт применения нитизинона (NTBC, 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогексанедион) демонстрирует высокую профилактическую эффективность препарата в отношении гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с наследственной тирозинемией 1 типа. При инициации терапии в возрасте до 2 месяцев наблюдается выраженное снижение частоты развития осложнений: с 40 % – при более позднем начале терапии до 5 % – при раннем назначении препарата [15].

Прогноз для жизни при НТИ зависит от ряда факторов, среди которых ключевую роль играет своевременность начала терапии, начатое на доклиническом этапе и приверженность лечению. Это становится возможным либо при проведении массового скрининга новорожденных или при проведении пренатальной диагностики в семьях с отягощенным анамнезом.

Важно понимать, что метаболическая декомпенсация может возникнуть даже на фоне соблюдаемого лечения, триггером может быть респираторная или бактериальная инфекция, стрессы, оперативные вмешательства, голод или чрезмерные физические нагрузки. Поэтому лица, ухаживающие за пациентом, должны быть проинформированы о риске кризового течения болезни, провоцирующих факторах и симптомах, начинающегося метаболическому кризу [1]. Ведение пациентов с НТИ требует мультидисциплинарного подхода с участием педиатра, генетика, диетолога и гепатолога, а также пожизненного мониторинга биохимических и инструментальных показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реализация превентивной терапии с первых дней жизни возможна при выявлении специфических лабораторных маркеров заболевания до развития клинической симптоматики, что обеспечивается в рамках программы неонатального скрининга. В этой связи

требуется дальнейшее совершенствование алгоритмов ведения пациентов с наследственной тирозинемией 1 типа, включая валидацию целевых диапазонов биохимических показателей для объективного контроля эффективности патогенетического лечения и долгосрочного мониторинга.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках научной поисковой темы: «Формирование индивидуализированных подходов к лечению детских орфанных заболеваний: фундаментальные и клинические аспекты»

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Климов Л.Я, Вдовина Т.М, Курьянинова В.А. и др. Тирозинемия 1-го типа: обзор литературы и описание клинического случая. *West Kazakhstan Medical journal*. 2022; 64(2): 63–72. [Klimov LYa, Mironova YaD, Vdovina TM, et al. Tyrosinemia type I: literature review and clinical case description. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2022; 64(2): 63–72 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2707-6180-2022-64-63-72
2. Angileri F, Bergeron A, Morrow G, Lettre F, Gray G, Hutchin T, et al. Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type 1. *JIMD. Rep*. 2015; 19: 43–58. doi: 10.1007/8904_2014_363
3. Bergman AJ, Berg IE, Brink W, et al. Spectrum of mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene of tyrosinemia type 1 patients in northwestern Europe and Mediterranean countries. *Hum. Mutat*. 1998; 12(1): 19–26. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)12:1<19::AID-HUMU3>3.0.CO;2-3
4. Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Раджабова Г.М. и др. Особенности спектра мутаций при наследственной тирозинемии I типа в различных популяциях Российской Федерации. *Медицинская генетика*. 2017; 16(6): 43–47. [Baydakova GV, Ivanova TA, Radzhabova GM, et al. Peculiarities of the spectrum of mutations in hereditary tyrosinemia type I in various populations of the Russian Federation. *Medical Genetics*. 2017; 16(6): 43–47. (In Russ.)].
5. Баирова Т.А., Астахова Т.А., Бельских А.В., и др. Первые итоги расширенного неонатального скрининга в Прибайкалье. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2024; 12(4): 49–60. [Bairova TA, Astakhova TA, Belskikh AV, et al. The first results of extended neonatal screening in the Baikal region. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2024; 12(4): 49–60. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-2402-2024-12-4-49-60
6. Северин Е.С. *Наглядная медицинская биохимия*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 164 с. [Severin ES. *Illustrated Medical Biochemistry*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018; 164 p. (In Russ.)].

7. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*. 2017; 19(12). doi: 10.1038/gim.2017.101
8. Бугун О.В., Мартынович Н.Н., Богоносова Г.П. и др. Наследственные болезни обмена: аминокислородопатии, органические ацидемии и дефекты митохондриального β -окисления. Краткий обзор. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6(5): 112–125. [Bugun OV, Martynovich NN, Bogonosova GP, Astahova TA, Rychkova LV. Inherited metabolic diseases: aminoacidopathies, organic acidemia, defects of mitochondrial β -oxidation. A brief overview. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6(5): 112–125. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.11
9. Немчинова Н.В., Баирова Т.А., Бельских А.В. и др. Оценка референсных интервалов ацилкарнитинов у новорожденных Сибири. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7(5-1): 86–99. [Nemchinova NV, Bairova TA, Belskikh AV, Bugun OV, Rychkova LV. Assessment of reference intervals of acylcarnitines in newborns in Siberia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7(5-1): 86–99. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.10
10. Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int*. 2015; 57(1): 37–40. doi: 10.1111/ped.12550
11. Черкасова С.В. Клинический случай тирозинемии тип I у новорожденного ребенка. *Медицинская генетика* 2022; 21(5): 46–48. [Cherkasova SV. Clinical case of tyrosinemia type I in the newborn. *Medical genetics*. 2022; 21(5): 46–48. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2022.05.46-48
12. Linstedt S, Holme E, Lock E, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet*. 1992; 340: 813–817. doi: 10.1016/0140-6736(92)92685-9
13. El-Karakasy H, Rashed M, El-Sayed R, El-Raziky M, El-Koofy N, El-Hawary M, et al. Clinical practice. NTBC therapy for tyrosinemia type 1: how much is enough? *Eur J Pediatr*. 2010; 169(6): 689–693. doi: 10.1007/s00431-009-1090-1
14. Daly A. Tyrosinemia type I: a case study. Improved natural protein tolerance following the use of NTBC. *International Metabolic Dietitians' Group'SSIEM*. 1997; 38.
15. Maiorana A, Malamisura M, Emma F, Boenzi S, Di Ciommo VM, Dionisi-Vici C. Early effect of NTBC on renal tubular dysfunction in hereditary tyrosinemia type 1. *Mol Genet Metab*. 2014; 113(3): 188–93. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.07.021

Сведения об авторах

Астахова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: tatjana_astahova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, 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>

Бельских Алексей Владимирович – кандидат химических наук, инженер лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: alex590750@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>

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>

Шенеман Екатерина Алексеевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением педиатрии клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: sheneman@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8161-0860>

Бугун Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: clinica_zam1@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

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

Tatyana A. Astakhova – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of pediatrics and cardiovascular pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: tatjana_astahova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>

Tatyana A. Bairova – Dr. Sc. (Med.), 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>

Alexey V. Belskikh – Cand. Sc. (Chem.), research engineer at the Laboratory of personalized medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: alex590750@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>

Nadezhda V. Nemchinova – junior researcher 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>

Ekaterina A. Sheneman – Cand. Sc. (Med.), head of the Pediatrics Department at the Clinic, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: sheneman@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8161-0860>

Olga V. Bugun – Dr. Sc. (Med.), deputy director for Clinical Work, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: clinica_zam1@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

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>

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА PREVENTIVE MEDICINE

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ И ФАГОЦИТОЗ У МУЖЧИН ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПРОФЕССИЙ В УСЛОВИЯХ СУБАРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА

**Сергеева Т.Б.,
Шашкова Е.Ю.,
Щёголева Л.С.**

ФГБУН Федеральный
исследовательский центр комплексного
изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова
Уральского Отделения РАН (163020
г. Архангельск, проспект Никольский, 20,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шашкова Елизавета Юрьевна
e-mail: eli1255@ya.ru

РЕЗЮМЕ

Мужчины старше 45 лет являются социально значимой группой, большинство из которых достигло профессиональной зрелости, вносит значительный вклад в экономику страны, своей семьи. В Архангельской области состояние здоровья 40–45-летних мужчин (57 %) характеризуется сердечно-сосудистой патологией, 14,7 % – патологией желудочно-кишечного тракта, 47,4 % – бронхолегочной патологией и 17,0 % – заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Специалисты гидрографической службы г. Архангельска мужского пола выполняют плановые и специальные гидрографические работы вахтовым методом в течение навигационного периода, совершая кратковременные частые рейсы длительностью 16 суток в Северных морях.

Цель исследования. Проанализировать особенности содержания лейкоцитов и фагоцитоза у гидрографов Архангельского района гидрографической службы СФРФ с учетом возраста и стажа работы в условиях северных морей.

Материалы и методы. Обследовано 36 мужчин, работающих в гидрографической службе СФРФ, короткими вахтами по 16 суток: 15 человек в возрасте 30–40 лет со стажем работы 10 лет и 21 человек в возрасте 50–65 лет со стажем работы 20 лет. Определяли содержание лейкоцитов и фагоцитоз в периферической венозной крови с учетом возраста и стажа работы. Для статистической обработки применен пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 20.0 для Windows.

Результаты. Установлено, что у гидрографов младшей возрастной группы со стажем работы 10 лет в 1,5–2 раза чаще встречается дефицит лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов, взаимосвязанный с низкой активностью фагоцитоза. У старшей возрастной группы лиц со стажем работы 20 лет лейкоцитоз, лимфоцитоз и моноцитоз регистрируются в 1,5 раза чаще на фоне повышенной активности процессов фагоцитоза.

Заключение. Фагоцитарная активность нейтрофилов выше у старшей возрастной группы со стажем работы 20 лет в экстремальных условиях.

Ключевые слова: лейкоциты, лимфоциты, фагоцитоз, гидрографическая служба, субарктический регион

Статья поступила: 25.06.2025
Статья принята: 19.05.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Сергеева Т.Б., Шашкова Е.Ю., Щёголева Л.С. Содержание лейкоцитов и фагоцитоз у мужчин экстремальных профессий в условиях субарктического региона. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 131-137. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.16

LEUKOCYTES AND PHAGOCYTOSIS IN MEN OF EXTREME PROFESSIONS IN THE SUBARCTIC REGION

**Sergeeva T.B.,
Shashkova E.Yu.,
Shchegoleva L.S.**

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Nikolsky Avenue, 20, Arkhangelsk 163020, Russian Federation)

Corresponding author:
Elizaveta Yu. Shashkova
e-mail: eli1255@ya.ru

ABSTRACT

Men over the age of 45 are a socially significant group, most of whom have reached professional maturity and make a significant contribution to the country's economy and their families. In the Arkhangelsk Region, the health status of 40–45-year-old men (57 %) is characterized by cardiovascular pathology, 14.7 % – by gastrointestinal pathology, 47.4 % – by bronchopulmonary pathology, and 17.0 % – by musculoskeletal disorders. Male specialists from the Hydrographic Service in Arkhangelsk carry out planned and special hydrographic works during the navigation period on a rotational basis, making short-term frequent trips of 16 days in the Northern Seas.

The aim. To analyze the features of leukocyte content and phagocytosis in hydrographers of the Arkhangelsk region of the Hydrographic Service of the Russian Federation, taking into account their age and work experience in the northern seas.

Materials and methods. Thirty-six men working in the hydrographic service of the Federation Council of the Russian Federation were examined with short 16-day shifts: 15 men aged 30–40 with 10 years of work experience and 21 men aged 50–65 with 20 years of work experience. The leukocytes count and phagocytosis in peripheral venous blood were determined, taking into account age and work experience. For statistical processing, Microsoft Excel 2010 and SPSS 20.0 for Windows were used as software packages.

Results. It has been established that hydrographers of the younger age group with 10 years of work experience have a 1.5–2 times higher incidence of leukocyte, lymphocyte, and monocyte deficiency, which is associated with low phagocytosis activity. In the older age group of individuals with 20 years of work experience, leukocytosis, lymphocytosis, and monocytosis are recorded 1.5 times more frequently against the background of increased phagocytosis activity.

Conclusion. The phagocytic activity of neutrophils is higher in the older age group with 20 years of experience in extreme conditions.

Keywords: leukocytes, lymphocytes, phagocytosis, hydrographic service, subarctic region

Received: 25.06.2025
Accepted: 19.05.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Sergeeva T.B., Shashkova E.Yu., Shchegoleva L.S. Leukocytes and phagocytosis in men of extreme professions in the subarctic region. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 131-137. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.16

ВВЕДЕНИЕ

Архангельская область расположена в различных климатогеографических зонах: арктической, субарктической и умеренной. В связи с тем, что около 40,0 % её территории лежит за полярным кругом в зоне вечной мерзлоты и находится под влиянием влажных воздушных масс с Атлантики и холодного водного массива Белого моря и Арктики, этот регион характеризуется такими неблагоприятными климатогеографическими факторами, как низкие температуры воздуха, высокая влажность, большая подвижность воздушных масс, резкая сезонная фотопериодичность, значительные перепады барометрического давления и повышенная геомагнитная активность в сочетании друг с другом [1-3].

В Архангельской области велика смертность лиц в трудоспособном возрасте, несмотря на ее ежегодное снижение. Так, удельный вес умерших в трудоспособном возрасте в 2014 году составил 27,3 % от числа всех умерших (в 2010 году – 32,0 %). Смертность мужчин во всех возрастных группах выше смертности женщин, особенно в трудоспособном возрасте. Замечено, что мужчины старше 45 лет являются социально значимой группой, большинство из них достигло профессиональной зрелости, вносит значительный вклад в экономику страны, своей семьи [4-6]. В Архангельской области состояние здоровья сорокалетних мужчин (57 %) характеризовалось сердечно-сосудистой патологией, 14,7% – патологией желудочно-кишечного тракта, 47,4 % – бронхолегочной патологией и 17,0 % – заболеваниями опорно-двигательного аппарата [4, 5, 7].

Гидрографическая служба России в настоящее время является структурным формированием Министерства обороны Российской Федерации. Основные функции Гидрографической службы ВМФ России: обеспечение навигационно-гидрографической, гидрометеорологической, топогеодезической и навигационно-гидрографической морской деятельности России с учетом международных обязательств по охране человеческой жизни во внутренних водах, находящихся под юрисдикцией РФ.

Как правило, сотрудниками являются мужчины трудоспособного возраста, годные по состоянию здоровья к несению службы и проходящие ежегодную военную медицинскую комиссию, согласно приказу 302-Н на базе 1-го филиала ФГУ «1469 ВМКГ СФ». Специалисты гидрографической службы г. Архангельска мужского пола выполняют плановые и специальные гидрографические работы в течение всего навигационного периода, совершая кратковременные частые рейсы длительностью до 16 суток и длительностью 265 суток, обеспечивающих работу маяков. Представляло интерес изучить содержание лейкоцитов и фагоцитоз в иммунном ответе у лиц, работающих короткой вахтой 16 суток в условиях северных морей.

Известно, что самой многочисленной популяцией клеток периферической крови являются нейтрофилы (до 70 % общего содержания лейкоцитов). При этом фактически в анализе можно оценить только 50 %

лейкоцитов (циркулирующий пул), которые не ограничены в специализации и могут дифференцироваться под влиянием микроокружения в антигенпрезентирующие клетки. Остальные 50 % являются пристеночными нейтрофилами, готовыми выйти из сосудов в ткани для осуществления фагоцитоза [8]. По результатам исследования практически здоровых жителей Архангельской области не экстремальных профессий в возрасте от 20 до 77 лет в период 2014–2024 гг сотрудниками ИФПА УрО РАН, г. Архангельск [9] установлено, что апоптоз нейтрофилов сопровождается увеличением количества палочкоядерных нейтрофилов, не влияя при этом на их фагоцитарную активность. Уровень некроза у северян значительно ниже программируемой гибели нейтрофилов, что способствует поддержанию клеточного гомеостаза без воспалительной реакции [10, 11].

Актуальность исследования подтверждается его научной новизной, впервые детально изученном соотношении содержания лейкоцитов и фагоцитоза в обеспечении иммунного ответа у взрослых трудоспособных людей с учетом стажа, возраста и продолжительности вахты в экстремальных климатических и профессиональных условиях Арктических морей. Установлена взаимосвязь содержания лейкоцитов с разнообразием иммунных дисбалансов. Полученные в процессе исследования данные о кооперации иммунокомпетентных клеток дополняют современные представления о физиологических механизмах развития адаптивных иммунных реакций у лиц, работающих в условиях Арктических морей разновахтовым методом для разработки мер по предупреждению вторичных экологически зависимых иммунодефицитов, связанных с условиями жизни и профессиональной деятельности в Арктическом регионе на Европейском Севере РФ. Полученные данные расширяют представления об индивидуальной адаптивной способности организма и вносят существенный вклад в знания экологической физиологии. Установленные в исследовании соотношения врожденных и адаптивных иммунных реакций позволят установить в дальнейших исследованиях механизмы активации каждого этапа развития адаптивного иммунного ответа, что может быть использовано в качестве прогноза состояния здоровья и для обоснования компенсационных мероприятий работникам, обслуживающим побережье Арктических морей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать особенности содержания лейкоцитов и фагоцитоза у гидрографов Архангельского района гидрографической службы СФ РФ с учетом возраста и стажа работы в условиях северных морей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток института

физиологии природных адаптаций Федерального Исследовательского Центра Комплексного Изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова Уральского Отделения Российской Академии Наук, г. Архангельск, Россия.

Обследовано 36 мужчин, работающих в Архангельском районе гидрографической службы Северного флота Российской Федерации (АРГС СФ РФ) короткими вахтами (16 суток), из них: 15 человек в возрасте 30–40 лет со стажем работы 10 лет и 21 человек в возрасте 50–65 лет со стажем работы 20 лет.

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года с изменениями и дополнениями 2013 года. Для проведения исследования получено заключение этического комитета ФГБУН ФИЦКИА РАН (Протокол № 001-20/01 от 20.01.2025 г.), государственного задания № 125021902582-1 «Физиологическая значимость особенностей адаптивных и врожденных иммунных реакций в формировании резервных возможностей иммунного гомеостаза у жителей Арктического региона в зависимости от возраста, пола и профессионального статуса».

Комплекс иммунологического обследования людей включал изучение содержания в периферической крови лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов и фагоцитарную активность нейтрофилов. Определение содержания нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови выполнено с помощью гематологического анализатора Pentra 60 ABX (в абсолютных значениях). Фагоцитарную активность и количество клеток определяли путем инкубации крови с частицами латекса в течение 30 минут при температуре 37°C с последующим окрашиванием по Романовскому – Гимзе. Подсчет клеток проводили с помощью иммерсионной микроскопии (Nikon Eclipse 50i). Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 20.0 для Windows. Различия сравниваемых показателей определяли с помощью критерия *t*-Стьюдента (распределение нормальное), принимались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ – $0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований Boscolo P, et al. показали, что тип профессиональной деятельности человека меняет активность всех Т-лимфоцитов (CD5⁺) и естественных киллеров (NK-клеток): доказано, что высокая рабочая стрессовая нагрузка у рабочих фабрик и строителей коррелирует с более низкой активностью NK-лимфоцитов и Т-клеток (CD5⁺), в то же время у офисных работников и художников наблюдается повышенная активность NK-клеток из-за меньшего стресса [12, 13]. Многолетние исследования иммунного статуса у человека на севере по данным Балашовой С.Н. и соавт., показали, что активизация гранулоцитов с антигенной детерминантой CD95⁺ у лиц, чья профессиональная деятельность не связана с экстремальными

условиями труда, имеет жесткую взаимосвязь с увеличением концентрации палочкоядерных форм лейкоцитов и, одновременно с этим, со значительным снижением количества зрелых дифференцированных клеток. Есть мнение, что активность процесса апоптоза нейтрофилов не меняет активность фагоцитарной реакции, но замечено, что снижение его интенсивности взаимосвязано с низким фагоцитарным числом [14, 15].

Уникальные условия труда вахтовым методом в северных морях Субарктического региона вызывают стресс организма человека, связанный с профессиональной деятельностью, образом жизни и длительностью вахты, что оказывает влияние на здоровье гидрографов, разбалансируя системы органов, в том числе иммунную [1]. Длительность воздействия экстремальных профессиональных и экологических факторов может способствовать снижению резерва иммунного гомеостаза с последующим развитием вторичных экологически зависимых иммунодефицитов, проявляющихся склонностью к хронической патологии [16].

Профессиональная деятельность человека в суровых условиях северного региона, включая военную службу, гидрографию, работу на открытом воздухе и др. требует интенсивных физических энергозатрат, а длительность воздействия экстремальных факторов окружающей среды еще больше ослабляет иммунную защиту организма [17–19].

Следует указать, что общее содержание лейкоцитов в периферической крови у обследуемых находится в пределах общепринятых физиологических норм, при этом важно отметить, что содержание нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов несколько повышено, (табл. 1).

В ходе исследования выявили, что уровень содержания общего количества лейкоцитов у мужчин со стажем работы 10 лет составил $6,63 \pm 0,50 \cdot 10^9$ кл/л, у мужчин со стажем работы 20 лет – $7,02 \pm 0,54 \cdot 10^9$ кл/л. Лейкопении у обследуемых групп не выявлены, а лейкоцитоз регистрировался в 6,7 и 14,3 % случаев соответственно.

Средний уровень лимфоцитов в обследуемых группах составил: $2,27 \pm 0,23 \cdot 10^9$ кл/л и $2,88 \pm 0,32 \cdot 10^9$ кл/л соответственно. Анализ частоты дисбалансов показал, что в обследуемых группах лимфопении зарегистрированы в 13,3 и 4,8 % случаев, а повышенные уровни лимфоцитов отмечались у 6,7 и 14,3 % обследуемых соответственно.

Общее количество моноцитов составило $0,44 \pm 0,06$ и $0,43 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л соответственно. У мужчин со стажем работы 10 лет пониженных значений не зафиксировано, а в группе мужчин со стажем 20 лет дефицит указанного параметра встречался в 4,8 % случаев (табл. 2). Напротив, высокий уровень содержания моноцитов встречался чаще в группе мужчин со стажем работы 20 лет (6,7 и 14,3 % соответственно).

Общее количество эозинофилов в обеих обследуемых группах составило $0,20 \pm 0,03 \cdot 10^9$ кл/л. Повышенные значения встречались в 20,0 и 19,0 % случаев соответственно, без существенной разницы по возрасту и стажу.

ТАБЛИЦА 1

СРЕДНЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У МУЖЧИН-ГИДРОГРАФОВ АРХАНГЕЛЬСКОГО РАЙОНА ГИДРОГРАФИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ СФ РФ (M=+/-M, ФАГОЦИТАРНОГО ЧИСЛА И ПРОЦЕНТА АКТИВНЫХ ФАГОЦИТОВ (%))

TABLE 1

THE AVERAGE LEUKOCYTE COUNT IN THE PERIPHERAL BLOOD OF MALE HYDROGRAPHERS IN THE ARKHANGELSK REGION OF THE HYDROGRAPHIC SERVICE OF THE FEDERATION COUNCIL OF THE RUSSIAN FEDERATION (M=+/-M, OF THE PHAGOCYTIC NUMBER AND PERCENTAGE OF ACTIVE PHAGOCYTES (%))

Показатели	Кол-во обследуемых, n=15	Кол-во обследуемых, n=21	Референсные значения	t-критерий Стьюдента
	Стаж 10 лет, возраст 30–40 лет	Стаж 20 лет, возраст 50–65 лет		
Общее кол-во лейкоцитов, $L \cdot 10^9$ кл/л	6,63±0,50	7,02±0,54	4–8,8	0,526
Общее кол-во лимфоцитов, 10^9 кл/л	2,27±0,23	2,88±0,32	1,5–3,5	0,080
Общее кол-во моноцитов, 10^9 кл/л	0,44±0,06	0,43±0,05	0,09–0,6	0,898
Общее кол-во эозинофилов, 10^9 кл/л	0,20±0,04	0,20±0,03	0,02–0,3	0,950
Общее кол-во нейтрофилов, 10^9 кл/л	3,73±0,36	3,52±0,36	1,5–5,5	0,664
Фагоцитарное число	6,04±0,38	7,11±0,50	4–9	0,067
% активных фагоцитов	67,57±2,84	65,75±2,32	>50	0,592

ТАБЛИЦА 2

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ИММУННЫХ ДИСБАЛАНСОВ У МУЖЧИН-ГИДРОГРАФОВ АРХАНГЕЛЬСКОГО РАЙОНА ГИДРОГРАФИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ СФ РФ, (%)

TABLE 2

FREQUENCY OF OCCURRENCE OF IMMUNE IMBALANCES IN MALE HYDROGRAPHERS OF THE ARKHANGELSK DISTRICT OF THE HYDROGRAPHIC SERVICE OF THE FEDERATION COUNCIL OF THE RUSSIAN FEDERATION, (%)

Показатели	Кол-во обследуемых, n=15	Кол-во обследуемых, n=21
	Стаж 10 лет, возраст 30–40 лет	Стаж 20 лет, возраст 50–65 лет
Лейкоциты $L \cdot 10^9$ кл/л, <4,0	нет	нет
Лейкоциты $L \cdot 10^9$ кл/л, >8,8	6,7	14,3
Лимфоциты 10^9 кл/л, <1,5	13,3	4,8
Лимфоциты 10^9 кл/л, >3,5	6,7	14,3
Моноциты 10^9 кл/л, <0,09	нет	4,8
Моноциты 10^9 кл/л, >0,6	6,7	14,3
Эозинофилы 10^9 кл/л, >0,3	20,0	19,0
Нейтрофилы 10^9 кл/л, <1,5	6,7	14,3
Нейтрофилы 10^9 кл/л, >5,5	6,7	4,8
ФЧ>9	6,7	38,1
Снижение % активных фагоцитов	6,7	4,8

Уровень содержания общего количества нейтрофилов у мужчин со стажем работы 10 лет составил $3,73 \pm 0,36 \cdot 10^9$ кл/л, у мужчин со стажем работы 20 лет – $3,52 \pm 0,36 \cdot 10^9$ кл/л. Незначительный дефицит нейтрофилов в старшей возрастной группе обследуемых выявлялся в 2 раза чаще.

По нашим данным фагоцитарное число составило $6,04 \pm 0,13$ – у мужчин со стажем работы 10 лет и $7,11 \pm 0,50$ – у мужчин со стажем работы 20 лет. Количество активных фагоцитов – $67,57 \pm 2,84$ и $65,75 \pm 2,32$ %

соответственно, без существенной разницы по возрасту и стажу. Средний уровень фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови гидрографов в экстремальных профессиональных условиях северных морей находится ближе к верхней границе физиологических показателей.

По результатам многолетних исследований состояния иммунного статуса лиц экстремальных профессий (гидрографы) в условиях Арктических морей к основным рекомендациям мы настоятельно относим

включение исследования клеточного и гуморально-го иммунитета в период прохождения стандартной медкомиссии вахтовиков, что позволит своевременно выявлять иммунные дисбалансы и корректировать состояние иммунной системы, на основании полученных данных могут быть разработаны меры профилактики развития вторичного экологически зависимого иммунодефицита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у мужчин младшей возрастной группы, работающих 10 лет в суровых условиях северных морей (Баренцево, Белое) Архангельского района гидрографической службы Северного флота РФ в 1,5–2 раза чаще встречается дефицит лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов, взаимосвязанный с низкой активностью фагоцитоза, чем у работников старшей возрастной группы со стажем 20 лет, у которых лейкоцитоз, лимфоцитоз и моноцитоз регистрируются в 1,5 раза чаще на фоне повышенной активности процессов фагоцитоза. Фагоцитарная активность нейтрофилов несколько выше у старшей возрастной группы со стажем работы 20 лет в экстремальных условиях ($p < 0,05$).

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания «Физиологическая значимость особенностей адаптивных и врожденных иммунных реакций в формировании резервных возможностей иммунного гомеостаза у жителей Арктического региона в зависимости от возраста, пола и профессионального статуса» № гос. регистрации 125021902582-1.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность

Авторы выражают благодарность научному сотруднику лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток к.б.н. М.С. Каббани за консультации по статистическому анализу.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Добродеева Л.К., Штаборов В.А., Меньшикова Е.А., Добродеев К.Г. *Активность иммунных реакций в зависимости от характера питания и состояния органов желудочно-кишечного тракта*. Екатеринбург: УрО РАН; 2018; 172. [Dobrodeeva LK, Sturaborov VA, Mentshikova EA, Dobrodeev KG. *The activity of immune reactions depending on the nature of the diet and the state of the organs of the gastrointestinal tract*. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2018; 172. (In Russ.)].
2. Добродеева Л.К., Патракеева В.П. *Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов*

на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт. Екатеринбург: УрОРАН; 2018; 203. [Dobrodeeva LK, Patrakeeva VP. *The influence of migration and proliferative processes of lymphocytes on the state of the immune background of a person living in conditions of high latitudes*. Yekaterinburg: Utoloran; 2018; 203. (In Russ.)].

3. Dobrodeeva LK, Filippova OE, Balashova SN. The Content Ratio of Immunocompetent Cells in the Regulation of the Immune Status of a Person Living in the North. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2014; 2: 132–134.

4. Алексеенко В.Д., Симонова Н.Н., Зуева Т.Н. Влияние производственных факторов на состояние здоровья работников нефтедобычи при вахтовой организации труда в Заполярье. *Экология человека*. 2009; 6: 47–50. [Alekseenko V.D., Simonova N.N., Zueva T.N. Influence of industrial factors on health status of oil production workers during rotations in Polar region. *Human Ecology*. 2009; 6: 47–50. (In Russ.)].

5. Сюрин С.А., Буракова О.А. Особенности общей и профессиональной патологии горняков апатитовых рудников Крайнего Севера. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; 3: 15–19. [Surin SA, Burakova OA. Features of general and occupational pathology in miners of apatite mines in Far North. *Labor medicine and industrial ecology*. 2012; 3: 15–19. (In Russ.)].

6. Федеральная служба государственной статистики. *Статистический ежегодник Архангельской области: статистический сборник*. Архангельск: Архангельскстат, 2009–2017. 2018; 187. [Federal State Statistics Service. *Statistical annual Arkhangelsk region: Statistical collection*. Arkhangelsk: Arkhangelskstat, 2009–2017. 2018; 187. (In Russ.)].

7. Федеральная служба государственной статистики. *Статистический ежегодник Ненецкого автономного округа: статистический сборник*. Архангельск: Архангельскстат, 2011–2017. 2018; 153. [Federal State Statistics Service. *Statistical annual Nenets Autonomous Okrug: Statistical Collection*. Arkhangelsk: Arkhangelskstat, 2011–2017. 2018; 153. (In Russ.)].

8. Kim J, Bae J-S. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 6058147. doi: 10.1155/2016/6058147

9. Добродеева Л.К., Балашова С.Н., Добродеев К.Г. *Нейтропения и регуляция иммунитета у человека в условиях Арктики*. Екатеринбург: УрО РАН. 2021: 198. [Dobrodeeva LK, Patrakeeva VP. *Neutropenia and regulation of immunity in humans in Arctic conditions*. Yekaterinburg: Utoloran; 2021: 198. (In Russ.)].

10. Dobrodeeva LK, Patrakeeva VP, Samodova AV, Balashova SN. Fundamental studies of the response patterns of the human immune system in the conditions of the North. *Arctic Biomonitoring. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2019; 263(1): 012046. doi: 10.1088/1755-1315/263/1/012046

11. Balashova SN, Samodova AV, Dobrodeeva LK, Belisheva NK. Hematological reactions in the inhabitants of the Arctic on a polar night and a polar day. *Immunity, In-*

flammation and Disease. 2020; 8(3): 415-422. doi: 10.1002/iid3.323

12. Boscolo P, Forcella L, Reale M, Vianale G, Battisti U, Bonfiglioli R, et. al. Job strain in different types of employment affects the immune response. *Work*. 2012; 41(Suppl 1): 2950–2954. doi: 10.3233/WOR-2012-0546-2950

13. Burgueño-Bucio E, Mier-Aguilar CA, Soldevila G. The multiple faces of CD5. *Journal of leukocyte biology*. 2019; 105(5): 891–904. doi: 10.1002/JLB.MR0618-226R

14. Балашова С.Н., Самодова А.В., Добродеева Л.К. Зависимость активности гемодинамической реакции человека на общее кратковременное охлаждение от исходного содержания нейтрофильных гранулоцитов в периферической венозной крови. *Якутский медицинский журнал*. 2020; 3(71): 21-25. [Balashova S.N., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. The dependence of the activity of a human hemodynamic reaction to the general short-term cooling on the initial content of neutrophilic granulocytes in peripheral venous blood. *Yakut Medical Journal*. 2020; 3(71): 21-25. (In Russ.)]. doi: 10.25789/ymj.2020.71.05

15. Ставинская О.А., Добродеева Л.К., Балашова С.Н., Патракеева В.П. Соотношение уровня некроза

и апоптоза нейтрофилов периферической крови у практически здоровых северян. *Якутский медицинский журнал*. 2020; 4(72): 23-27. [Stavinskay OA, Dobrodeeva LK, Balashova SN, Patrakeeva VP. The ratio of the level of necrosis and apoptosis of neutrophils of peripheral blood in almost healthy northerners. *Yakut Medical Journal*. 2020; 4(72): 23-27. (In Russ.)]. doi: 10.25789/ymj.2020.72.0

16. Hynds P, Borchardt MA, Ibaraki M. Preface: Hydrogeology and human health. *Hydrogeology Journal*. 2017; 25: 897–902. doi: 10.1007/s10040-017-1585-1

17. Леванюк А.И. Состояние иммунной системы у моряков. *Экология человека*. 2010; 5: 20-23. [Levanyuk AI. The state of the immune system among sailors. *Human Ecology*. 2010; 5: 20-23. (In Russ.)].

18. Lundblad MW, Broderstad AR, Njølstad I. Social inequalities in health in the Arctic region: from observing to serving. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2023; 51(7): 973-975. doi: 10.1177/14034948231200515

19. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Progress in molecular biology and translational science*. 2015; 135: 355–380. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.08.001

Сведения об авторах

Сергеева Татьяна Борисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова Уральского Отделения РАН; e-mail: tanya-86@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0745-3099>

Шашкова Елизавета Юрьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова Уральского Отделения РАН; e-mail: eli1255@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1735-6690>

Щёголева Любовь Станиславовна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией физиологии иммунокомпетентных клеток ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова Уральского Отделения РАН; e-mail: shchegoleva60@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4900-4021>

Information about the authors

Tatyana B. Sergeeva – Cand. Sc. (Biol.), researcher at the Laboratory of Immunocompetent Cell Physiology, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: tanya-86@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0745-3099>

Elizaveta Yu. Shashkova – Cand. Sc. (Biol.), researcher at the Laboratory of Immunocompetent Cell Physiology, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: eli1255@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1735-6690>

Liubov S. Shchegoleva – Dr. Sc. (Biol.), professor, chief researcher, head of the laboratory of Physiology of Immunocompetent cells; e-mail: shchegoleva60@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4900-4021>

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ИНДЕНОПИРРОЛОВ И ИНДЕНОПИРИДАЗИНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Гейн О.Н.³,
Носова Н.В.¹,
Чинова Е.Г.²,
Гейн В.С.⁴,
Гейн В.Л.¹

¹ ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Полевая 2, Россия)

² Институт экологии и генетики микроорганизмов – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (614990, г. Пермь, ул. Голева 13, Россия)

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

⁴ ФГАОУ ВО Пермский государственный национальный исследовательский университет (614068, г. Пермь, ул. Букирева 15, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Гейн Оксана Николаевна
e-mail: heinon77@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В настоящее время в медицинской практике в качестве основных групп противовоспалительных средств применяются средства стероидной (глюкокортикоиды) и нестероидной природы. Однако, не смотря на их широкое применение, указанные группы противовоспалительных средств обладают достаточно широким спектром негативных побочных эффектов, что делает поиск малотоксичных субстанций, обладающих противовоспалительным действием, в настоящее время актуальным.

Цель исследования. Изучение противовоспалительной, антиноцицептивной активности и острой токсичности отдельных представителей инденопирролов и инденопиридазинов.

Методы. Острую токсичность исследуемых соединений изучали по методу Прозоровского В.Б. Противовоспалительную активность оценивали в модели каррагенинового отека лапы крысы. С помощью люминолзависимой хемилюминисценции оценивали продукцию активных кислородных радикалов лейкоцитами. Антиноцицептивную активность исследуемых соединений изучали в тесте «корчей» и в тесте «горячая пластина» на мышах.

Результаты. Полученные результаты позволили отнести исследуемые соединения к «практически нетоксичным» (ЛД₅₀ > 1000 мг/кг). Установлено, что соединение 1в ряда инденопирролов и инденопиридазины 2а-в проявляют противовоспалительную активность, уменьшая выраженность экссудативного воспаления. Наибольшую антиэкссудативную активность проявило соединение 2а, уменьшая отек более, чем на 60 % ($p < 0,01$). Соединения 2а-в и соединение 1в уменьшали продукцию активных форм кислорода более чем на 40 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. В тесте «горячая пластина» исследуемые соединения 1а, 1в, 2а-в проявляли антиноцицептивный эффект сопоставимый с нимесулидом; в тесте «уксусные корчи» эффект соединений 1а, 2б, 2в был сопоставим с нимесулидом, а эффект соединения 2а превосходил препарат сравнения на 32,96 % ($p < 0,05$).

Заключение. Исследуемые соединения ряда инденопирролов и их производные инденопиридазины являются практически нетоксичными соединениями, проявляют противовоспалительный эффект и уменьшают выраженность боли, связанной с воспалением.

Ключевые слова: инденопирролы, инденопиридазины, противовоспалительная активность, продукция активных форм кислорода, анальгетическая активность, острая токсичность, мыши, крысы

Статья поступила: 16.11.2025
Статья принята: 01.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Гейн О.Н., Носова Н.В., Чинова Е.Г., Гейн В.С., Гейн В.Л. Противовоспалительная и антиноцицептивная активность инденопирролов и инденопиридазинов в эксперименте *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 138-145. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.17

ANTI-INFLAMMATORY AND ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF INDENOPYRROLES AND INDENOPYRIDAZINES IN THE EXPERIMENT

Gein O.N.³,
Nosova N.V.¹,
Chizhova E.G.²,
Hein V.S.⁴,
Gein V.L.¹

¹ Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Polevaya St. 2, Perm 614990 Russian Federation)

² Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms – branch of the Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Golev Str. 13, Perm 614990 Russian Federation)

³ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Ministry of Health of the Russian Federation (Petropavlovskaya Str. 26, Perm 614990, Russian Federation)

⁴ Perm State National Research University (Bukirev Str. 15, Perm 614068, Russian Federation)

Corresponding author:
Oksana N. Gein
e-mail: heinon77@mail.ru

ABSTRACT

Background. Currently, the main groups of anti-inflammatory drugs used in medical practice are steroidal (glucocorticoids) and non-steroidal agents. However, despite their widespread use, these groups of anti-inflammatory drugs have a fairly wide range of negative side effects, which makes the search for low-toxic substances with anti-inflammatory effects currently relevant.

The aim. To study anti-inflammatory, antinociceptive activity and acute toxicity of individual representatives of indenopyrroles and indenopyridazines.

Methods. The acute toxicity of the studied compounds was studied using the method of Prozorovsky VB. Anti-inflammatory activity was assessed in a carrageenan-induced rat paw edema model. The production of active oxygen radicals by leukocytes was evaluated using luminol-dependent chemiluminescence. The antinociceptive activity of the compounds was assessed using the "writhing" and "hot plate" tests in mice.

Results. The obtained results allowed the studied compounds to be classified as "practically nontoxic" (LD50 > 1000 mg/kg). Compounds 1b of the indenopyrrole series and indenopyridazines 2a-b were found to exhibit anti-inflammatory activity, reducing the severity of exudative inflammation. Compound 2a exhibited the greatest antiexudative activity, reducing edema by more than 60 % ($p < 0.01$). Compounds 2a-b and compound 1b reduced the production of reactive oxygen species by more than 40 % ($p < 0.05$) compared to the control. In the "hot plate" test, the studied compounds 1a, 1b, 2a-b exhibited an antinociceptive effect comparable to nimesulide; in the "acetic acid-induced writhing" test, the effect of compounds 1a, 2b, 2b was comparable to nimesulide, and the effect of compound 2a exceeded the comparison drug by 32.96 % ($p < 0.05$).

Conclusion. The studied compounds of the indenopyrrole series and their indenopyridazine derivatives are virtually non-toxic compounds, exhibit an anti-inflammatory effect and reduce the severity of pain associated with inflammation.

Key words: indenopyrroles, indenopyridazines, anti-inflammatory activity, production of reactive oxygen species, analgesic activity, acute toxicity, mice, rats

Received: 16.11.2025
Accepted: 01.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Gein O.N., Nosova N.V., Chizhova E.G., Hein V.S., Gein V.L. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of indenopyrroles and indenopyridazines in the experiment. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 138-145. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.17

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление, являясь защитно-приспособительной реакцией организма, с одной стороны, обеспечивает неспецифическую защиту организма от различных патогенов, принимает участие в элиминации поврежденных собственных клеток организма, а с другой стороны, может сопровождать ряд патологических состояний, таких как травма, инфекции, аутоиммунные заболевания и др. При таких состояниях собственные эндогенные механизмы, направленные на сдерживание локального воспалительного процесса, часто не состоятельны, и в результате происходит генерализация воспаления с поступлением в системный кровоток медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов [1]. Поэтому важно, чтобы потенциальные лекарственные препараты эффективно воздействовали на течение воспалительного процесса на всех этапах его развития, что может быть обусловлено многокомпонентным механизмом их противовоспалительного действия.

В настоящее время в медицине применяются две основные группы противовоспалительных средств: стероидной и нестероидной природы. Однако, несмотря на их широкое применение, указанные группы противовоспалительных средств обладают достаточно широким спектром негативных побочных эффектов, что делает поиск малотоксичных субстанций, обладающих противовоспалительным действием, в настоящее время актуальным [2, 3].

Инденопирролы и их производные инденопиридазины, обладая высокой реакционной способностью, являются перспективными для синтеза широкого ряда соединений, в том числе и биологически активных. Исследуемые соединения инденопирролов и инденопиридазинов содержат в своей структуре азотосодержащие гетероциклы пиррола и пиридазина. Ранее среди пирролосодержащих соединений и их производных были обнаружены вещества, проявляющие противовоспалительное действие [4]. Однако влияние инденопирролов и инденопиридазинов на течение воспалительной реакции ранее не изучалось.

Целью настоящего исследования явилось изучение противовоспалительной, антиноцицептивной активности и острой токсичности отдельных представителей инденопирролов и инденопиридазинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты в системе *in vivo* проведены на белых половозрелых крысах породы Wistar массой 180–220 г и белых половозрелых аутбредных мышах CD1 массой 22–25 г.

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполняли в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей [5], рекомендациями коллегии

Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» [6]. Исследования одобрены Комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, протокол от 16.01.2024 г № 2-н-ж (г. Пермь, Россия).

В качестве объектов исследования были выбраны соединения ряда инденопирролов (1а-в) и их производные инденопиридазины (2а-в), которые отличаются наличием различных заместителей в структуре молекулы (рис. 1). Синтез исследуемых соединений был осуществлен на кафедре общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Структура и чистота изучаемых инденопирролов и инденопиридазинов были доказаны на основании данных ИК, ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C спектроскопии [7].

Острую токсичность исследуемых соединений изучали с помощью метода Прозоровского В.Б. [8]. Исследуемые вещества вводили внутривентально в 2 % крахмальной слизи в возрастающих дозах 500, 631, 794 и 1000 мг/кг. На основании полученных данных определяли класс токсичности исследуемых соединений, опираясь на классификацию Сидорова К.К. [9].

Острую воспалительную реакцию вызывали введением 0,1 мл 1 % раствора каррагинена в подоплашвенную область задней лапы крыс. Объем лапы измеряли онкометрически до введения каррагинена (контроль), а затем через 3 и 5 ч после его введения. Исследуемые соединения вводили в дозе 50 мг/кг внутривентально в 2%-ой крахмальной слизи за 30 мин до введения каррагинена. Противовоспалительный эффект оценивали по уменьшению отека лапы [10].

Продукцию активных форм кислорода оценивали в реакции люминолзависимой хемилюминесценции (ЛХЗЛ). Реакцию проводили в 96-луночных планшетках (Greiner, Германия), каждая лунка содержала 10⁵ клеток (перитонеальных лейкоцитов мышей) в 100 мкл раствора Хенкса. В качестве индуктора ЛХЗЛ использовали опсонизированный зимозан в концентрации 150 мкг/мл. В качестве маркера выраженности реакции ЛХЗЛ использовался люминол в концентрации 10⁻⁵М [9]. Регистрацию результатов проводили в течение 1 часа с интервалом в 5 мин с помощью люциметра (TecanTrading AG, Швейцария).

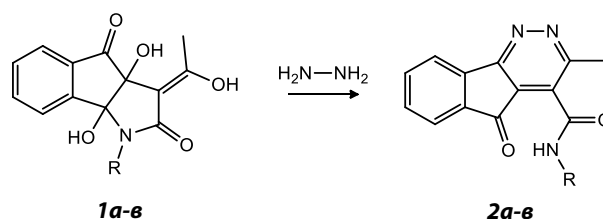


РИС. 1.

Структурные формулы изучаемых соединений
R=2-ClC₆H₄ (1а, 2а), R=H (1б, 2б), R=2-CH₃OC₆H₄ (1в, 2в)

FIG. 1.

Structural formulas of the studied compounds
R=2-ClC₆H₄ (1а, 2а), R=H (1б, 2б), R=2-CH₃OC₆H₄ (1в, 2в)

Анальгетическую активность исследуемых соединений изучали в тесте «корчей» и в тесте «горячая пластина» на мышах [10]. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в 2 % крахмальной слизи. Контрольной группе животных вводили эквивалентный объем 2%-ной крахмальной слизи. «Корчи» вызвали внутривентриальным введением 0,75 % раствора уксусной кислоты (из расчета 0,1 мл на 10 г массы животного) через 30 мин после введения исследуемых соединений. Количество сокращений абдоминальной мускулатуры («корчей») подсчитывали в динамике в течение 20 мин после введения уксусной кислоты для каждого животного. Критерием анальгетической активности исследуемых веществ считали уменьшение количества «корчей» у животных по сравнению с контрольной группой.

В тесте «горячая пластина» животных помещали на нагретую до 52°C металлическую пластину спустя 60 мин после введения исследуемых соединений. Анальгетический эффект оценивали по времени пребывания животного на «горячей пластине» до момента наступления поведенческого ответа на температурное воздействие, который проявлялся в виде облизывания животными задних лапок, потряхивания ими или подсакивания. Время наступления поведенческого ответа измеряли в секундах.

В качестве препарата сравнения использовали субстанцию нимесулида ("Sigma-Aldrich") вводимую в дозе 50 мг/кг внутривентриально в 2 % крахмальной слизи.

Полученные данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При использовании критерия Колмогорова – Смирнова показатель статистической значимости соответствовал $p > 0,05$, что позволило считать нулевую гипотезу подтвержденной, а распределение — близким к нормальному. Далее полученные

данные были обработаны с помощью непарного t -критерия Стьюдента. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате изучения острой токсичности при однократном внутривентриальном введении инденопирролов и их производных инденопиридазинов, исследуемые органические соединения были отнесены к 5 классу «практически нетоксичных соединений» согласно классификации Сидорова К.К. [9].

Все исследуемые соединения, за исключением соединения 1б, уменьшали выраженность воспалительной реакции по сравнению с контрольной группой животных как через 3 ч, так и через 5 ч после введения каррагенина. Соединение 2а проявило сопоставимый с препаратом сравнения эффект (табл. 1).

Течение воспалительной реакции часто сопровождается болью, которая вызвана раздражением ноцицепторов выделяющимся экссудатом и медиаторами воспаления, среди которых можно выделить простагландины, кинины и другие. Это послужило основанием для исследования антиноцицептивного эффекта исследуемых соединений.

Установлено, что исследуемые инденопиридазины (2а-в) и инденопиррол 1а уменьшали количество произвольных сокращений абдоминальной мускулатуры, вызванных внутривентриальным введением уксусной кислоты (табл. 2) Антиноцицептивный эффект, превышающий нимесулид, наблюдался на фоне применения только соединения 2а.

В тесте «горячая пластина», оценивающим влиянии исследуемых соединений на центральные механизмы

ТАБЛИЦА 1

ВЛИЯНИЕ ИНДЕНОПИРРОЛОВ (1А-В) И ИНДЕНОПИРИДАЗИНОВ (2А-В) НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭКССУДАТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ВЫЗВАННОГО ВВЕДЕНИЕМ КАРРАГЕНИНА У КРЫС

TABLE 1

THE EFFECT OF INDENOPYRROLES (1A-B) AND INDENOPYRIDAZINES (2A-B) ON THE SEVERITY OF EXUDATIVE INFLAMMATION INDUCED BY CARRAGEENAN IN RATS

Соединение	Прирост объема стопы, %		Торможение отека стопы, %	
	через 3 ч		через 5 ч	
Контроль (n=8)	42,89 ± 6,83	-	30,96 ± 4,18	-
Нимесулид (n=8)	11,39 ± 2,88*	73,42 ± 6,72	5,77 ± 1,64*	81,36 ± 5,29
1а (n=7)	19,47 ± 2,21*	54,59 ± 5,15	13,68 ± 1,70*	55,79 ± 5,50
1б (n=6)	25,02 ± 3,79	41,67 ± 8,85	15,99 ± 4,04	48,36 ± 13,05
1в (n=7)	24,40 ± 3,44*	43,09 ± 8,02	16,56 ± 3,37*	46,49 ± 10,88
2а (n=7)	15,26 ± 2,37*	64,43 ± 5,54	9,35 ± 2,06*	69,81 ± 6,64
2б (n=7)	20,86 ± 3,53*	51,35 ± 8,23	17,66 ± 3,03*	42,95 ± 9,79
2в (n=7)	16,24 ± 2,49*	62,12 ± 5,83	11,79 ± 2,57*	61,90 ± 8,31

Примечания: результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки (M ± m); * – $p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента к контролю, Н – $p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента к нимесулиду, n – количество животных в группе.

формирования боли, практически все исследуемые соединения инденопирролов и их производные инденопиридазины, за исключением 16, увеличивали длительность пребывания животных на нагретой пластине (табл. 3). Наличие антиноцицептивной активности у исследуемых соединений в тесте «горячая пластина» позволяет предположить о возможном их влиянии на механизмы супраспинальной регуляции боли [10].

Как известно, основными участниками воспалительной реакции являются нейтрофилы, моноциты, макрофаги, которые способны секретировать помимо медиаторов воспаления также и активные радикалы, действие которых может быть направлено не только на элиминацию патогена, но и на поддержание воспалительной реакции. В связи с этим, была проведена оценка влияния исследуемых соединений

на продукцию активных форм кислорода перитонеальными лейкоцитами в реакции ЛЗХЛ.

Как видно из рис. 2 инденопирролы (1а-в) не оказывали влияние на спонтанную продукцию активных кислородных радикалов лейкоцитами в тесте люминолзависимой хемилюминисценции. В стимулированном варианте теста отмечено их разнонаправленное влияние на продукцию кислородных радикалов: соединения 1а и 1б усиливали продукцию активных форм кислорода, в то время как на фоне 1в продукция активных форм кислорода снижалась с 5 по 30 мин наблюдения (рис. 2).

Влияние инденопиридазинов (2а-в) на продукцию активных форм кислорода в реакции ЛЗХЛ имело сходную направленность как в спонтанном, так и в стимулированном вариантах (рис. 3). Спонтанная продукция

ТАБЛИЦА 2

**АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ
ИНДЕНОПИРРОЛОВ (1А-В)
И ИНДЕНОПИРИДАЗИНОВ (2А-В) В ТЕСТЕ
«УКСУСНЫЕ КОРЧИ» У МЫШЕЙ**

TABLE 2

**ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF INDENOPYRROLES
(1A-B) AND INDENOPYRIDAZINES (2A-B) IN THE
VINEGAR WRITHE TEST IN MICE**

Соединение	Количество «корчей»				Общее количество
	Период наблюдений				
	0–5 мин	5–10 мин	10–15 мин	15–20 мин	
Контроль (n=7)	9,28 ± 2,13	18,57 ± 2,21	17,86 ± 2,30	10,71 ± 0,52	56,43 ± 4,73
Нимесулид (n=7)	5,14 ± 1,08	12,43 ± 0,61*	11,57 ± 1,02	8,14 ± 0,70*	37,29 ± 1,87*
1a (n=6)	4,0 ± 1,15	13,33 ± 1,76	11,83 ± 1,64	10,0 ± 1,86	39,17 ± 4,78*
1б (n=7)	8,71 ± 1,59	15,14 ± 0,96	13,14 ± 0,59	7,29 ± 0,47*	44,29 ± 1,96
1в (n=7)	8,14 ± 1,64	18,43 ± 3,55	13,00 ± 2,32	10,0 ± 1,90	49,57 ± 8,55
2a (n=6)	4,67 ± 1,48	11,67 ± 1,47*	5,33 ± 0,92* ^Н	3,33 ± 1,17* ^Н	25,0 ± 3,25* ^Н
2б (n=7)	6,29 ± 1,76	15,14 ± 1,89	12,00 ± 1,29	8,14 ± 1,39	41,57 ± 3,06*
2в (n=7)	8,00 ± 1,93	12,71 ± 1,96	9,57 ± 1,21*	7,71 ± 1,25	38,00 ± 5,17*

Примечания: результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки (M ± m); n – количество животных в группе; * – p < 0,05 по t-критерию Стьюдента к контролю, H – p < 0,05 по t-критерию Стьюдента по сравнению с нимесулидом.

ТАБЛИЦА 3

**АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ
ИНДЕНОПИРРОЛОВ (1А-В)
И ИНДЕНОПИРИДАЗИНОВ (2А-В) У МЫШЕЙ
В ТЕСТЕ «ГОРЯЧАЯ ПЛАСТИНА»**

TABLE 3

**ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF INDENOPYRROLES
(1A-B) AND INDENOPYRIDAZINES (2A-B) IN MICE
IN THE HOT PLATE TEST**

№ п/п	Соединение	Длительность латентного периода, с	p по сравнению с контролем
1	Контроль (n=7)	13,46 ± 0,75	-
2	Нимесулид (n=8)	17,52 ± 1,02	< 0,02
3	1а (n=8)	19,58 ± 1,53	< 0,01
4	1б (n=8)	13,79 ± 1,58	> 0,05
5	1в (n=7)	18,72 ± 1,14	< 0,01
6	2а (n=8)	20,93 ± 2,05	< 0,02
7	2б (n=8)	19,76 ± 1,24	< 0,01
8	2в (n=8)	20,32 ± 2,10	< 0,02

Примечания: результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки (M ± m); H – p < 0,05 по t-критерию Стьюдента к препарату сравнения нимесулиду, n – количество животных в группе.

активных форм кислорода лейкоцитами на фоне введения 2а, 2б была снижена по сравнению с контролем с 10 по 20 мин, а на 35 мин регистрации снижение продукции активных радикалов отмечено на фоне соединений 2а-в (рис. 3А). В стимулированном варианте теста продукция активных радикалов на фоне соединений 2а-в была снижена в первые 10 мин, а затем не отличалась от контрольных значений (рис. 3Б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие каррагенинового отека лапы крыс в оцениваемые промежутки времени (3 и 5 ч после введения флоггена) связано с активной инфильтрацией очага воспаления лейкоцитами, прежде всего, нейтрофилами и макрофагами, которые секретируют провоспалительные цитокины, а также с выбросом медиаторов воспаления. Миграционную и секреторную активность макрофагов способен непосредственно активировать и сам каррагенин через Toll-подобные рецепторы (TLR-4). В результате стимуляции

секреторной активности макрофагов повышается синтез медиаторов, прежде всего, простагландинов, лейкотриенов и провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α), которые способствуют развитию и поддержанию воспалительной реакции [11]. Таким образом, по результатам нашего исследования можно предположить, что противовоспалительная активность исследуемых соединений обусловлена угнетением миграционной активности лейкоцитов и синтеза ими провоспалительных цитокинов и медиаторов, а также с влиянием на TLR4.

Непроизвольные сокращения абдоминальной мускулатуры в тесте «уксусные корчи» вызваны стимуляцией ноцицепторов серозных оболочек введением уксусной кислоты, а также выделением в ранней фазе первичной гипералгезии таких биологически активных веществ, как брадикинины, простагландины и лейкотриены. Как известно, простагландины и лейкотриены являются продуктами метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути. Возможность угнетения соединениями, содержащими в структуре цикл пиррола, экспрессии

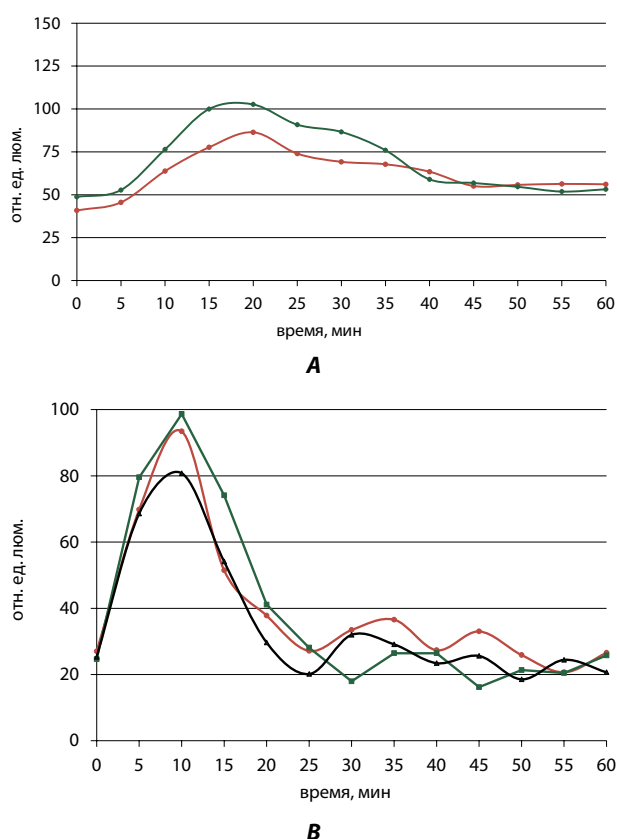


РИС. 2.

Влияние инденопирролов на спонтанную (А, В) и стимулированную (Б, Г) продукцию активных форм кислорода лейкоцитами мышей

• – контроль, ▲ – соединение 1а, ◆ – соединение 1б, ■ – соединение 1в;

* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, количество животных в каждой группе $n=9$.

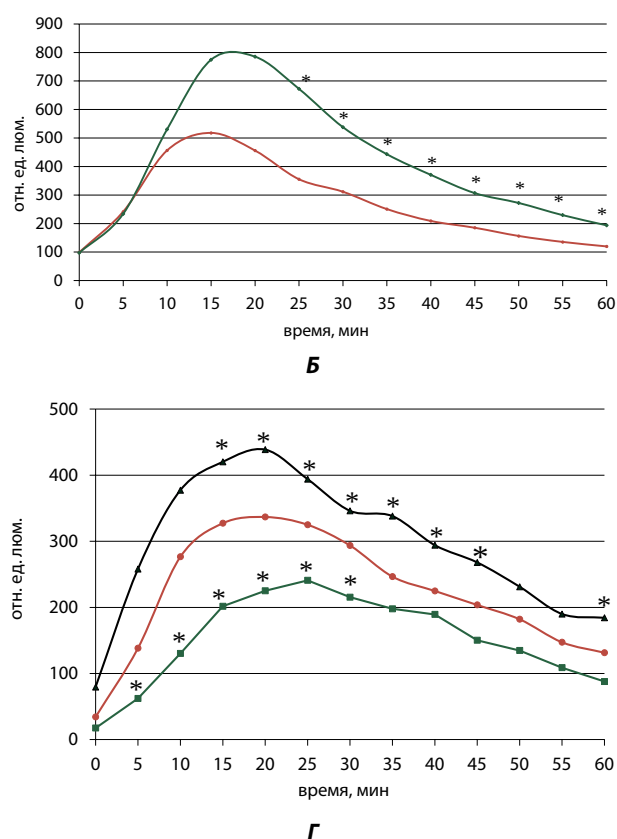


FIG. 2.

The effect of indenopyrroles on spontaneous (A, B) and stimulated (Б, Г) production of reactive oxygen species by mouse leukocytes

• – control, ▲ – compound 1a, ◆ – compound 1b, ■ – compound 1v;

* – $p < 0.05$ compared to control, number of animals in each group $n=9$.

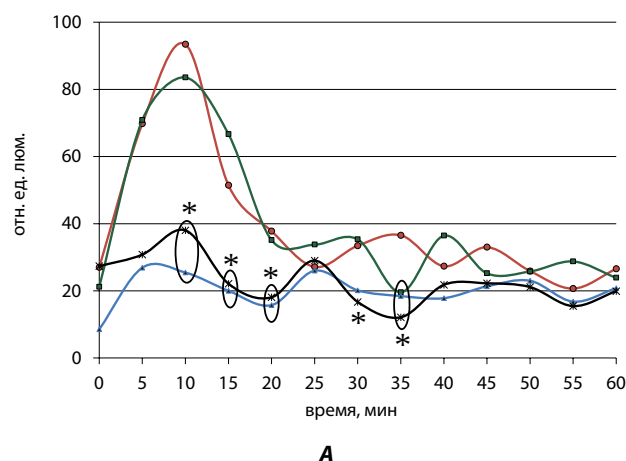


РИС. 3.

Влияние инденопиридазинов (2а-в) на спонтанную (А) и стимулированную (Б) продукцию активных форм кислорода лейкоцитами мышей

• – контроль, × – соединение 2а, ▲ – соединение 2б, ■ – соединение 2в, * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, количество животных в каждой группе $n=9$.

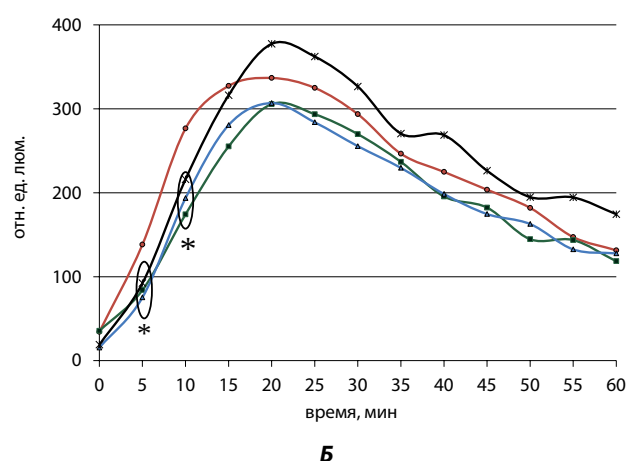


FIG. 3.

The effect of indenopyridazines (2a-в) on spontaneous (A) and stimulated (B) production of reactive oxygen species by mouse leukocytes

• – control, × – compound 2a, ▲ – compound 2b, ■ – compound 2в, * – $p < 0.05$ compared to control, number of animals in each group $n=9$.

и активности ЦОГ-2 при воспалении была показана в ранее проводимых исследованиях [12]. Это дает основание предполагать, что исследуемые нами соединения, вероятно, могут оказывать ингибирующее влияние и на экспрессию и/или активность фермента ЦОГ-2, и, следовательно, уменьшать синтез простагландина E2, являющегося основным сенситизатором ноцицепторов.

Результаты исследования продукции активных радикалов лейкоцитами в тесте люминолзависимой хемилюминисценции позволяют заключить, что механизм противовоспалительного действия инденопиридазинов может быть обусловлен их ингибирующим влиянием на продукцию активных радикалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии противовоспалительной и антиноцицептивной активности у отдельных производных инденопирролов и инденопиридазинов на фоне их низкой токсичности.

Не уступая в проявлении противовоспалительного действия в тесте каррагениновый отёк лапы крысы препарату сравнения нимесулиду, исследуемые инденопиридазины уменьшали продукцию активных радикалов в тесте ЛЗХЛ более, чем на 40 % ($p < 0,01$) по сравнению с контролем, а эффект соединения 2а в тесте «уксусные корчи» превосходил препарат сравнения на 32,96 % ($p < 0,05$).

Полученные результаты исследования позволяют рассматривать соединения ряда инденопирролов, а также их производные инденопиридазины в качестве перспективных в плане поиска среди них потенциальных противовоспалительных средств с антиноцицептивной активностью.

Финансирование

Исследования проведены в рамках государственного задания, номер государственной регистрации темы № 124020500027-7.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gusev E, Zhuravleva Y. Inflammation: a new look at an old problem. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(9): 4596. doi: 10.3390/ijms23094596
- Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Аничков Д.А. Нестероидные противовоспалительные препараты – современные аспекты их применения. *Клиницист*. 2020; 1-2: 91-99. [Shostak NA, Klimenko AA, Demidova NA, Anichkov DA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: current aspects of their use. *Klinicist*. 2020; 1-2: 91-99. (In Russ.)]. doi: 10.17650 / 1818-8338-2020-14-1-2-91-99
- Pofi R, Caratti G, Ray DW, Tomlinson JW. Treating the Side Effects of Exogenous Glucocorticoids; Can We Separate the Good from the Bad? *Endocr Rev*. 2023; 44(6): 975-1011. doi: 10.1210/endrev/bnad016
- Li Petri G, Spanò V, Spatola R, Holl R, Raimondi MV, Barraja P, et al. Bioactive pyrrole-based compounds with target selectivity. *Eur J Med Chem*. 2020; 208: 112783. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112783
- Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. Страсбург, (1986). [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used

for Experimental and other Scientific Purposes. Strasbourg, (1986). (In Russ.).

6. Рекомендация Коллегии ЕЭК № 33. «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». 2023. [Recommendation of the EEC Board No. 33. «On the Guidelines for Working with Laboratory (Experimental) Animals in Preclinical (Non-Clinical) Studies». (2023). (In Russ.).]

7. Gein VL, Nosova NV, Yankin AN, Bazhina AY, Dmitriev MV. An eco-friendly stereoselective synthesis of novel derivatives of indeno[1,2-b]Pyrrole and Indeno[1,2-c]pyridazine. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2019; 41(3): 540-552. doi: 10.1080/10406638.2019.1602061

8. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2007; 7(3-4): 2090–2120. [Prozorovskii VB. Statistic processing of data of pharmacological investigations. *Psychofarmacol. Biol. Narkol*. 2007; 7(3-4). 2090–2120. (In Russ.).]

9. Березовская И.В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологиче-

ских исследованиях. *Токсикологический вестник*. 2010; 5(104): 17–22. [Berezovskaya IV. Prognosis of drug safety in preclinical toxicological studies. *The Toxicological bulletin*. 2010; 5(104): 17–22. (In Russ.).]

10. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. [Mironov AN. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. М.: Fingerboard and K; 2012. (In Russ.).]

11. Cicinskas E, Begun MA, Vikhareva VV, Karetin YA, Kalitnik AA. Immunological effects of Chondrus armatus carrageenans and their low molecular weight degradation products. *J Biomed Mater Res A*. 2021; 109(7): 1136-1146. doi: 10.1002/jbm.a.37106.

12. Xu XT, Mou XQ, Xi QM, Liu WT, Liu WF, Sheng ZJ, et al. Anti-inflammatory activity effect of 2-substituted-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]pyrrole on TPA-induced skin inflammation in mice. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016; 26(21): 5334-5339. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.09.034

Сведения об авторах

Гейн Оксана Николаевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России; e-mail: heinon77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1327-6685>

Носова Наталья Владимировна – кандидат химических наук, доцент кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России; e-mail: natalia.v.nosova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

Чижова Екатерина Геннадьевна – инженер лаборатории биохимии развития микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук; e-mail: dama_74.ru@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1977-6609>

Гейн Владимир Сергеевич – лаборант лаборатории органического синтеза ФГАОУ ВО Пермский государственный национальный исследовательский университет, e-mail: vovagein@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7807-9686>

Гейн Владимир Леонидович – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и органической химии ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России; e-mail: geinvl48@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Information about the authors

Oksana N. Gein – Cand. Sc. (Biol.), associate professor of the Department of Pharmacology of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: heinon77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1327-6685>

Natalya V. Nosova – Cand. Sc. (Chem.), associate professor of the Department of General and Organic Chemistry of the Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: natalia.v.nosova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

Ekaterina G. Chizhova – engineer at the Laboratory of biochemistry of microorganism development at the Institute of Ecology and Genetics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: dama_74.ru@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1977-6609>

Vladimir S. Hein – laboratory assistant at the Organic synthesis laboratory of Perm State National Research University; e-mail: vovagein@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7807-9686>

Vladimir L. Gein – Dr. Sc. (Chem.), professor, head of the Department of General and Organic Chemistry, Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: geinvl48@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

ХИРУРГИЯ SURGERY

ДВУХЭТАПНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОЙ СО СГИБАТЕЛЬНО-РАЗГИБАТЕЛЬНОЙ КОНТРАКТУРОЙ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА С ПРИМЕНЕНИЕМ ГИДРАВЛИЧЕСКОЙ МОБИЛИЗАЦИИ

**Солдатов Ю.П.,
Al Sameay A.N.,
Гордеев А.В.**

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр
травматологии и ортопедии им. акад.
Г.А. Илизарова» Минздрава России
(640021, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Солдатов Юрий Петрович
e-mail: soldatov-up@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Для лечения больных со стойкими контрактурами локтевого сустава со значительными функциональными нарушениями предложено множество хирургических методик. Однако не всегда результаты лечения устраивают хирургов и пациентов в связи с травматичностью операции и рецидивом контрактуры.

Цель. Продемонстрировать возможность применения гидравлической мобилизации на этапе устранения мягкотканного компонента контрактуры для улучшения функции локтевого сустава.

Методы. На первом этапе оперативного лечения для увеличения угла разгибания произведены гидравлическая мобилизация локтевого сустава и коллатеральных связок с применением физиологического раствора с целью дилатации полости сустава, растяжения его капсулы, освобождения связок от возможных рубцов. Также была выполнена туннелизация проксимального метадиафиза локтевой кости и дистального метадиафиза плечевой для улучшения кровообращения в кости и снижения внутрикостного давления. На втором этапе лечения (через 6 месяцев после первого этапа) произведены артротомия левого локтевого сустава, остеотомия неправильно сросшегося фрагмента головчатого возвышения плечевой кости, его резекция, гипсовая иммобилизация левой верхней конечности.

Результаты. После первого этапа лечения угол разгибания увеличен до полного. После второго этапа — сгибательная функция локтевого сустава улучшена. Повысилось качество жизни пациента, обслуживает рукой себя полностью. Болевой синдром не выражен.

Заключение. В данном случае представленная тактика лечения является оправданной и оптимальной, так как соблюдаются принципы бережного отношения к тканям во время операции, раннего начала активных движений, отказ от редрессирующих пассивных манипуляций, вызывающих боль и микротравмы локтевого сустава, ускоряющих созревание мезенхимальной ткани. При гидравлической мобилизации не требуется дополнительных оперативных доступов, специального оборудования, практически не травмируются окружающие ткани, сокращается время операции, исключаются риски открытых оперативных методик.

Ключевые слова: локтевой сустав, контрактура, гидравлическая мобилизация, остеотомия, результаты

Статья поступила: 27.11.2025
Статья принята: 30.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Солдатов Ю.П., Al Sameay A.N., Гордеев А.В. Двухэтапное хирургическое лечение больной со сгибательно-разгибательной контрактурой локтевого сустава с применением гидравлической мобилизации. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 146-153. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.18

TWO-STAGE SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT WITH FLEXION-EXTENSION CONTRACTURE OF THE ELBOW JOINT USING HYDRAULIC MOBILIZATION

**Soldatov Yu.P.,
Al Sameay A.N.,
Gordeev A.V.**

National Medical Research Centre
for Traumatology and Orthopedics
named after Academician G.A. Ilizarov
of the Ministry of Health of the Russian
Federation (Str. M. Ulyanova, 6, Kurgan
640021, Russian Federation)

Corresponding author:
Yuri P. Soldatov
e-mail: soldatov-up@mail.ru

ABSTRACT

Background. Numerous surgical techniques have been proposed for the treatment of patients with persistent elbow contractures that cause significant functional impairment. However, the treatment results are not always satisfactory for surgeons and patients due to the invasive nature of the procedure and the risk of contracture recurrence.

Aim. To demonstrate the feasibility of using hydraulic mobilization for the management of the soft tissue component of contracture to improve elbow function.

Methods. During the first stage of surgical treatment, hydraulic mobilization of the elbow joint and collateral ligaments was performed to increase the angle of extension. Saline solution was used to dilate the joint cavity, stretch the capsule, and release any scarring from the ligaments. Tunneling of the proximal metadiaphysis of the ulna and distal metadiaphysis of the humerus was also performed to improve blood flow to the bone and reduce intraosseous pressure. At the second stage of treatment (6 months after the first stage of surgery), arthrotomy of the left elbow joint, osteotomy of the mal-united fragment of the humeral capitellum, its resection, and plaster immobilization of the left upper limb were performed.

Results. After the first stage of treatment, the elbow extension angle was increased to full extension. After the second stage, elbow flexion function improved. The patient's quality of life improved, and they are now able to use their arm fully. No significant pain was reported.

Conclusions. In this case, the presented treatment strategy is justified and optimal, as it adheres to the principles of gentle tissue handling during surgery, early initiation of active motion, and avoidance of passive redressing manipulations that cause pain and microtrauma to the elbow joint and accelerate mesenchymal tissue maturation. Hydraulic mobilization requires no additional surgical approaches or special equipment, causes virtually no trauma to surrounding tissues, reduces surgical time, and eliminates the risks of open surgical techniques.

Keywords: elbow joint, contracture, hydraulic mobilization, osteotomy, results

Received: 27.11.2025
Accepted: 30.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Soldatov Yu.P., Al Sameay A.N., Gordeev A.V. Two-stage surgical treatment of a patient with flexion-extension contracture of the elbow joint using hydraulic mobilization. *Acta biomechanica scientifica*. 2026; 11(3): 146-153. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.18

ОБОСНОВАНИЕ

В научной литературе имеется информация, что после травм локтевого сустава 30–60 % пострадавшим показаны различные функционально-восстановительные операции по поводу стойких контрактур и различных деформаций [1, 2].

Лечение пациентов с внесуставными (термин по V.F. Morrey, 2000 [3]) контрактурами локтевого сустава (без костных препятствий движениям суставных поверхностей) нередко оказывается затруднительным. Так, по данным аналитического обзора тематической литературы [1], около половины пациентов отмечают значительное уменьшение объема движений в оперированном локтевом суставе.

Для устранения тяжелых контрактур локтевого сустава с выраженными функциональными отклонениями предложено множество оперативных вмешательств: реддрессация под анестезией; артроскопический дебридмент; артротомия с капсулотомией и другие [1, 3]. Известно применение шарнирного аппарата внешней фиксации при открытом артролизе. Но данная методика может привести только к кратковременному увеличению амплитуды сгибания-разгибания [4]. В случаях, когда после хирургических вмешательств дефицит амплитуды движений сохраняется, производят мини латеральные и мини медиальные боковые разрезы [5]. Однако не всегда результаты лечения устраивают хирургов и пациентов в связи с травматичностью операции и рецидивом контрактуры.

ЦЕЛЬ

Продemonстрировать возможность применения гидравлической мобилизации на этапе устранения мягкотканного компонента контрактуры для улучшения функции локтевого сустава.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Согласно цели, в работе демонстрируется случай применения малоинвазивного хирургического лечения у больной со сгибательно-разгибательной контрактурой локтевого сустава с применением гидравлической мобилизации для устранения мягкотканного компонента контрактуры на первом этапе лечения и резекции неправильно сросшегося фрагмента головчатого возвышения плечевой кости на втором этапе. В связи с наличием остеоартрита пациентке дополнительно выполнена туннелизация проксимального метадиафиза локтевой и дистального плечевой костей. Ее применение основано на изучении динамики кровоснабжения тканей и внутрикостного давления и отражено в работах ряда исследователей [6]. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию данных в научных целях.

Пациентка трудоспособного возраста с посттравматической комбинированной сгибательно-разгибательной контрактурой левого локтевого сустава (45 лет, рабочая рука — левая) госпитализирована для оперативного лечения. Самообслуживание затруднено, трудовая деятельность ограничена в связи с нарушением функции руки (дефицит амплитуды движений 100°, что соответствует тяжелой контрактуре). Отмечаются боли в левом локтевом суставе при резких движениях руки. Травму получила один год назад: в результате падения произошел перелом головчатого возвышения плечевой кости. Лечение перелома производилось консервативное — фиксация левой верхней конечности гипсовой повязкой.

При поступлении: в локтевом суставе флексия — 100°, экстензия — 140° (функция руки оценивалась по величине угла сгибания (величину угла сгибания определяли от 0°, за физиологическую норму принимали угол 40°) и величине угла разгибания (развернутый угол, максимальное разгибание соответствовало 180°). Рентгенографию выполнили в следующих проекциях: переднезадней с максимально возможным разгибанием, боковой — с максимально возможным сгибанием и разгибанием. Были выявлены признаки остеоартрита, неправильно сросшийся перелом головчатого возвышения мыщелка плечевой кости со смещением отломка кпереди, изменение его плотности в связи с давностью заболевания, костный конфликт при сгибании предплечья. Центрация суставных поверхностей сохранена. Ямка локтевого отростка без деформаций (рис. 1). Констатировано, что нарушение разгибательной функции локтевого сустава обусловлено десмогенной контрактурой за счет ремоделирования капсулы сустава и, возможно, боковых связок.

На первом этапе оперативного лечения для увеличения угла разгибания произведены гидравлическая мобилизация левого локтевого сустава и коллатеральных связок с целью делатации полости сустава, растяжения его капсулы, освобождения связок от возможных рубцов. Для лечения остеоартрита дополнительно была выполнена туннелизация проксимального метадиафиза локтевой кости и дистального метадиафиза плечевой. Затем на левую верхнюю конечность была наложена передняя гипсовая лангета в положении максимального разгибания.

Операция заключалась в поэтапном введении в венотростеральный (плечелучевой сустав) и дорсальный (область ямки локтевого отростка) отделы локтевого сустава пункционных игл. Через них полость сустава наполняли под давлением шприца физиологическим раствором (до тугого наполнения, в данном случае — 20 мл). Затем руку сгибали и разгибали с умеренным напряжением в количестве 15 раз. Полость сустава промывали 100 мл физиологического раствора.

Туннелизацию осуществляли формированием сквозных отверстий в плечевой и локтевой костях в горизонтальной плоскости (по 4 верных канала). Применяли спицу для чрескостного остеосинтеза с заточкой диаметром 1,5 мм.

В стационаре (10 дней) и амбулаторно (30 дней) пациентка два раза в день занималась гимнастикой локтевого сустава на сгибание и разгибание активно и пассивно. Во время сна и после разработки сустава руку фиксировала передней гипсовой лангетой с максимальным разгибанием.

Полное разгибание в локтевом суставе достигнуто через 7 дней после операции (рис. 2).

Второй этап операции выполнен через 6 месяцев после гидравлической мобилизации. На КТ левого

локтевого сустава (рис. 3) определялся неправильно сросшийся внутрисуставной перелом головчатого возвышения мыщелка плечевой кости со смещением костного фрагмента кпереди и проксимально в виде «козырька».

Выполнены передненаружная артротомия левого локтевого сустава, остеотомия неправильно сросшегося фрагмента головчатого возвышения плечевой кости, его резекция, временная гипсовая иммобилизация левой верхней конечности лангетой.

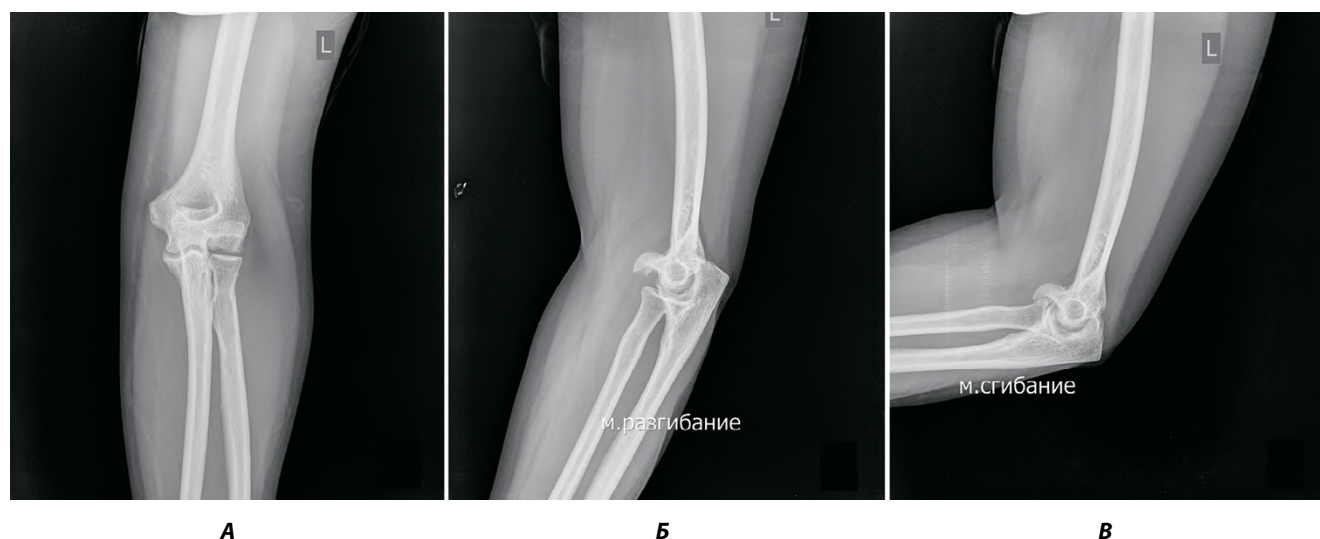


РИС. 1.

Фото с рентгенограмм левого локтевого сустава пациентки З., 45 лет, до операции: а – переднезадняя проекция; б – боковая проекция с максимально возможной экстензией; в – боковая проекция с максимально возможной флексией

FIG. 1.

Preoperative radiographs of the left elbow joint in a 45-year-old female patient Z. with flexion-extension contracture before treatment: a – anteroposterior projection; б – lateral projection in maximum extension; в – lateral projection in maximum flexion



РИС. 2.

Фото с рентгенограмм левого локтевого сустава пациентки З., 45 лет, через 7 дней после первой операции: а – переднезадняя проекция; б – боковая проекция с максимально возможной экстензией; в – боковая проекция с максимально возможной флексией

FIG. 2.

Postoperative radiographs of the left elbow joint in a 45-year-old female patient Z. with flexion-extension contracture, obtained 7 days after the first stage of surgery: а – anteroposterior projection; б – lateral projection in maximum extension; в – lateral projection in maximum flexion



РИС. 3.

Фрагменты 3D-реконструкции КТ левого локтевого сустава пациентки З., 45 лет, со сгибательно-разгибательной контрактурой перед вторым этапом оперативного лечения: а – вентральная визуализация; б – дорсальная визуализация; в – заднемедиальная визуализация; г – медиальная визуализация; д – латеральная визуализация

FIG. 3.

3D CT reconstruction images of the left elbow joint in a 45-year-old female patient Z. with flexion-extension contracture, obtained before the second stage of surgical treatment: a – ventral view; б – dorsal view; в – posterolateral view; г – medial view; д – lateral view

Из разреза кожи длиной 6 см по передненаружной поверхности нижней трети плеча выполнена артротомия локтевого сустава, послойно тупо и остро достигнут мыщелок плечевой кости, с помощью распатора выделен его блок, остеотомом произведена остеотомия неправильно сросшегося фрагмента головчатого возвышения и его резекция. Угол сгибания в локтевом суставе увеличен до 55°, разгибание при этом соответствовало 180°. Полость раны обработана раствором бетадина. Рана ушита, наложены повязки. Гемостаз производили в процессе операции электрокоагулятором.

В течение недели пациентка занималась гимнастикой локтевого сустава в стационаре. Для профилактики образования гетеротопической оссификации в послеоперационном периоде больной назначены Мидокалм® перорально 50 мг 3 раза в день 15 дней, индометацин перорально в возрастающей суточной дозе, затем в убывающей: 25 мг (первые 3 дня за один прием), 50 мг (следующие 3 дня за два приема), 75 мг (следующие 3 дня за три приема), после этого по 3 дня со снижением дозировки; СВЧ-терапия (электромагнитные волны терагерцового диапазона на частоте 150 ГГц).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результат лечения оценен как положительный. Угол сгибания соответствовал 70° (рис. 4). Разгибание в локтевом суставе полное.

В ближайшие и отдаленные (через один год после второй операции) сроки после лечения качество жизни больной значительно улучшилось, самообслуживание восстановлено, интенсивность боли резко

уменьшилась (с 7 баллов до 1 балла по шкале ВАШ), дефицит сгибательно-разгибательных движений снижен в два раза (рис. 5).



РИС. 4.

Рентгенограмма левого локтевого сустава с максимальным сгибанием предплечья пациентки З., 45 лет, со сгибательно-разгибательной контрактурой после второго этапа оперативного лечения (7 дней после операции)

FIG. 4.

Postoperative radiograph of the left elbow joint showing maximum flexion in a 45-year-old female patient Z. with flexion-extension contracture, taken 7 days following the second stage of surgical treatment

ОБСУЖДЕНИЕ

Для улучшения кровообращения в тканях локтевого сустава и снижения внутрикостного давления для пациентки дополнительно применена субхондральная туннелизация метадиафизов плечевой и локтевой костей. Положительный эффект туннелизации костей, образующих локтевой сустав, ранее был доказан клинически [7].

Из основополагающих работ B.F. Morrey известно, что ограничение разгибания на 30° и более существенно влияет на функцию верхней конечности, а пациенты, занимающиеся гимнастикой, спортом с метанием, ещё хуже воспринимают любой дефицит разгибания. В нашем наблюдении пациентка предъявляла жалобы на выраженные функциональные ограничения при выполнении повседневных действий, которые были обусловлены ограничением разгибания на 40° и сгибания на 60°. Добиться успеха в лечении позволило применение на первом этапе малоинвазивной методики гидравлической мобилизации, которая применяется при десмогенных контрактурах. В данном случае выбранная тактика явилась оправданной и оптимальной, так как были соблюдены принципы щадящего обращения с тканями во время операции, ранних функциональных нагрузок, исключения артрореддрессаций, приводящих к возникновению боли и микротравмам тканей сустава [2], что является профилактикой образования артрофиброза, рецидива контрактуры и усугубления остеоартрита.

В отличие от артроскопии [8, 9], при гидравлической мобилизации не требовалось дополнительных оперативных доступов, специального оборудования, практически не травмируются окружающие ткани, сокращается время операции, исключаются риски открытых оперативных методик.

Результат лечения после первого этапа (гидравлической мобилизации) был стойким. Тогда как по данным некоторых авторов, несмотря на проведение комплексной реабилитации в послеоперационном периоде, достигнутый объем движений с течением времени может уменьшиться до 25 % [10]. Литературы о реабилитации локтевого сустава после операции недостаточно и в большинстве клинических исследований протоколы реабилитации освещены не полно [11].

Второй этап оперативного лечения с артротомией выполнен через 6 месяцев после первой операции, тем самым был соблюден принцип «холодного периода» и достаточности послеоперационной реабилитации [12]. Также существует мнение о том, что перед реконструктивным оперативным вмешательством необходимо в течение как минимум 6 месяцев применять только консервативные методы лечения для профилактики гетеротопической оссификации [13].

Резекция неправильно сросшегося фрагмента головчатого возвышения плечевой кости обосновывается внутрисуставной его локализацией, наличием изменений структуры и формы костного фрагмента головчатого возвышения плечевой кости из-за давности



РИС. 5.

Диаграмма результативности лечения: 1 – неудовлетворенность качеством жизни; 2 – низкое самообслуживание; 3 – выраженность боли; 4 – дефицит амплитуды движений (10 баллов – дефицит амплитуды движений 140°, 0 баллов – дефицит отсутствует)

FIG. 5.

Treatment outcome diagram showing quality of life, self-care ability, pain severity (VAS), and range of motion deficit before and after treatment: 1 – quality of life impairment; 2 – limited self-care ability; 3 – pain severity (VAS); 4 – range of motion deficit (10 points – 140° deficit, 0 points – no deficit)

заболевания, контрактуры локтевого сустава и целесообразностью применения минимального операционного доступа. Гистоморфологические исследования ученых [14] показали, что в сроки от двух и более месяцев после перелома головчатого возвышения мыщелка плечевой кости гиалиновый хрящ суставной поверхности находится в состоянии дистрофии и частично некролиза, губчатая кость дистального отломка имеет выраженные признаки аваскулярного некроза, поэтому результаты остеосинтеза в эти сроки могут быть неудачными.

В послеоперационном периоде также проводили профилактические мероприятия по гетеротопической оссификации — разработка сустава с постепенно возрастающей нагрузкой, назначение физиопроцедур (магнитотерапия, электромагнитные волны терагерцового диапазона, лазеро- и фотонотерапия) и препаратов для улучшения микроциркуляции крови в костной ткани. Однако работы по изучению гетеротопической оссификации продолжаются, необходим контроль за этим осложнением в процессе лечения пациентов [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что возможно не всегда показано выполнение сложных реконструктивных методик восстановления функции локтевого сустава. Разработка малотравматичных, патогенетически оправданных способов хирургического лечения является перспективным направлением, необходимо дальнейшее изучение их эффективности

и усовершенствование. Для уточнения вопроса о целесообразности применения данной методики при десоменных и комбинированных контрактурах необходимо увеличение объема выборок и проведение расширенного статистического анализа.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петленко И.С., Шубняков И.И., Федюнина С.Ю., Алиев А.Г., Билык С.С., Рябинин М.В. Современное состояние проблемы лечения пациентов с контрактурами локтевого сустава, обусловленными оссификацией. *Гений ортопедии*. 2024; 30(2): 273–281. [Petlenko IS, Shubnyakov II, Fedyunina SYu, Aliyev AG, Bilyk SS, Ryabinin MV. Current state of the treatment problem in the patients with elbow joint contractures due to ossification. *Genij Ortopedii*. 2024; 30(2): 273–281. (In Russ.)]. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-2-273-281
2. Калантырская В.А. Ключевский В.В. Перова В.А. Пискун М.С. Предупреждение контрактур при лечении повреждений локтевого сустава. *Политравма*. 2015; (2): 50–58. [Kalantyrskaya VA, Klyuchevskiy VV, Perova VA, Piskun MS. Prevention of contractures in treatment of injuries to elbow joint. *Polytrauma*. 2015; (2): 50–58. (In Russ.)].
3. Morrey BF. Surgical treatment of extraarticular elbow contracture. *Clin Orthop*. 2000; (370): 57–64. doi: 10.1097/00003086-200001000-00007
4. Yang Ch, Dong J, Liu F, Zhao X, Xu J, Yu Zh, et al. Comparative study of open elbow arthrolysis with and without hinge external fixation for the treatment of post-traumatic elbow stiffness. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024; 25(1): 1016. doi: 10.1186/s12891-024-08167-6
5. Ma H, Zhong Z, Zhang Z, Wang Y, Zhu Z, Qiu Y, Li F. Binocular loupe assisted mini-lateral and medial incisions in lateral position for release of elbow stiffness. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2024; 38(2): 140–144. doi: 10.7507/1002-1892.202311017
6. Барановский А.А., Балгле́й А.Г., Ткаченко А.Н., Мансуров Д.Ш., Хромов А.А. Возможности туннелизации в лечении остеоартрита коленного сустава. *Гений ортопедии*. 2023; 29(2): 204–210. [Baranovskii AA, Balgley AG, Tkachenko AN, Mansurov DSh, Khromov AA. The possibilities of drilled tunneling in the treatment of knee joint osteoarthritis. *Genij Ortopedii*. 2023; 29(2): 204–210. (In Russ.)]. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-2-204-210
7. Столбиков С.А., Солдатов Ю.П. Гидравлическая мобилизация локтевого сустава и субхондральная туннелизация метадиафизов его костей как альтернативный малоинвазивный метод лечения остеоартритов. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 6. [Stolbikov SA, Soldatov YP. Hydraulic mobilization of the elbow and subchondral tunneling of its bone metadiaphyses as an alternative minimally invasive method of osteoarthritis treatment. *Modern problems of science and education*. 2018; 6. (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28382> [date of access: 14.11.2025].
8. Adams JE, King GJ, Steinmann SP, Cohen MS. Elbow arthroscopy: indications, techniques, outcomes, and complications. *Instr Course Lect*. 2015; 64: 215–224.
9. Stetson WB, Vogeli K, Chung B, Hung NJ, Stevanovic M, Morgan S. Avoiding Neurological Complications of Elbow Arthroscopy. *Arthrosc Tech*. 2018; 7(7): e717–e724. doi: 10.1016/j.eats.2018.03.010
10. Papadopoulos D, Papatheodorou LK, Soterianos DG. Elbow contracture release. *Ann Joint* 2021; 6: 7. doi: 10.21037/aoj-19-180
11. Verstuyft L, Caekebeke P, van Riet R. Postoperative rehabilitation in elbow surgery. *J Clin Orthop Trauma*. 2021; 20: 101479. doi: 10.1016/j.jcot.2021.101479
12. Mansur H, Bisol R, Maranhão DA. Heterotopic Ossification Following Pediatric Elbow Dislocation: A Case Report. *Rev Bras Ortop*. 2021; 59(Suppl. 2): e184–e187. doi: 10.1055/s-0041-1739403
13. Yu S, Chen M, Fan C. Team approach: elbow contracture due to heterotopic ossification. *JBJS reviews*. 2017; 5(1): 01874474-201701000-00004. doi: 10.2106/JBJS.RVW.16.00008
14. Кленин А.А., Королев С.Б., Носов О.Б., Вешуткин В.Д. Клинико-морфологическая оценка стабильного остеосинтеза переломов головчатого возвышения плечевой кости и их последствий у взрослых. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 1-1: [Klenin AA, Korolev SB, Nosov OB, Veshutkin VD. Clinico-morphologic evaluation of stable osteosynthesis of capitellum humeri fractures and their consequences in adults. *Modern problems of science and education*. 2015; 1-1. (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17739> [date of access: 14.11.2025]
15. Siegel P, Smith S, Stark E, Burns C, Dionne TP. A scoping review on active vs. passive range of motion approaches to treat heterotopic ossification at the elbow. *Front Rehabil Sci*. 2024; 5: 1327417. doi: 10.3389/fresc.2024.1327417

Сведения об авторах

Солдатов Юрий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научной лаборатории клиники реконструктивно-восстановительной хирургии крупных суставов, врач травматолог-ортопед, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России; e-mail: soldatov-up@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2499-3257>

Abdulrab N. Al Sameay — врач травматолог-ортопед, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России; e-mail: camiiabdolrab@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-4457-5109>

Гордеев Александр Викторович — врач травматолог-ортопед, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России; e-mail: gordey1473@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-1870-1461>

Information about the authors

Yuri P. Soldatov — Dr. Sc. (Med.), professor, leading researcher at the Research Laboratory of the Clinic for reconstructive surgery of large joints, traumatologist-orthopedist, National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: soldatov-up@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2499-3257>

Abdulrab N. Al Sameay – traumatologist-orthopedist, postgraduate student, National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: camiiabdolrab@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-4457-5109>

Alexander V. Gordeev – traumatologist-orthopedist, postgraduate student, National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: gordey1473@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-1870-1461>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ МОДИФИКАЦИЮ БЕЛКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Осиков М.В.^{1,2},
Шеломенцев А.В.^{1,3},
Шишкова Ю.С.¹,
Федосов А.А.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский
университет» (454141, Челябинская
область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64,
Россия)

² ГБУЗ «Челябинская областная
клиническая больница» (454048,
г. Челябинск, ул. Воровского, 70, Россия)

³ ГБУЗ «Челябинский областной
клинический терапевтический
госпиталь для ветеранов войн»
(454048, г. Челябинск, ул. Медгородок, 8,
Россия)

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов им. Патриса Лумумбы»
(117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Шеломенцев Алексей
Викторович**
e-mail: avschelomenzew18@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Ишемический инсульт (ИИ) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения в мире. В связи с ограничениями перорального и парентерального пути введения нейропротекторов у постинсультных пациентов, применение ректальных суппозиториев с мелатонином (МТ) представляет собой перспективное направление нейропротективной терапии.

Цель. Оценить воздействие ректальных суппозиториев, содержащих МТ, на динамику изменений неврологического статуса и продуктов окислительной модификации белков при экспериментальной острой церебральной ишемии (ЭОЦИ).

Материалы и методы. Крыс-самцов линии Wistar (30 особей) разделили на 3 группы: I – ложнооперированные животные; II – ЭОЦИ по методу Chen S.T. et al.; III – животные с ЭОЦИ, получавшие ректальные суппозитории массой 100 мг, содержащие 2,5 мг МТ. Неврологический статус изучали на 3-и и 7-е сутки по шкале Гарсиа Дж.Н., тесту с постановкой лапки, Bederson test; в очаге церебральной ишемии (ОЦИ) оценивали содержание продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) (ранних и поздних).

Результаты. У крыс с ЭОЦИ на соответствующие сутки развивался неврологический дефицит (уменьшение баллов по Гарсиа Дж.Н. и тесту с постановкой лапки, рост — по Bederson test) и повышение содержания продуктов ОМБ в ОЦИ. Введение суппозиториев с МТ способствовало регрессу указанных нарушений: к 7 суткам фиксировалось улучшение показателей всех неврологических тестов и снижение продуктов ОМБ в ОЦИ.

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между показателями по шкале Гарсиа Дж.Н., тесту с постановкой лапки, Bederson test и продуктами ОМБ в ОЦИ.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что нейропротективное действие МТ в составе ректальных суппозиториев при ЭОИГМ реализуется через антиоксидантный механизм действия.

Ключевые слова: окислительный стресс, мелатонин, ректальные суппозитории, ишемический инсульт

Статья поступила: 14.09.2025
Статья принята: 22.05.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Осиков М.В., Шеломенцев А.В., Шишкова Ю.С., Федосов А.А. Влияние мелатонина на неврологический статус и окислительную модификацию белков при экспериментальной церебральной ишемии. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 154-161. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.19

EFFECT OF MELATONIN ON NEUROLOGICAL STATUS AND OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS IN EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA

Osikov M.V.^{1,2},
Shelomentsev A.V.^{1,3},
Shishkova Yu.S.¹,
Fedosov A.A.⁴

¹ South Ural State Medical University
(Vorovskogo st., 64, Chelyabinsk region,
Chelyabinsk 454141, Russian Federation)

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
(Vorovskogo st., 70, Chelyabinsk 454048,
Russian Federation)

³ Chelyabinsk Regional Clinical
Therapeutic Hospital for War Veterans
(Medgorodok str., 8, Chelyabinsk 454048,
Russian Federation)

⁴ Peoples' Friendship University of Russia
named after Patrice Lumumba (Miklukho-
Maklay St., 6, Moscow 117198, Russian
Federation)

Corresponding author:

Alexey V. Shelomentsev

e-mail: avschelomenzew18@mail.ru

ABSTRACT

Background. Ischemic stroke (IS) remains one of the leading causes of death and disability worldwide. Due to the limitations of oral and parenteral routes of neuroprotectant administration in post-stroke patients, the use of rectal suppositories with melatonin (MT) is a promising direction for neuroprotective therapy.

Aim. To evaluate the effect of rectal suppositories containing MT on the dynamics of neurological status and products of oxidative protein modification in experimental acute cerebral ischemia (EACI).

Materials and methods. Male Wistar rats ($n = 30$) were divided into 3 groups: I – sham-operated animals; II – animals with EACI according to the method of Chen S.T. et al.; III – animals with EACI that received rectal suppositories weighing 100 mg, containing 2.5 mg of MT. Neurological status was assessed on days 3 and 7 using the Garcia J.N. scale, the paw placement test, and the Bederson test. In the ischemic focus of the brain (IFB), the content of early and late products of protein oxidative modification (POM) was evaluated.

Results. In rats with EACI, neurological deficits developed on the corresponding day (decreased scores on the Garcia J.N. scale and the paw placement test, increased scores on the Bederson test) and an increase in the content of POM products in the IFB. Administration of MT suppositories contributed to the regression of these disorders: by day 7, there was an improvement in all neurological tests, and a decrease in POM products in the IFB.

Conclusions. The results obtained suggest that the neuroprotective effect of MT in the form of rectal suppositories in EACI is mediated through an antioxidant mechanism of action.

Key words: oxidative stress, melatonin, rectal suppositories, ischemic stroke

Received: 14.09.2025

Accepted: 22.05.2026

Published: 23.07.2026

For citation: Osikov M.V., Shelomentsev A.V., Shishkova Yu.S., Fedosov A.A. Effect of melatonin on neurological status and oxidative modification of proteins in experimental cerebral ischemia. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 154-161. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.19

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) – одна из ведущих медико-социальных проблем в здравоохранении. Ежегодно в мире регистрируется 12 млн. случаев ИИ в год [1]. В России заболеваемость ИИ составляет 500 тыс. случаев инсульта в год. Высокая инвалидизация и длительная реабилитация создают значительную социально-экономическую нагрузку на систему здравоохранения [2]. Ключевыми звеньями патогенеза, приводящими к гибели нейронов в очаге ишемического повреждения головного мозга при ИИ, являются нейровоспаление, глутаматергическая эксайтотоксичность и окислительный стресс. Сочетанное взаимодействие которых определяет площадь очага ишемического повреждения и степень выраженности неврологического дефицита [3]. Существующие подходы к лечению ИИ демонстрируют ограниченную эффективность и безопасность в связи с наличием узкого терапевтического окна, высокого риска геморрагической трансформации, низкой проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для нейропротекторов и скудными представлениями об их фармакокинетике, а также наличием достаточно частых побочных эффектов, что подчеркивает необходимость разработки новых терапевтических стратегий, направленных на нейропротекцию [4, 5].

Современные исследования подтверждают значительный нейропротективный потенциал мелатонина (МТ) при ИИ, обусловленный его плеiotропными эффектами. Одним из них является выраженная антиоксидантная активность как за счет прямого связывания активных форм кислорода (АФК) и азота, так и через активацию эндогенных антиоксидантных систем (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы). Помимо выраженной антиоксидантной активности, МТ обладает дополнительными механизмами нейропротекции, включая противовоспалительное действие (ингибирование NF- κ B пути и снижение синтеза провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6), антиапоптотический эффект (подавление каспазы-3, стабилизация митохондриальных мембран), а также способность уменьшать церебральный отек за счет регуляции экспрессии аквапорина-4 [6, 7, 8]. Однако применение МТ в клинической практике сталкивается с существенными ограничениями: пероральные формы недоступны для пациентов с дисфагией, а парентеральное введение характеризуется коротким периодом полувыведения (20–40 мин), необходимостью частых инъекций и риском местных постинъекционных осложнений [9, 10].

В ранее опубликованных нами работах продемонстрировано положительное влияние МТ в составе ректальных суппозиториях на неврологический статус, микроциркуляцию, морфологию и морфометрию очага ишемического повреждения головного мозга, а также на показатели перекисного окисления липидов в очаге ишемизированной ткани головного мозга [11, 12]. Настоящая работа является продолжением нашего исследования и направлена на комплексную оценку взаимосвязи неврологического статуса с маркерами

окислительного стресса при использовании МТ в составе ректальных суппозиториях в условиях экспериментальной церебральной ишемии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние ректальных суппозиториях, содержащих МТ, на выраженность неврологического дефицита и продуктов окислительной модификации белков в условиях экспериментальной острой ишемии головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на кафедре патофизиологии в экспериментально-биологической клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России на 32 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 240 ± 20 г. Животных содержали в стандартных условиях в индивидуальных полипропиленовых клетках «Velaz», тип 3 (Чехия) на кукурузном наполнителе со свободным доступом к пище и воде. Животные потребляли сбалансированный полнорационный комбикорм «ЛБК» по ГОСТу Р 50258-92. В помещении поддерживали цикл день/ночь, температуру воздуха $20 \pm 2^\circ\text{C}$ и влажность 60–80 %. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Европейской конвенции по содержанию, уходу и выводу из эксперимента лабораторных животных и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 10.06.2024 г.).

Животные случайным образом первоначально разделены на 3 группы: I ($n = 10$) – ложнооперированные, II ($n = 12$) – животные с экспериментальной острой церебральной ишемией (ЭОЦИ), III ($n = 12$) – животные с ЭОЦИ в условиях применения оригинальных ректальных суппозиториях массой 100 мг, содержащих 2,5 мг МТ каждые 24 часа на протяжении 7 суток [13]. Период наблюдения за животными составил 7 суток. В ходе исследования были исключены 2 особи (одна из группы II и одна из группы III), погибшие в первые 6 часов после оперативного вмешательства. Таким образом, сформировано 3 группы животных: группа I ($n = 10$), группа II ($n = 11$), группа III ($n = 11$).

Моделирование ЭОЦИ выполнялось на основе модифицированного метода Chen S.T. et al., под комбинированным золетил-ксилазиновым наркозом, в соответствии с современными стандартами моделирования церебрального ИИ [14]. Животным II-ой и III-ей группы выполняли рассечение кожи между левой ушной раковиной и левым глазом длиной до 2 см. В области разреза расслаивали мягкие ткани до костей черепа и наносили фрезевое отверстие диаметром 5 мм с помощью высокоскоростного бора под постоянным ирригационным охлаждением. Производили селективную диатермокоагуляцию пияльных сосудов головного мозга (ГМ) в зоне коркового представительства средней

мозговой артерии под операционным микроскопом при увеличении $\times 10$. Животным группы I выполняли все последовательные оперативные вмешательства, исключая селективную диатермокоагуляцию пияльных сосудов ГМ.

На третьи и седьмые сутки эксперимента во всех группах животных оценивали неврологический статус с использованием шкалы Гарсия Дж.Н., Placing test (тест с постановкой лапки), Bederson test; результаты выражали в баллах [15, 16].

Для приготовления 10%-ного гомогената очага церебральной ишемии, животных декапитировали, извлекали ГМ и идентифицировали зоны ишемии на основании визуальной оценки и анатомических ориентиров [17, 18]. Отобранную ишемизированную ткань ГМ помещали в охлажденный 0,1 М раствор фосфатного буфера (рН 7,4). Затем около 100 мг ткани гомогенизировали в соотношении 1:10 в течение 3 минут при температуре 4°C, с последующим получением 1 мл гомогената.

Продукты окислительной модификации белков (ОМБ) в гомогенате очага церебральной ишемии определяли по реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином в спонтанном и металл-зависимом режимах с последующей регистрацией на спектрофотометре альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) в ультрафиолетовой части (УФ) спектра и в области видимого спектра. Результат выражали в единицах оптической плотности на 1 мг белка (у.е./мг). Резервно-адаптационный потенциал (РАП, %) рассчитывали путем отношения продуктов спонтанного окисления к индуцированному [19, 20].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics 19 (SPSS: An IBM Company, США). Для оценки нормальности распределения количественных показателей применяли критерий Шапиро – Уилка. Поскольку большинство исследуемых параметров не подчинялись нормальному закону распределения, показатели представлены

в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3], для анализа значимости различий между группами использовали непараметрические методы: критерии Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни, Вальда – Вольфовитца. Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Моделирование ЭОЦИ приводило к развитию у крыс правостороннего гемипареза и нарушения стато-локомоторной функций. На третьи и седьмые сутки у животных группы II фиксировалось значимое снижение баллов по шкале Гарсия Дж.Н., тесту с постановкой лапки и повышение баллов по Bederson test по сравнению с животными группы I. На седьмые сутки по отношению к третьим суткам регистрировалось снижение баллов по шкале Гарсия Дж.Н. ($p = 0,042$), тесту с постановкой лапки ($p = 0,041$) и увеличение баллов по Bederson test ($p = 0,039$) (табл. 1).

У животных группы II по сравнению с группой I на третьи и седьмые сутки исследования в гомогенате очага церебральной ишемии регистрировалось повышение содержания суммарных продуктов ОМБ, а также ранних и поздних фракций как в спонтанном, так и в индуцированном режимах ($p < 0,001$ для всех сравнений на соответствующие сутки). При анализе динамики показателей в спонтанном режиме у животных с ЭОЦИ к седьмым суткам относительно третьих выявлено значимое снижение содержания суммарных продуктов ОМБ ($p = 0,042$), ранних ($p = 0,041$) и поздних ($p = 0,045$) продуктов ОМБ. В индуцированном режиме на третьи и седьмые сутки группа II также характеризовалась более высоким уровнем суммарных продуктов ОМБ, ранних и поздних фракций по сравнению с группой I ($p < 0,001$). При этом в динамике от третьих к седьмым суткам у животных с ЭОЦИ отмечено

ТАБЛИЦА 1

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ МТ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЭОИГМ) (МЕ [Q1; Q3])

TABLE 1

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF MT THERAPY ON THE SEVERITY OF NEUROLOGICAL DEFICIT IN EACI (ME [Q1; Q3])

Показатель	Группа I		Группа II		Группа III	
	3 сутки (n=5)	7 сутки (n=5)	3 сутки (n=6)	7 сутки (n=5)	3 сутки (n=6)	7 сутки (n=5)
Шкала Гарсия Дж.Н., баллы	18,00 [18,00; 18,00]	18,00 [18,00; 18,00]	7,50 [7,00; 8,00]*	4,50 [3,00; 6,00]**	11,50 [10,00; 13,00]**	15,00 [14,00; 16,00]**
Bederson test, баллы	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	2,00 [2,00; 3,00]*	4,00 [4,00; 4,00]**	1,00 [1,00; 2,00]**	0,00 [0,00; 1,00]**
Тест постановки лапки, баллы	9,50 [9,00; 10,00]	9,50 [9,00; 10,00]	4,00 [3,00; 4,00]*	2,00 [1,00; 2,00]**	6,00 [6,00; 7,00]**	8,50 [8,00; 9,00]**

Примечание: значимые различия согласно критерию Манна – Уитни обозначены: * – по сравнению с группой I, # – по сравнению с группой II, & – значимые различия между 3-ми и 7-ми сутками в соответствующей группе ($p < 0,05$).

статистически значимое снижение общего содержания ОМБ ($p = 0,038$), а также его ранних ($p = 0,035$) и поздних ($p = 0,043$) фракций.

Общий РАП у животных группы II по сравнению с группой I значимо снижался как на третьи ($p = 0,003$), так и на седьмые сутки исследования ($p = 0,002$). При сравнении показателей внутри группы II динамики общего РАП между третьими и седьмыми сутками не выявлено ($p = 0,287$) (табл. 2).

Применение ректальных суппозиторий, содержащих МТ, способствовало уменьшению степени неврологических нарушений, оцениваемых на третьи и седьмые сутки. У животных группы III по сравнению с животными группы II фиксировалось значимое повышение баллов по Гарсиа Дж.Н. (на 3-и сутки: $p = 0,021$; на 7-е сутки: $p = 0,008$) и тесту с постановкой лапки (на 3-и сутки: $p = 0,015$; на 7-е сутки: $p = 0,009$), а также значимое снижение баллов Bederson test (на 3-и сутки: $p = 0,018$; на 7-е сутки: $p = 0,006$).

В гомогенате очага церебральной ишемии у животных группы III по сравнению с группой II на третьи и седьмые сутки выявлено статистически значимое снижение содержания суммарных продуктов ОМБ, а также ранних и поздних фракций как в спонтанном, так и в индуцированном режимах. На третьи сутки

различия составили: для суммарных продуктов ОМБ $p = 0,012$, для ранних фракций $p = 0,015$, для поздних фракций $p = 0,018$; на седьмые сутки – $p = 0,006$, $p = 0,008$ и $p = 0,009$ соответственно. При анализе динамики внутри группы III от третьих к седьмым суткам зафиксировано значимое снижение концентрации суммарных продуктов ОМБ ($p = 0,024$), суммарного содержания ранних ($p = 0,021$) и поздних ($p = 0,027$) продуктов ОМБ. Общий РАП у крыс группы III превышал аналогичный показатель у крыс группы II как на третьи ($p = 0,031$), так и на седьмые сутки ($p = 0,017$) исследования (табл. 2).

Сравнительное исследование неврологического статуса животных группы III с животными группы I зарегистрировало снижение количества баллов по шкале Гарсиа Дж.Н. (на 3-и сутки: $p = 0,034$; на 7-е сутки: $p = 0,042$), тесту с постановкой лапки (на 3-и сутки: $p = 0,027$; на 7-е сутки: $p = 0,038$) и повышение баллов по Bederson (на 3-и сутки: $p = 0,029$; на 7-е сутки: $p = 0,031$) (табл. 1).

При исследовании содержания продуктов ОМБ в гомогенате очага церебральной ишемии у животных группы II по сравнению с группой I на третьи и седьмые сутки в спонтанном и индуцированном режимах зафиксировано статистически значимое увеличение суммарного содержания ОМБ, а также ранних и поздних

ТАБЛИЦА 2

ВЛИЯНИЕ МТ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ПРОДУКТОВ ОМБ В ГОМОГЕНАТЕ ОЧАГА ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭОИГМ (ME [Q1; Q3])

TABLE 2

THE EFFECT OF MT ON THE CONTENT OF POM IN THE SITE OF CEREBRAL ISCHEMIA IN EACI (ME [Q1; Q3])

Показатели	Группа I		Группа II		Группа III	
	3 сутки (n=5)	7 сутки (n=5)	3 сутки (n=6)	7 сутки (n=5)	3 сутки (n=6)	7 сутки (n=5)
S ОМБ спонт., у.е./мг	65,0 [62,0; 68,0]	65,0 [62,0; 68,0]	220,0 [210; 230]*	200,0 [190; 210]**	170,0 [160; 180]**	150,0 [140; 160]**
S _{АДНОГ} (сп), у.е./мг	55,0 [52,0; 58,0]	55,0 [52,0; 58,0]	190,0 [180; 200]*	175,0 [165; 185]**	150,0 [140; 160]*	130,0 [120; 140]**
S _{КДНОГ} (сп), у.е./мг	11,0 [10,0; 12,0]	11,0 [10,0; 12,0]	25,0 [23,0; 27,0]*	22,0 [20,0; 24,0]**	20,0 [18,0; 22,0]**	18,0 [16,0; 20,0]**
S _{uv} (сп), у.е./мг	0,018 [0,016; 0,020]	0,018 [0,016; 0,020]	42,0 [40,0; 44,0]*	38,0 [36,00; 40,00]**	30,0 [28,0; 32,0]**	25,0 [23,0; 27,0]**
S _{vs} (сп), у.е./мг	0,030 [0,028; 0,032]	0,030 [0,028; 0,032]	3,2 [3,0; 3,4]*	2,8 [2,6; 3,0]**	2,2 [2,0; 2,4]**	1,8 [1,6; 2,0]**
S ОМБ (инд) у.е./мг	70,0 [67,0; 73,0]	70,0 [67,0; 73,0]	420,0 [400,0; 440,0]*	380,0 [360,0; 400,0]**	300,0 [280,0; 320,0]**	240,0 [220,0; 260,0]**
S _{АДНОГ} (инд), у.е./мг	20,0 [18,0; 22,0]	20,0 [18,0; 22,0]	250,0 [240,0; 260,0]*	220,0 [210,0; 230,0]**	180,0 [170,0; 190,0]**	150,0 [140,0; 160,0]**
S _{КДНОГ} (инд), у.е./мг	15,0 [14,0; 16,0]	15,0 [14,0; 16,0]	120,0 [115,0; 125,0]*	100,0 [95,0; 105,0]**	80,0 [75,0; 84,0]**	60,0 [55,0; 60,0]**
S _{uv} (инд), у.е./мг	10,0 [9,0; 11,0]	10,0 [9,0; 11,0]	30,0 [28,0; 31,0]*	25,0 [23,0; 27,0]**	20,0 [18,0; 22,0]**	15,0 [14,0; 16,0]**
S _{vs} (инд), у.е./мг	25,0 [23,0; 27,0]	25,0 [23,0; 27,0]	20,0 [19,0; 21,50]*	35,0 [33,0; 37,0]**	20,0 [18,0; 22,0]**	15,0 [14,0; 16,0]**
РАП, %	92,9 [89,7; 96,0]	92,9 [89,7; 96,0]	52,4 [50,0; 54,8]*	52,6 [50,0; 55,3]*	56,7 [53,3; 60,0]**	62,5 [58,3; 66,7]**

продуктов ОМБ ($p < 0,001$ для всех показателей на соответствующие сутки). Общий РАП у животных группы III по сравнению с группой I на третьи и седьмые сутки значительно снижался ($p = 0,034$ на 3-и сутки; $p = 0,022$ на 7-е сутки) (табл. 2).

Выполненный корреляционный анализ выявил на третьи и седьмые сутки наличие отрицательной корреляции между показателями по шкале Гарсия Дж.Н., тестом с постановкой лапки и показателями содержания продуктов ПОЛ в гомогенате ОЦИ, а также между показателями по шкале Гарсия Дж.Н., тестом с постановкой лапки и содержанием продуктов ОМБ в гомогенате ОЦИ: уменьшение неврологического дефицита у животных с ЭОЦИ в условиях применения ректальных суппозиториях с МТ коррелировало с уменьшением содержания продуктов ПОЛ и ОМБ в ОЦИ (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Предполагаем, что одномоментная диатермокоагуляция, повреждая пиллярные сосуды, вызывала церебральную гипоперфузию. Снижение мозгового кровотока, в свою очередь, провоцировало дисфункцию дыхательной цепи митохондрий, что сопровождается утечкой электронов и образованием активных форм кислорода (АФК) – гидроксильного радикала, пероксинитрита. Образующиеся АФК оказывали повреждающее действие на белки и липиды нейрональных клеток [21]. Белки, входящие в состав мембран и цитоскелета нейронов, выступают первичными мишенями для АФК в связи с наличием в их структуре высоко реакционно-способных аминокислот (лизина, аргинина, пролина, цистеина и метионина) с последующим образованием карбонильных производных (АДНФГ/КДНФГ) [22]. Карбонильные производные, вступая во взаимодействие с белками цитоскелета нейронов (β -актин, тубулин), приводят к нарушению аксонального транспорта, потере нейритных отростков и, в конечном итоге, дезинтеграции цитоскелета. Окисление цистеиновых остатков в активных центрах ион-транспортирующих белков нарушает ионный гомеостаз, приводя к деполаризации мембран, увеличению концентрации ионов

Ca^{2+} в нейронах с последующей активацией эксайтотоксичности и гибели нейронов [23]. В ряде ранее опубликованных исследований продемонстрировано, что стабильность карбонильных производных, в отличие от быстро метаболизируемых продуктов ПОЛ, позволяет рассматривать ОМБ как надежный маркер оксидативного повреждения нервной ткани головного мозга [24, 25].

Использование ректальных суппозиториях с МТ при ЭОИГМ приводило к частичной редукции неврологического дефицита (увеличения баллов по шкале Гарсия Дж.Н., тесту с постановкой лапки и снижении баллов по Bederson test), что может быть связано с плейотропными эффектами МТ, входящего в состав ректальных суппозиториях. Липофильные свойства МТ обеспечивает беспрепятственное его проникновение через слизистую оболочку кишечника в кровоток [26]. Антиоксидантный эффект МТ реализуется посредством его прямой нейтрализации АФК с образованием нетоксичных метаболитов. МТ через активацию ядерного фактора транскрипции, кодирующего гемоксигеназу-1 и тиреокин-1, усиливает синтез антиоксидантных ферментов, а именно гемоксигеназу-1, хинооксидоредуктазу-1 глутамат-цистеинлигазу, супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу. Кроме того, первичный метаболит МТ – циклический 3-гидроксимелатонин – обладает выраженной антиоксидантной активностью, превосходящей таковую у аскорбата и α -токоферола. Конечный метаболит, N1-ацетил-5-метоксикинурамин, также является мощным поглотителем АФК и ингибитором циклооксигеназы, что дополнительно потенцирует антиоксидантный эффект МТ [27]. МТ предотвращает запрограммированную гибель клеток в пениумбре через митохондриально-опосредованные и рецептор-зависимые механизмы. МТ индуцирует тирозинкиназа-зависимое фосфорилирование STAT3, который димеризуется и транслоцируется в ядро, где усиливает транскрипцию генов семейства Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xL), подавляющих митохондриальную проницаемость, высвобождение цитохрома C и активацию каспазы-9 и каспазы-3, тем самым ингибируя внутренний путь апоптоза. МТ подавляет экспрессию рецепторов смерти (Fas/CD95) на клеточной поверхности и снижает

ТАБЛИЦА 3

КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ОЧАГЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МТ (РЕКТАЛЬНЫЕ СУППОЗИТОРИИ) ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Показатели	S ОМБ спонт., у.е./мг	S ОМБ инд., у.е./мг
Шкала Гарсия Дж.Н., баллы	R= -0,76 -0,71	R= -0,81 -0,79
Тест постановки лапки, баллы	R= -0,66 -0,62	R= -0,78 -0,74

Примечания: R – коэффициент Спирмена; числитель – 3 сутки, знаменатель – 7 сутки.

TABLE 3

CORRELATIONS BETWEEN INDICATORS OF FREE RADICAL OXIDATION IN BRAIN TISSUE AND NEUROLOGICAL STATUS DURING MT THERAPY (RECTAL SUPPOSITORIES) IN EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA

чувствительность нейронов к Fas-лиганду, тем самым ингибируя рецептор-зависимый путь апоптоза [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали развитие выраженного неврологического дефицита у крыс с ЭОИГМ на 3-и и 7-е сутки, что объективно регистрировалось по шкале Гарсиа Дж.Н, тесту постановки лапки и Bederson test. Параллельно в гомогенате ОЦИ отмечалось достоверное повышение уровня всех исследуемых фракций продуктов ОМБ (ранних и поздних) в спонтанном и индуцированном режимах.

Применение ректальных суппозиториях с МТ способствовало значительному регрессу неврологического дефицита, что проявлялось в улучшении показателей по всем использованным неврологическим тестам. Одновременно в очаге церебральной ишемии фиксировалось статистически значимое снижение концентрации продуктов ОМБ, которые не достигали значений группы ложнооперированных животных. Корреляционный анализ подтвердил наличие тесной взаимосвязи между уменьшением неврологического дефицита и снижением уровня продуктов ОМБ в очаге церебральной ишемии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins SO, Pandian J, Lindsay P, et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke*. 2025; 20(2): 132-144. doi: 10.1177/17474930241308142
2. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). *Здравоохранение в России. 2025: Статистический сборник*. Москва: Росстат; 2025: 200 с. [Federal State Statistics Service (Rosstat). *Healthcare in Russia. 2025: Statistical Digest*. Moscow: Rosstat; 2025: 200 p. (In Russ.)].
3. Feske SK. Ischemic stroke. *Am J Med*. 2021; 134(12): 1457-1464. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update. *Stroke*. 2019; 50(12): e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
5. Savitz SI, Baron JC, Fisher M, Hachinski V, Hakim AM, Hsu CY, et al. Reconsidering neuroprotection in the reperfusion era. *Stroke*. 2021; 52(2): 635-640. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032599
6. Pallab B, Bhattacharya D, Mukherjee R, Kumar H, Das S, Das SK. Melatonin renders neuroprotection by protein kinase C mediated aquaporin-4 inhibition in animal model of focal cerebral ischemia. *Life Sci*. 2014; 100(2): 97-109. doi: 10.1016/j.lfs.2014.01.077
7. Ma Q, Reiter RJ. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis*. 2020; 23(2): 91-104. doi:10.1007/s10456-019-09689-7
8. Qin T, Li J, Wang Y, Hu F, Yang Y, Ren J, et al. Melatonin suppresses LPS-induced oxidative stress in dendritic cells for inflammatory regulation via the Nrf2/HO-1 axis. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(10): 2012. doi: 10.3390/antiox11102012
9. Khedr EM, Abo El-Fetoh N, Alatter MA, Ali AM. Post-stroke dysphagia: frequency, risk factors, and topographic representation: hospital-based study. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2021; 57: 23. doi: 10.1186/s41983-021-00279-3
10. Zetner D, Andersen LPK, Alder R, Jessen ML, Tolstrup A, Rosenberg J. Pharmacokinetics and Safety of Intravenous, Intravesical, Rectal, Transdermal, and Vaginal Melatonin in Healthy Female Volunteers: A Cross-Over Study. *Pharmacology*. 2020; 105(9-10): 523-531. doi: 10.1159/000505234
11. Осиков М.В. и др. Нейропротективный эффект мелатонина в составе оригинальных ректальных суппозиториях при экспериментальной острой ишемии головного мозга у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2025; 4: 431-436. [Osikov MV, et al. Neuroprotective effect of melatonin in original rectal suppositories in experimental acute cerebral ischemia in rats. *Bull Exp Biol Med*. 2025; 4: 431-436 (In Russ.)].
12. Осиков М.В. и др. Ингибирование перекисного окисления липидов как механизм нейропротекторного действия мелатонина при экспериментальной острой ишемии головного мозга. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(4): 123-132. [Osikov MV, et al. Inhibition of lipid peroxidation as a mechanism of neuroprotective action of melatonin in experimental acute cerebral ischemia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya* (Pathological physiology and experimental therapy). 2025; 69(4): 123-132. (In Russ.)]. doi: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.123-132
13. Осиков М.В. и др.; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», патентообладатель. Средство с мелатонином для терапии воспалительных заболеваний кишечника в форме ректальных суппозиториях. Патент РФ № 2819721. 07.06.2024. [Osikov MV, et al; South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, patentee. Melatonin-based agent for therapy of inflammatory bowel diseases in the form of rectal suppositories. Russian Federation Patent RU2819721. 2024 Jun 7. (In Russ.)].
14. Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, Maricq H, Balentine JD. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction. *Stroke*. 1986; 17(4): 738-43. doi: 10.1161/01.STR.17.4.738
15. Garcia JH, Liu KF, Ho KL. Early reperfusion as a rationale form of therapy in ischemic stroke. *Rev Neurol*. 1995; 23(123): 1067-73.
16. Schallert T, Woodlee MT, Fleming SM. *The behavior of the laboratory rat: a handbook with tests*. New York: Ox-

ford University Press; 2005: 129-40. doi: 10.1093/acprof:oso/9780195162851.001.0001

17. Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*. 1986; 17(3): 472-6. doi: 10.1161/01.STR.17.3.472

18. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989; 20(1): 84-91. doi: 10.1161/01.STR.20.1.84

19. Фомина М.А. и др. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях. Патент RU 2524667 C1. 2014 [Fomina MA, et al. Method complex assessment of product content of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids. Patent RU 2524667 C1. 2014. (In Russ.)].

20. Львовская Е.И. и др. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. *Вопросы медицинской химии*. 1991; 37(4): 92-3. [Lvovskaya EI, et al. Spectrophotometric determination of final products of lipid peroxidation. *Vopr Med Khim*. 1991; 37(4): 92-3. (In Russ.)].

21. Angelova PR, Abramov AY, Bianchi C, Bolea I, Caruso G, Chmura N, et al. Functional role of mitochondrial reactive oxygen species in physiology and pathology. *Cell Calcium*. 2023; 112: 102734.

22. Garcia-Gimenez JL, Roma-Mateo C, Carbonell N, Palacios L, Moreno ML, Markovic J, et al. Oxidative

stress-mediated alterations in histone post-translational modifications. *Free Radic Biol Med*. 2021; 170: 6-18. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.037

23. Dalle-Donne I, Scaloni A, Giustarini D, Cavarra E, Tesoriero L, Rossi R, et al. Protein actin carbonylation: from a simple marker of oxidation to relevant player in cell pathophysiology. *Redox Biol*. 2023; 59: 102576. doi: 10.1016/j.redox.2022.102576

24. Weber D, Davies MJ, Grune T, Sitte N, Jung T. Protein carbonylation as a biomarker of oxidative stress in age-related diseases. *Aging Cell*. 2023; 22(2): e13769. doi: 10.1111/accel.13769

25. Madian AG, Regnier FE, Harrison EH, Lee BC, Kim JY. Proteomic identification of carbonylated proteins and their oxidation sites. *J Proteome Res*. 2020; 19(1): 23-32. doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00519

26. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one molecule, many functions. *Cell Mol Life Sci*. 2023; 80(5): 127. doi: 10.1007/s00018-023-04736-5

27. Galano A, Reiter RJ. Melatonin and its metabolites vs. oxidative stress: from individual actions to collective protection. *J Pineal Res*. 2022; 73(1): e12818. doi: 10.1111/jpi.12818

28. Che H, Wang Y, Li H, Wang Y, Zhang J, Li X. Melatonin exerts neuroprotective effects by inhibiting neuronal pyroptosis and autophagy in STZ-induced diabetic mice. *FASEB J*. 2021; 35(4): e21454. doi: 10.1096/fj.202002600R

Сведения об авторах

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель отдела научной работы ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; e-mail: prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Шеломенцев Алексей Викторович – аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-невролог ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн»; e-mail: avschelomenzew18@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1710-3922>

Шишкова Юлия Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: shishkova_yulia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8678-6267>

Федосов Алексей Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; e-mail: fedosov.76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>

Information about the authors

Mikhail V. Osikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the RAS, Head of the Department of pathophysiology, South Ural State Medical University; Head of the Scientific Department at the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; e-mail: prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Aleksey V. Shelomentsev – postgraduate student of the Department of pathophysiology, South Ural State Medical University; neurologist of the Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans; e-mail: avschelomenzew18@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1710-3922>

Yulia S. Shishkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of microbiology, virology and immunology, South Ural State Medical University; e-mail: shishkova_yulia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8678-6267>

Aleksey A. Fedosov – Cand. Sc. (Med.), associate professor at the Department of Histology, Cytology, and Embryology, Patrice Lumumba Russian University of Peoples' Friendship; e-mail: fedosov.76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>

ДОЗО- И ВРЕМЯЗАВИСИМОЕ ВЛИЯНИЕ ДВОЙНОГО АГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ GIP/GLP-1 ТИРЗЕПАТИДА НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ В МОДЕЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ САМОСТИМУЛЯЦИИ МОЗГА У КРЫС

Деданишвили Н.С.,
Пюрвеев С.С.,
Брус Т.В.,
Васильев А.Г.

ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (194000, Санкт-
Петербург, Литовская, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Брус Татьяна Викторовна
e-mail: bant.90@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Несмотря на растущую распространенность эмоционального переедания и ожирения, остаются недостаточно изученными конкретные нейрогормональные механизмы в патогенезе данных патологических процессов. Инкретиновая система может служить важной терапевтической мишенью для коррекции этих расстройств пищевого поведения.

Цель исследования. Изучить влияние двойного агониста рецепторов GIP и GLP-1 тирзепатида на показатели пищевого поведения при экспериментальной моделирования эмоционального переедания, вызванного электрической самостимуляцией мозга у крыс.

Методы. Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Вистар с имплантированными электродами в вентральную область покрышки. Тирзепатид вводили подкожно в дозах 0,05; 0,10 и 0,30 мг/кг курсом в течение 7 суток. Оценивали количество семян, потреблённых животными за 1 минуту, 30 минут, а также на 3-и и 7-е сутки после введения препарата.

Результаты. Показано, что на 30-й минуте после введения тирзепатида статистически значимых изменений пищевой активности не выявлялось. На третьи сутки снижение потребления пищи отмечалось только при максимальной дозе (0,30 мг/кг). На седьмые сутки достоверное анорексигенное действие наблюдалось при дозах 0,10 и 0,30 мг/кг, что свидетельствует о дозо- и времязависимом характере эффекта.

Заключение. Тирзепатид не оказывает выраженного острого влияния на пищевую активность в модели эмоционального переедания на 30-й минуте после введения. При повторном введении препарата выявляется дозо- и времязависимый анорексигенный эффект, проявляющийся снижением потребления пищи на 3-и и 7-е сутки эксперимента. Наиболее выраженное снижение пищевой активности наблюдается при дозах 0,10 и 0,30 мг/кг на 7-е сутки введения.

Ключевые слова: тирзепатид, инкретин, GLP-1, GIP, эмоциональное переедание, самостимуляция мозга, VTA, пищевое поведение

Статья поступила: 03.02.2026
Статья принята: 24.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Деданишвили Н.С., Пюрвеев С.С., Брус Т.В., Васильев А.Г. Дозо- и времязависимое влияние двойного агониста рецепторов GIP/GLP-1 тирзепатида на эмоциональное переедание в модели электрической самостимуляции мозга у крыс. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 162-170. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.20

DOSE- AND TIME-DEPENDENT EFFECTS OF THE DUAL GIP/GLP-1 RECEPTOR AGONIST TIRZEPATIDE ON EMOTIONAL OVEREATING IN A RAT MODEL OF INTRACRANIAL SELF-STIMULATION

**Dedanishvili N.S.,
Pyurveev S.S.,
Brus T.V.,
Vasiliev A.G.**

St. Petersburg State Pediatric Medical
University (Litovskaya str., 2, St. Petersburg
194000, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana V. Brus
e-mail: bant.90@mail.ru

ABSTRACT

Background. Despite the increasing prevalence of emotional overeating and obesity, the specific neurohormonal mechanisms involved in the pathogenesis of these pathological processes remain poorly understood. The incretin system may serve as an important therapeutic target for the correction of these eating disorders.

Aim. To study the effects of the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide on feeding behavior parameters in a rat model of emotional overeating induced by intracranial self-stimulation (ICSS).

Methods. Experiments were performed on male Wistar rats with electrodes implanted in the ventral tegmental area. Tirzepatide was administered subcutaneously at doses of 0.05, 0.10, and 0.30 mg/kg for 7 days. Food intake (number of seeds consumed) was assessed at 1 minute, 30 minutes, and on days 3 and 7 after administration.

Results. No statistically significant changes in feeding activity were observed 30 minutes after tirzepatide administration. On the third day, a decrease in food intake was observed only at the maximum dose (0.30 mg/kg). On the seventh day, a significant anorexigenic effect was observed at doses of 0.10 and 0.30 mg/kg, indicating a dose- and time-dependent effect.

Conclusion. Tirzepatide does not exert a significant acute effect on feeding activity in the emotional overeating model at 30 minutes after administration. Repeated administration of the drug revealed a dose- and time-dependent anorexigenic effect, manifested by a decrease in food intake on days 3 and 7 of the experiment. The most pronounced decrease in feeding activity was observed at doses of 0.10 and 0.30 mg/kg on day 7.

Keywords: tirzepatide, incretin, GLP-1, GIP, emotional overeating, brain stimulation, VTA, feeding behavior

Received: 03.02.2026
Accepted: 24.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Brus T.V., Vasiliev A.G. Dose- and time-dependent effects of the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide on emotional overeating in a rat model of intracranial self-stimulation. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 162-170. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.20

ОБОСНОВАНИЕ

Стратегии фармакологического вмешательства, предполагающие одновременное воздействие на несколько регуляторных сигнальных путей, широко рассматриваются в современной медицине для лечения полиэтиологических хронических заболеваний, включая метаболические нарушения, ожирение и сахарный диабет 2 типа. Концепция полифармакологии предусматривает разработку агентов, воздействующих на несколько биологических мишеней, чтобы повысить терапевтическую эффективность и расширить спектр действия по сравнению с монотаргетными препаратами [1, 2].

Основная идея подобных подходов заключается в повышении эффективности лечения за счет синергизма, возникающего при одновременной активации комплементарных механизмов. Традиционно это реализуется в виде полифармакотерапии, когда пациент получает комбинацию нескольких препаратов [2]. Однако развитие пептидной инженерии позволило перейти к созданию «многофункциональных» молекул, способных воздействовать на несколько фармакологических мишеней одновременно в рамках одного соединения [2].

Большинство таких гибридных пептидов нацелены на рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR). В последние годы ряд многорецепторных агонистов вошёл в клинические исследования как потенциальные средства терапии диабета 2 типа, ожирения и неалкогольного стеатогепатита. Наиболее продвинутым представителем этого класса на сегодняшний день является двойной агонист рецепторов GIP и GLP-1 – тирзепатид [3].

Первые клинические испытания тирзепатида продемонстрировали беспрецедентную эффективность в отношении снижения уровня глюкозы крови и массы тела у пациентов с диабетом 2 типа [4]. Примерно у трети больных, получавших максимальную дозу (15 мг), показатели гликемии достигали нормальных значений, а около 25 % участников исследования теряли не менее 15 % исходной массы тела уже за 26 недель терапии [5, 6]. Дополнительно было показано выраженное снижение концентрации триглицеридов натощак, а анализ индекса инсулинорезистентности (HOMA2-IR) свидетельствовал об улучшении чувствительности тканей к инсулину, которое лишь частично объяснялось снижением массы тела [7, 8].

Такое комплексное улучшение метаболического профиля согласуется с гипотезой о том, что добавление GIP-активности к классической терапии агонистами GLP-1 усиливает контроль гликемии за счёт нескольких механизмов: стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, нормализации функции белой жировой ткани и выраженного анорексигенного эффекта, реализуемого через интеграцию сигналов от обоих рецепторов на уровне центральной нервной системы [6, 8]. При этом предполагается, что ключевую роль в высокой клинической

эффективности тирзепатида играют его специфические фармакологические характеристики в отношении каждого из рецепторов.

Инкретиновая система играет ключевую роль в регуляции энергетического гомеостаза и пищевого поведения. Основными инкретиновыми гормонами являются глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и глюкозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП/GIP), секретируемые энтероэндокринными клетками кишечника в ответ на приём пищи. Показано, что GLP-1 рецепторы экспрессированы в центрах регуляции поведения и вознаграждения, включая вентральную область покрышки и прилежащее ядро, что может влиять на мотивацию к еде и другие вознаграждения [4]. Активация GLP-1R в этих структурах приводит к снижению потребления пищи и модуляции дофаминергической передачи, что указывает на участие инкретиновой системы в регуляции гедонического компонента питания [5]. Рецепторы GIP также экспрессируются в ЦНС, а их коактивация совместно с GLP-1R рассматривается как перспективный механизм усиления метаболических и поведенческих эффектов [8]. Показано, что агонисты GLP-1RA уменьшают вовлечение вознаграждающих систем, снижая зависимое поведение в моделях расстройств, связанных с употреблением никотина [5].

Однако экспериментальные данные о влиянии двойных GIP/GLP-1 агонистов, таких как тирзепатид, на поведение в условиях гиперактивации системы подкрепления пока крайне ограничены. Показано, что тирзепатид ослабляет дофаминергические сигналы, связанные с алкоголем, и снижает поведенческие проявления, связанные с вознаграждением, что указывает на влияние на центральные механизмы вознаграждения [5].

Таким образом, актуальность исследования заключается в экспериментальной оценке влияния тирзепатида на эмоциональное переживание в модели, индуцированной самостимуляцией мозга. Поскольку данное расстройство характеризуется сочетанными нарушениями регуляции систем подкрепления, пищевой мотивации и энергетического гомеостаза, что делает его принципиально чувствительным к препаратам с комплексным механизмом действия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние двойного агониста рецепторов GIP/GLP-1 тирзепатида на показатели пищевого поведения при экспериментальном моделировании эмоционального переживания, вызванного электрической самостимуляцией мозга у крыс.

МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Европейской конвенции по содержанию, уходу и выводу из эксперимента лабораторных животных

и одобрено локальным этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (протокол № 58/03 от 25.09.25 г.).

Выбор животных. В работе были использованы 24 крысы-самца линии Вистар, полученные из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластиковых клетках по 5 особей при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °C. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

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

Исследование реакции самостимуляции. В камере Скиннера (29,2×30,5×24,1 см) педаль (4,5×2,0 см) находилась на высоте 3,0 см над полом. Камера была подключена к компьютеру через интерфейс и управлялась программным обеспечением (ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»). Каждое нажатие на педаль вызывало подачу пачки прямоугольных импульсов длительностью 500 мс с частотой импульсов 100 Гц и длительностью импульсов 1 мс. Животных обучали по 10 мин ежедневно в течение 5 дней. Во время этих сеансов уровень тока регулировали для обеспечения максимальной скорости нажатия педали у каждого животного без нарушения двигательных функций или судорог. Животных, которые не нажимали на педаль более 50 раз за 10-минутные сеансы, исключали из эксперимента. Остальных животных тестировали в течение 30-минутных сеансов в течение 5 дополнительных дней, чтобы установить стабильную базовую скорость ответа [9].

Тест конкуренции самостимуляции и пищевого поведения. После того, как были установлены стабильные показатели самостимуляции, животных переводили на режим пищевой депривации. Крыс в течение 30 минут ежедневно обучали достигать кормушки с большим количеством очищенных семян подсолнуха в течение 5 дней в камере для тестирования самостимуляции. Педаль для самостимуляции при этом отключали. Дальнейшие эксперименты проводили в условиях выбора самостимуляции или потребления пищи: в камеру Скиннера устанавливали кормушку и включали педаль с фиксированной силой тока. Все животные должны были поддерживать стабильный вес [9].

Тест на поведение, вызванное электрической стимуляцией гипоталамуса. После теста конкуренции самостимуляции и пищевого поведения животных переводили на режим свободного доступа

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

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

В исследование первоначально были включены 28 животных. После завершения послеоперационного восстановления и этапа обучения самостимуляции 4 животных не сформировали устойчивого поведенческого ответа (не осуществляли нажатия на рычаг), в связи с чем были исключены из дальнейшего эксперимента. Таким образом, в итоговый анализ были включены 24 крысы.

Рандомизация проводилась методом простой случайной выборки с использованием генератора случайных чисел. Перед распределением животных осуществляли стратификацию по массе тела (250 г) для обеспечения сопоставимости групп по исходному показателю. После этого каждому животному присваивался индивидуальный номер, и распределение по группам осуществлялось независимым исследователем, не участвующим в последующем поведенческом тестировании.

Препараты. В исследовании использовался тирзепатид — синтетический пептидный препарат, представляющий собой несбалансированный двойной агонист рецепторов глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (GIPR) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R). Тирзепатид (ПАО «ПРОМОМЕД», Российская Федерация) вводили подкожно в область холки в дозах: 0,05, 0,1 и 0,3 мг/кг массы тела в объеме 1 мл/кг, рассчитанном индивидуально по массе животного, курсом в течение 7 дней. 0,9 % стерильный раствор натрия хлорида использовали в качестве контрольного раствора, вводимого подкожно. Через 20 минут после последнего введения крыс тестировали.

Для наглядного представления этапности работы схема экспериментального дизайна приведена на рис. 1.

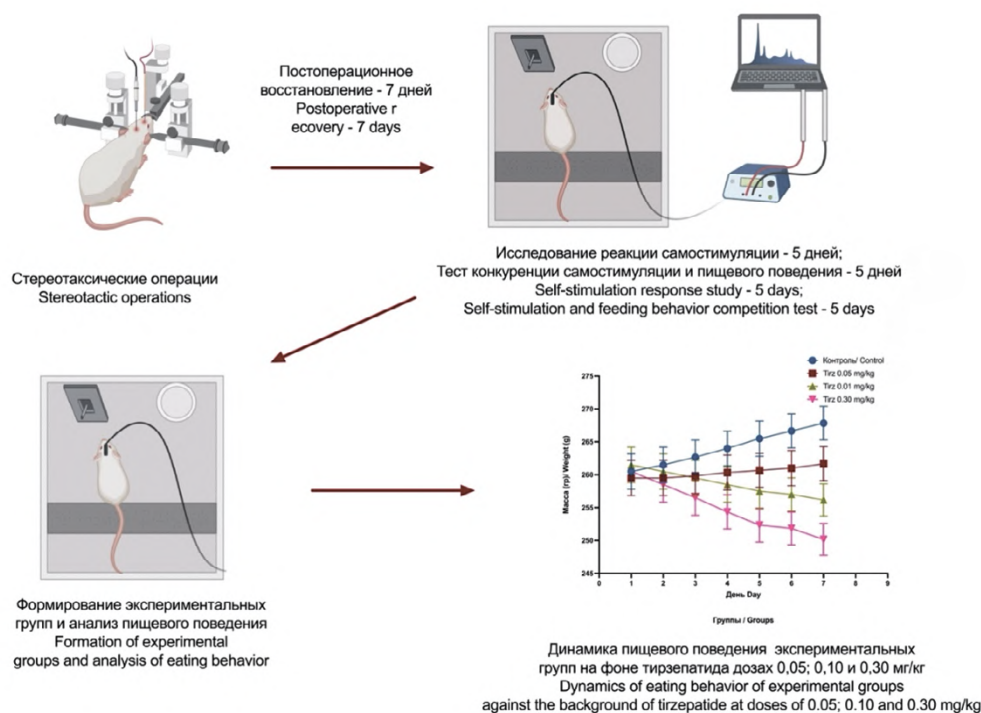


РИС. 1.
Схема дизайна исследования

FIG. 1.
Study design scheme

Статистический анализ. Оценку статистической достоверности проводили с помощью программы GraphPad Prism 10. Данные проверяли на нормальность распределения (тест Шапиро – Уилка). Поскольку распределения не соответствовали нормальному типу, использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса с последующим пост-хок тестом Данна. Для анализа динамики показателей во времени применяли критерий Фридмана с парными сравнениями по тесту Уилкоксона – Холма. Уровень статистической значимости – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам критерия Краскела – Уоллиса различия между четырьмя группами были недостоверны ($H = 2,097$, $p = 0,5525$), что указывает на отсутствие общего эффекта фактора дозы на количество съеденных семечек в тесте на 30 минуте после введения препарата. Пост-хок анализ с использованием критерия Данна также не выявил значимых различий между контрольной группой и группами, получавшими вещество в дозах 0,05, 0,10 и 0,30 мг/кг ($p > 0,05$) (рис. 2).

По результатам критерия Краскела – Уоллиса установлено наличие общего эффекта фактора дозы ($H = 9,641$, $p = 0,0219$) на 3 сутки после введения препарата, что свидетельствует о достоверной вариативности медианных значений между группами. Пост-хок анализ с использованием критерия Данна показал, что значимое различие выявлено только между контрольной группой и группой, получавшей

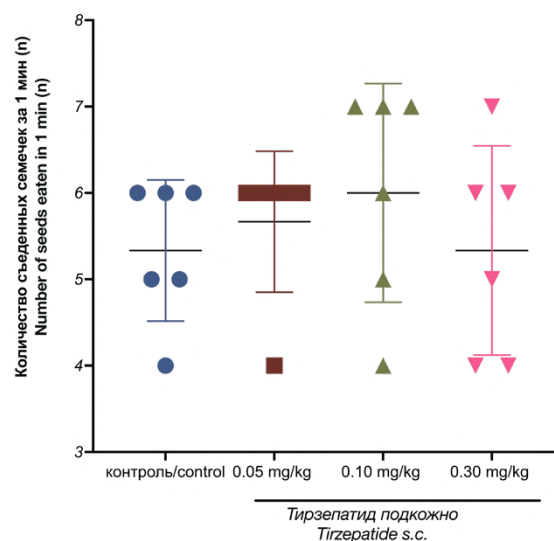


РИС. 2.
Показатель пищевой активности – количество семян, потреблённых животными за 1 минуту, в контрольной группе и группах с введением исследуемого препарата в различных дозах на 30 минуте после введения. Точки представляют индивидуальные значения отдельных животных

FIG. 2.
Feeding activity, defined as the number of seeds consumed per minute, in the control group and in groups receiving the test compound at various doses, assessed at 30 minutes post-administration. Each dot represents an individual animal

исследуемое соединение в дозе 0,30 мг/кг ($p = 0,0265$). При этом различия между контролем и группами 0,05 мг/кг и 0,10 мг/кг значимыми не были (рис. 3).

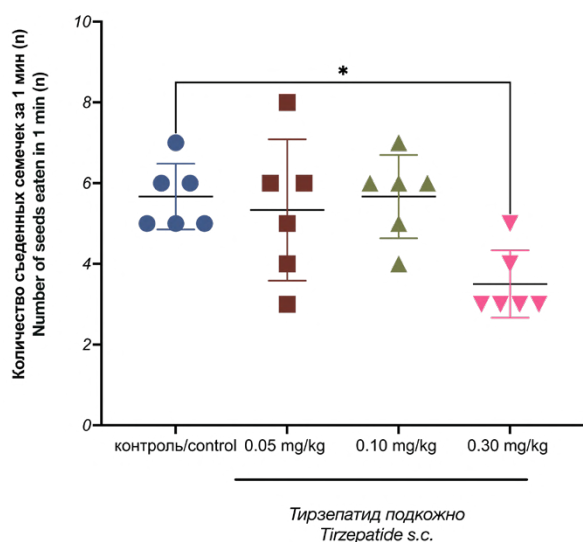


РИС. 3.

Показатель пищевой активности – количество семян, потреблённых животными за 1 минуту, в контрольной группе и группах с введением исследуемого препарата в различных дозах на 3 сутки после введения. Точки представляют индивидуальные значения отдельных животных (Mean ± SD). Критерий Краскела – Уоллиса с пост-хок тестом Данна (* $p < 0,05$)

FIG. 3.

Feeding activity, defined as the number of seeds consumed per minute, in the control group and in groups treated with the test compound at various doses on day 3 post-administration (Mean ± SD). Each dot represents an individual animal. * $p < 0.05$ (Kruskal-Wallis test followed by Dunn's post-hoc test)

По результатам критерия Краскела – Уоллиса установлено наличие общего эффекта фактора дозы ($H = 14,16$, $p = 0,0027$) на 7 сутки после введения препарата, что свидетельствует о достоверной вариабельности медианных значений между группами. Пост-хок анализ с использованием критерия Данна показал, что достоверные различия выявлены между контрольной группой и группами, получавшими исследуемое соединение в дозах 0,10 мг/кг и 0,30 мг/кг ($p = 0,0442$). При этом различий между контролем и группой 0,05 мг/кг обнаружено не было (рис. 4).

Анализ динамики массы тела показал различную направленность изменений в зависимости от дозы тирзепатида. В контрольной группе наблюдалось физиологическое увеличение массы тела на протяжении всего периода наблюдения. В группе, получавшей тирзепатид в дозе 0,05 мг/кг, отмечалось замедление прироста массы по сравнению с контролем. В группе 0,10 мг/кг выявлялась тенденция к постепенному снижению массы тела, тогда как при введении 0,30 мг/кг регистрировалось выраженное снижение массы уже со 2–3-х суток эксперимента (рис. 5А).

К 7-м суткам эксперимента межгрупповые различия массы тела были статистически значимыми. По результатам непараметрического анализа Краскела – Уоллиса выявлен общий эффект фактора «доза» ($H = 13,19$, $p < 0,01$). Пост-хок сравнение показало

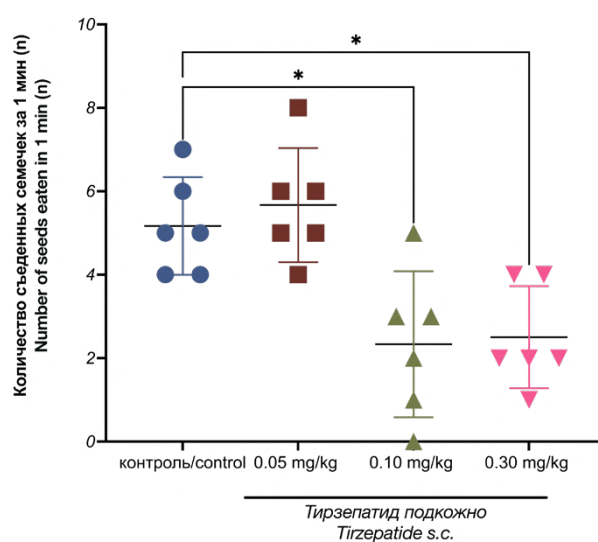


РИС. 4.

Показатель пищевой активности – количество семян, потреблённых животными за 1 минуту, в контрольной группе и группах с введением исследуемого препарата в различных дозах на 7 сутки после введения (Mean ± SD). Точки представляют индивидуальные значения массы тела отдельных животных. Критерий Краскела – Уоллиса с пост-хок тестом Данна (* $p < 0,05$)

FIG. 4.

Feeding activity, defined as the number of seeds consumed per minute, in the control group and in groups treated with the test compound at various doses on day 7 post-administration (Mean ± SD). Each dot represents an individual animal. * $p < 0.05$ (Kruskal – Wallis test followed by Dunn's post-hoc test)

достоверное снижение массы тела в группе тирзепатида 0,30 мг/кг по сравнению с контролем ($p < 0,01$). В группе 0,10 мг/кг также отмечалась статистически значимая разница относительно контрольной группы ($p < 0,05$), тогда как доза 0,05 мг/кг не отличалась от контроля (рис. 5Б).

Таким образом, введение тирзепатида сопровождалось дозозависимым снижением массы тела, наиболее выраженным при дозе 0,30 мг/кг, что подтверждает фармакологическую активность препарата в условиях повторного введения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что тирзепатид оказывает дозо- и времязависимое влияние на показатели пищевого поведения в модели эмоционального переизбытка, индуцированного электрической самостимуляцией мозга. Выявленное постепенное формирование анорексигенного эффекта подтверждает, что влияние двойной активации GLP/GLP-1 рецепторов на поведенческие параметры требует повторного введения и не носит немедленного характера. Подобный профиль действия согласуется с клиническими данными о постепенном снижении аппетита и массы тела при терапии тирзепатидом [11, 12].

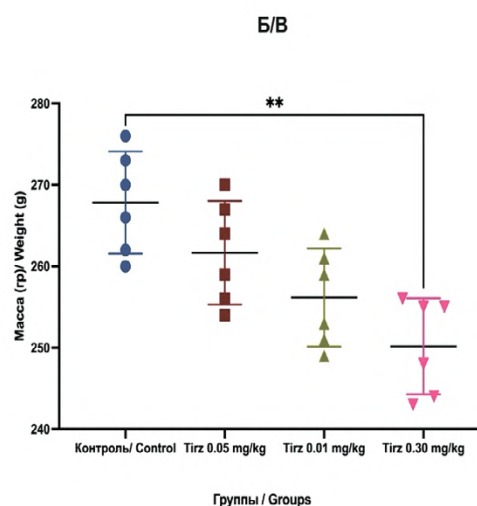
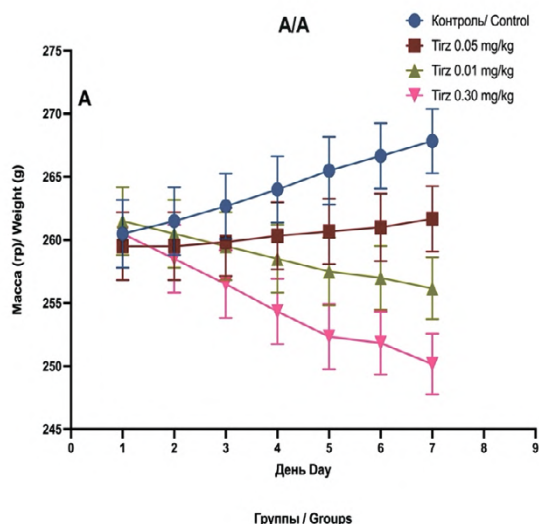


РИС. 5.

Динамика массы тела крыс при введении тирзепатида в течение 7 суток

А – изменение массы тела (Mean $\pm$ SD) в контрольной группе и группах, получавших тирзепатид в дозах 0,05; 0,10 и 0,30 мг/кг.

Б – индивидуальные значения массы тела на 7-е сутки эксперимента с указанием среднего значения (горизонтальная линия). Точки представляют индивидуальные значения массы тела отдельных животных. Критерий Краскела – Уоллиса с пост-хок тестом Данна (** $p < 0,01$).

FIG. 5.

Dynamics of body weight changes in rats during 7 days of tirzepatide administration

A – Body weight changes (Mean $\pm$ SD) in the control group and in groups treated with tirzepatide at doses of 0.05, 0.10, and 0.30 mg/kg.

B – Individual body weight values on day 7 of the experiment, with the group mean indicated by a horizontal line. Each dot represents an individual animal. ** $p < 0.01$ (Kruskal – Wallis test followed by Dunn's post-hoc test).

Отсутствие статистически значимого эффекта через 30 минут после однократного введения препарата, возможно, свидетельствует о том, что кратковременная активация инкретиновых рецепторов не приводят к немедленным изменениям поведенческих реакций в условиях активированной системы подкрепления. Это соответствует данным о том, что центральные эффекты GLP-1 рецепторной активации формируются постепенно и связаны с изменением активности гипоталамических и мезолимбических нейронов [13]. Показано, что блокада эндогенной сигнализации GLP-1R в вентральной области покрышки (VTA) и прилежащем ядре (NAc) привела к значительному увеличению потребления пищи, установив физиологическую значимость для сигнализации GLP-1 в мезолимбической системе вознаграждения [14]. Наше предположение подтверждается исследованиями функциональной магнитно-резонансной томографии у пациентов, получающих GLP-1 агонисты, демонстрируют снижение реактивности центров вознаграждения на пищевые стимулы после нескольких недель терапии, но не в первые дни лечения [15–17].

Выявленное в ходе работы снижение потребления пищи на 3-и сутки только при максимальной дозе указывает на наличие пороговой степени активации рецепторов, необходимой для реализации поведенческого эффекта. Схожие данные о дозозависимости инкретиновых эффектов продемонстрированы в доклинических моделях для GLP-1R агонистов. Показано, что активация центральных GLP-1R подавляет вознаграждение и мотивацию к приему пищи,

взаимодействуя с мезолимбической системой [17]. Показано, что одновременная активация GIPR и GLP-1R усиливает метаболические и поведенческие эффекты по сравнению с изолированной стимуляцией одного рецептора, что подтверждает концепцию синергизма двойных агонистов [18].

Наиболее выраженное снижение пищевой активности к 7-м суткам введения препарата свидетельствует о формировании устойчивого фармакологического эффекта. Клинические исследования демонстрируют аналогичную динамику постепенного усиления анорексигенного действия тирзепатида в течение первых недель терапии [11, 12]. Показано, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа тирзепатид не уступал семаглутиду и превосходил его по среднему изменению уровня гликированного гемоглобина массы тела по сравнению с исходным уровнем через 40 недель [19]. Кроме того, показаны изменение поведенческих паттернов питания у пациентов на фоне курсового применения препарата [20].

С нейробиологической точки зрения доказанным фактом является экспрессия GLP-1 рецепторов в структурах, участвующих в регуляции как гомеостатического, так и гедонического питания, включая аркуатное ядро гипоталамуса, вентральную область покрышки и прилежащее ядро [13, 14]. Активация GLP-1R в VTA снижает дофаминергическую активность и уменьшает мотивационную значимость пищевых стимулов. Показано, что центральная доставка агониста GLP-1 эксендина-4 подавляла индукцию фазового высвобождения дофамина при внутривенном введении кокаина. Этот

эффект был селективен в отношении передачи сигналов дофамина в ядре NAc [21].

Влияние GIP-рецепторов на центральные механизмы изучено менее подробно, однако показано, что их коактивация может усиливать эффекты GLP-1 через изменение внутриклеточной сигнализации и потенцирование метаболических ответов [18, 22]. Гипотеза о том, что двойная GIP/GLP-1 активация приводит к более выраженной модуляции мезолимбических контуров по сравнению с селективной стимуляцией GLP-1R, представляется биологически обоснованной, но требует прямого нейробиологического подтверждения.

Продemonстрировано влияние тирзепатида на пищевое поведение в модели искусственной гиперактивности системы подкрепления. В отличие от большинства доклинических работ, оценивающих гиперфагию на фоне диет-индуцированного ожирения, настоящая модель позволяет исследовать гедонический компонент питания, связанный с активацией мезолимбической дофаминергической системы. Таким образом, работа расширяет механистическое понимание клинических эффектов тирзепатида.

Полученные данные позволяют рассматривать тирзепатид как потенциальный инструмент коррекции не только метаболических нарушений, но и состояний, сопровождающихся патологически усиленной пищевой мотивацией. Клинические данные указывают на наличие у части пациентов с ожирением выраженного гедонического компонента питания и элементов компульсивного поведения [23–25]. Если гипотеза о центральной модуляции системы вознаграждения подтвердится, это может расширить терапевтические возможности применения двойных инкретиновых агонистов у пациентов с эмоциональным переизбытком и коморбидными расстройствами импульсного контроля [26].

Таким образом, настоящее исследование подтверждает дозо- и времязависимый характер анорексигенного действия тирзепатида в экспериментальной модели эмоционального переизбытка, демонстрирует потенциальную вовлечённость центральных механизмов регуляции мотивации и создаёт предпосылки для дальнейших трансляционных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные подтверждают, что тирзепатид при курсовом введении снижает пищевую активность в модели эмоционального переизбытка и демонстрирует дозо-временную зависимость эффекта. Вместе с тем, для доказательства преимущественно центрального (мотивационного) механизма действия необходимы дополнительные исследования с контролем локомоции/соматического состояния и расширенным набором поведенческих и нейробиологических маркеров системы подкрепления. Обоснована потенциальная роль двойной инкретиновой активации в коррекции пищевого поведения, релевантного клиническим формам ожирения с выраженным гедоническим компонентом, при

одновременном указании на ограничения интерпретации, необходимые для трансляции в клинику.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lillich FF, Imig JD, Proschak E. Multi-Target Approaches in Metabolic Syndrome. *Front Pharmacol*. 2021; 11: 554961. doi: 10.3389/fphar.2020.554961
2. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020; 25(8): 1987. doi: 10.3390/molecules25081987
3. Willard FS, Douros JD, Gabe MB, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020; 5(17): e140532. doi: 10.1172/jci.insight.140532
4. Arillotta D, Floresta G, Papanti Pelletier GD, Guirguis A, Corkery JM, Martinotti G, et al. Exploring the potential impact of GLP-1 receptor agonists on substance use, compulsive behavior, and libido: insights from social media using a mixed-methods approach. *Brain Sci*. 2024; 14(6): 617. doi: 10.3390/brainsci14060617
5. Brunchmann A, Thomsen M, Fink-Jensen A. The effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists on substance use disorder (SUD)-related behavioural effects of drugs and alcohol: a systematic review. *Physiol Behav*. 2019; 206: 232–42. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.03.029
6. Razzaki TS, Weiner A, Shukla AP. Tirzepatide: does the evidence to date show potential for the treatment of early stage type 2 diabetes? *Ther Clin Risk Manag*. 2022; 18: 955–64. doi: 10.2147/TCRM.S328056
7. Thomas MK, Nikooienjad A, Bray R, Cui X, Wilson J, Duffin K, Milicevic Z, Haupt A, Robins DA. Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(2): 388–396. doi: 10.1210/clinem/dgaa863
8. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*. 2020; 31(6): 410–21. doi: 10.1016/j.tem.2020.02.006
9. Sizov VV, Lebedev AA, Pyurveev SS, et al. A method for training rats to electrical self-stimulation in response to raising the head using a telemetry apparatus to record extracellular dopamine levels. *Neurosci Behav Physiol*. 2024; 54(1): 52–60. doi: 10.1007/s11055-024-01568-z
10. Lebedev AA, Bessolova YN, Efimov NS, et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats. *Res Results Pharmacol*. 2020; 6(1): 81–91. doi: 10.3897/rrpharmacology.6.52180
11. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387(3): 205–216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038
12. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel

dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 398(10295): 143–155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6

13. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J, Cowley MA, Dalbøge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014; 124(10): 4473–4488. doi: 10.1172/JCI75276

14. Alhadeff AL, Rupprecht LE, Hayes MR. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control food intake. *Endocrinology*. 2012; 153(2): 647–658. doi: 10.1210/en.2011-1443

15. Bae JH, Choi HJ, Cho KIK, Kim LK, Kwon JS, Cho YM. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist differentially affects brain activation in response to visual food cues in lean and obese individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2020; 44(2): 248–259. doi: 10.4093/dmj.2019.0018

16. Choi W, Nho YH, Qiu L, Chang A, Campos G, Seilheimer RL, et al. Brain activity associated with breakthrough food preoccupation in an individual on tirzepatide. *Nat Med*. 2025; 31(12): 4038–4043. doi: 10.1038/s41591-025-04035-5

17. van Ruiten CC, Ten Kulve JS, van Bloemendaal L, Nieuwdorp M, Veltman DJ, IJzerman RG. Eating behavior modulates the sensitivity to the central effects of GLP-1 receptor agonist treatment: a secondary analysis of a randomized trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2022; 137: 105667. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105667

18. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*. 2020; 31(6): 410–421. doi: 10.1016/j.tem.2020.02.006

19. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021; 385(6): 503–515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519

20. Martin CK, Carmichael OT, Carnell S, Considine RV, Kareken DA, Dydak U, et al. Tirzepatide on ingestive behavior in adults with overweight or obesity: a randomized 6-week phase 1 trial. *Nat Med*. 2025; 31(9): 3141–50. doi: 10.1038/s41591-025-03774-9

21. Fortin SM, Roitman MF. Central GLP-1 receptor activation modulates cocaine-evoked phasic dopamine signaling in the nucleus accumbens core. *Physiol Behav*. 2017; 176: 17–25. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.019

22. Finan B, Yang B, Ottaway N, Smiley DL, Ma T, Clemmensen C, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med*. 2015; 21(1): 27–36. doi: 10.1038/nm.3761

23. Galindo RJ, Cheng AYY, Longuet C, Ai M, Coskun T, Malik R, et al. Insights into the mechanism of action of tirzepatide: a narrative review. *Diabetes Ther*. 2026; 17(1): 19–40. doi: 10.1007/s13300-025-01804-w

24. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387(3): 205–216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038

25. Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1): 225. doi: 10.1186/s12933-021-01412-5

26. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. *Molecules*. 2022; 27(13): 4315. doi: 10.3390/molecules27134315

Сведения об авторах

Деданишвили Николай Сергеевич – аспирант кафедры биологической химии, ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: votrenicolas@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X>

Пюрвеев Сарнг Саналович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии; заведующий межкафедральной экспериментальной лабораторией кафедр патофизиологии, нормальной физиологии и медицинской биофизики ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: dr.purveev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>

Брус Татьяна Викторовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: bant.90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7468-8563>

Васильев Андрей Глебович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: avas7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>

Information about the authors

Nikolai S. Dedanishvili – postgraduate student of the Department of Biological Chemistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: votrenicolas@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X>

Sarng S. Pyurveev – Cand. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pathological Physiology with the course of Immunopathology; head of the Interdepartmental Experimental Laboratory of the Departments of Pathological Physiology, Normal Physiology and Medical Biophysics, St. Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: dr.purveev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>

Tatiana V. Brus – Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pathological Physiology with the course of Immunopathology St. Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: bant.90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7468-8563>

Andrei G. Vasiliev – Dr. Sc. (Med.), professor, head of the Department of Pathological Physiology with the course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: avas7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА АЛИМЕНТАРНЫЙ ПУТЬ ЗАРАЖЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРОЛИЧЬЕЙ МОДЕЛИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Решетников М.Н.^{1,2},
Плоткин Д.В.^{1,3},
Виноградова Т.И.⁴,
Догондзе М.З.⁴,
Иванова Д.А.^{1,2},
Зубань О.Н.^{1,2},
Яблонский П.К.⁴

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (107014, г. Москва, Стромынка, д.10, Россия)

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1, Россия)

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (117513, г. Москва, ул. Островитянова д. 1, Россия)

⁴ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Решетников Михаил Николаевич
e-mail: neipogen@list.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Увеличение числа случаев генерализованной туберкулезной инфекции с поражением кишечника, особенно у ВИЧ-позитивных пациентов диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Туберкулез передается воздушно-капельным путем, однако известны случаи туберкулеза кишечника, при которых инфицирование произошло алиментарным путем. Поскольку такие случаи крайне редки, вероятно, существуют особые иммунологические и эпидемиологические условия для проникновения *Mycobacterium tuberculosis* в стенку кишки и развития в ней первичного воспаления.

Целью настоящего исследования является изучение возможности алиментарного пути заражения туберкулезной инфекцией у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных особей на воспроизводимой кроличьей модели.

Материалы и методы. В эксперименте были использованы кролики, распределенные на три группы. Животным перорально вводили суспензию культуры стандартного лабораторного штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Первая группа включала иммунокомпетентных и иммуносупрессированных инфликсимабом кроликов, вторая – животных с повторным заражением на фоне иммунодефицита, третья – кроликов с комбинацией медикаментозной иммуносупрессии и химически индуцированного энтероколита. Для оценки результатов заражения использовали клиническое наблюдение, детекцию ДНК МБТ в кале, кожную пробу с АТР, патологоанатомическое, гистологическое и молекулярно-генетическое исследование органов.

Результаты. У животных 1-й и 2-й групп, несмотря на временное выделение ДНК МБТ с калом (60–70 %), признаки туберкулезного воспаления в органах отсутствовали. В 3-й группе макро- и микроскопические признаки туберкулеза выявлены в легких у 83,3 % животных и в мезентериальных/внутригрудных лимфатических узлах у 58,3 %. При этом специфического гранулематозного поражения кишечника не обнаружено ни в одной из групп.

Заключение. Развитие туберкулезного энтероколита у кроликов при пероральном заражении маловероятно. Алиментарный путь инфицирования может приводить к генерализованному туберкулезу только при сочетании двух ключевых предрасполагающих факторов: системной иммуносупрессии и предшествующего повреждения кишечного барьера.

Ключевые слова: экспериментальный туберкулез, алиментарный путь заражения, животная модель, кролик, модель туберкулезного энтероколита, эрозии и язвы кишечника, диссеминация

Для цитирования: Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Виноградова Т.И., Догондзе М.З., Иванова Д.А., Зубань О.Н., Яблонский П.К. Новый взгляд на алиментарный путь заражения туберкулезом с использованием кроличьей модели (экспериментальное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 171-181. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.21

Статья поступила: 18.11.2025
Статья принята: 29.05.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

A NEW LOOK AT THE ALIMENTARY ROUTE OF TUBERCULOSIS TRANSMISSION USING A RABBIT MODEL (EXPERIMENTAL STUDY)

**Reshetnikov M.N.^{1,2},
Plotkin D.V.^{1,3},
Vinogradova T.I.⁴,
Dogonadze M.Z.⁴,
Ivanova D.A.^{1,2},
Zuban O.N.^{1,2},
Yablonsky P.K.⁴**

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control (Stromynka Str., 10, Moscow 107014, Russian Federation)

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya Str., 2/1-1, Moscow 125993, Russian Federation)

³ Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova Str., 1/6, Moscow 117513, Russian Federation)

⁴ Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute (Ligovskiy Av., 2-4, Saint-Petersburg 191036, Russian Federation)

Corresponding author:
Mikhail N. Reshetnikov
e-mail: neipogen@list.ru

ABSTRACT

Background. The increase in the number of cases of generalized tuberculosis infection with intestinal damage, especially in HIV-positive patients, underscores the need for further study of this problem. Tuberculosis is transmitted by airborne droplets; however, there are known cases of intestinal tuberculosis in which infection occurred through the alimentary route. Since such cases are extremely rare, there are likely specific immunological and epidemiological conditions that allow *Mycobacterium tuberculosis* to penetrate the intestinal wall and develop primary inflammation.

The aim. To study the possibility of an alimentary route of tuberculosis infection in immunocompetent and immunocompromised individuals using a reproducible rabbit model.

Materials and Methods. The experiment involved rabbits, divided into three groups. Animals were orally administered a suspension of a standard laboratory isolate *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. The first group included immunocompetent rabbits immunosuppressed with infliximab, the second group had animals reinfected against the background of immunodeficiency, and the third group included rabbits with a combination of drug-induced immunosuppression and chemically induced enterocolitis. To assess the results of infection, clinical observation, detection of MTB DNA in feces, skin test with ATR, pathoanatomical, histological and molecular genetic examination of organs were used.

Results. Despite the temporary shedding of MTB DNA in feces (60–70 %), no signs of tuberculous inflammation in the organs were present in animals in groups 1 and 2. In group 3, macro- and microscopic signs of tuberculosis were detected in the lungs of 83.3 % of the animals and in the mesenteric/intrathoracic lymph nodes of 58.3 %. At the same time, no specific granulomatous intestinal lesions were found in any of the groups.

Conclusion. The development of tuberculous enterocolitis in rabbits following oral infection is unlikely. The alimentary route of infection can lead to generalized tuberculosis only when two key predisposing factors are present: systemic immunosuppression and previous damage to the intestinal barrier.

Keywords: experimental tuberculosis, alimentary route of infection, animal model, rabbit, model of tuberculous enterocolitis, erosions and ulcers of the intestine, dissemination

Received: 18.11.2025
Accepted: 29.05.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Reshetnikov M.N., Plotkin D.V., Vinogradova T.I., Dogonadze M.Z., Ivanova D.A., Zuban O.N., Yablonsky P.K. A new look at the alimentary route of tuberculosis transmission using a rabbit model (experimental study). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 171-181. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.21

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в борьбе с туберкулезом, он остается глобальной инфекционной угрозой для всего населения планеты. Пандемия ВИЧ-инфекции, применение генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов интерлейкинов) и глюкокортикоидов, а также коморбидные состояния (сахарный диабет, аутоиммунные и онкологические заболевания и др.) формируют обширную группу иммунокомпрометированных пациентов. У этих лиц отмечен неуклонный рост числа случаев генерализованного и внелегочного туберкулеза, в том числе с поражением органов брюшной полости [1]. Среди всех форм абдоминального туберкулеза энтероколит выделяется как наиболее тяжелый, приводящий к таким осложнениям, как перфорация, кровотечения и кишечная непроходимость [2]. Для изучения путей заражения, механизмов развития болезни и апробации новых методов лечения возможно использование животных моделей.

Обширные исследования, проведенные за последние несколько десятилетий, продемонстрировали, что кролики являются подходящей моделью для изучения патологических процессов, вызванных *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), включая активный туберкулез (ТБ) и латентную туберкулезную инфекцию. Природа инфицирующего штамма МБТ, доза инокулята и предшествующая вакцинация определяют исход инфекции у кроликов. Кроме того, кролики являются превосходной моделью для изучения внелегочного туберкулеза из-за близкого сходства клинических признаков, векторов прогрессирования заболевания и иммунопатологических реакций между этими животными и людьми [3, 4]. Известно, что аутбредные кролики относительно устойчивы к внутривенному и аэрозольному заражению культурой МБТ и обычно выздоравливают от инфекции через 4–6 месяцев, также, как и большинство иммунокомпетентных людей. Кроме того, после экспериментального аэрозольного заражения МБТ у кроликов развиваются легочные гранулемы, а иногда и полости распада, морфологически схожие с человеческими [5].

В подавляющем большинстве случаев туберкулез передается воздушно-капельным путем и после развития первичного очага в легких или лимфатических узлах средостения при ослаблении иммунной защиты лимфогематогенно распространяется в другие органы и ткани [6, 7]. Тем не менее, известны наблюдения туберкулеза кишечника, при которых инфицирование произошло алиментарным путем при употреблении зараженного молока или при проглатывании мокроты [7]. Поскольку такие случаи крайне редки, вероятно, существуют особые иммунологические и эпидемиологические условия для проникновения МБТ в стенку кишки и развития в ней первичного воспаления.

Целью настоящего исследования является изучение возможности алиментарного пути заражения туберкулезной инфекцией у иммунокомпетентных

и иммунокомпрометированных особей на воспроизводимой кроличьей модели.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование было проведено на 32 кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» весом 2540–3110 граммов [8]. Все животные получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» НИЦ «Курчатовский институт». Для выполнения работы использовали кроликов без внешних признаков заболевания, прошедших двухнедельный карантинный режим в условиях сертифицированного вивария на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ.

Кроликов содержали в одинаковых условиях, на стандартном водном и пищевом режиме. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными, декларированными в «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 170», а также руководствуясь ГОСТ 33216–2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами» [9]. На проведение исследования получено разрешение независимого этического комитета ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол заседания № 80.3 от 23.06.2021 г) и оно полностью соответствовало Постановлению Государственного санитарного врача Российской Федерации № 4 от 28 января 2021 года «Об утверждении санитарных правил и норм СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

В качестве инфекционного агента использовали суспензию культуры стандартного международного вирулентного тест-штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (получен 07.08.2013 г. из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ). Объем вводимой культуры составил 10^6 КОЕ (колониеобразующих единиц): для кроликов – 0,1 мг/0,5 мл в 2 мл физиологического раствора. Суспензия микобактерий вводилась животным перорально в двух кишечнорастворимых желатиновых капсулах с помощью таблеткодавателя («Neoterica Vetpro»; Россия).

В зависимости от условий экспериментального заражения все животные были случайным образом распределены на три группы. В первую вошли 10 кроликов, 5 из которых пероральное заражение проводили без введения иммуномодулирующих препаратов (1а группа), а 5 особям предварительно была моделирована лекарственная иммуносупрессия (1б группа). Вторую группу животных составили 10 кроликов с вторичным медикаментозным иммунодефицитом, которым пероральное заражение осуществлялось дважды с интервалом в 30 суток. В третью группу (12 животных) включили кроликов, которым помимо иммунодефицитного состояния, перед введением капсул

с культурой МБТ, также моделировался химический энтероколит (табл. 1).

Для моделирования лекарственного иммунодефицита снижали концентрацию фактора некроза опухолей (TNF- α – основного цитокина, регулятора образования и устойчивости гранулем) в крови лабораторных животных, путем внутривенного введения ингибитора TNF- α инфликсимаба в краевую ушную вену (химерного мышино-человеческого моноклонального антитела) («БИОКАД»; Россия) из расчета 16 мг на кг массы тела [10, 11].

Выбор инфликсимаба в качестве иммуносупрессанта обусловлен тем фактом что, несмотря на различия в аминокислотной последовательности TNF- α человека и кролика, химерные моноклональные антитела (инфликсимаб) обладают достаточной перекрестной реактивностью и способностью нейтрализовать кроличий TNF- α *in vivo*, что подтверждено в исследованиях по моделированию различных иммуновоспалительных заболеваний у этих животных [12, 13].

В качестве средства, вызывающего неспецифический колит у животных, использовали 0,1 и 0,5 % раствор Dextran sulfate sodium (DSS) ("TdB Labs", Sweden, CAS Number: 9011-18-1, Molecular weight 40000 Mw; Швеция), с учетом его наиболее безопасных концентраций и индукции катарального и эрозивно-язвенного воспаления [14, 15]. В течение 6 суток кролики получали из поилок воду, содержащую раствор DSS (в среднем до 1350 мл), 6 особей 0,1 % раствор, а остальные 6 животных – 0,5 % раствор в смеси с фенхелевым чаем (для маскировки неприятного вкуса и запаха).

Наблюдение за животными осуществляли ежедневно в течение всего времени экспериментального исследования. Контроль массы тела проводился на 20, 60 и 90 сутки эксперимента, на 10 сутки кал кроликов был исследован на наличие ДНК МБТ, а на 35 сутки выполнялась кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест; Россия): оценка теста осуществлялась через 72 часа.

Эвтаназию проводили на 90 сутки от момента заражения путем передозировки средств для наркоза: пропofол 70 мг и рокурония бромид 30 мг внутривенно.

При аутопсии для морфологического и бактериоскопического исследования забирали образцы большого сальника, фрагменты тонкой и толстой кишки, мезентериальные лимфатические узлы, сердце, печень, селезенку, почки и легкие, для молекулярно-генетического – участки кишечника, легких, лимфатических узлов и сальника.

Биологический материал маркировали и фиксировали в 10 % растворе нейтрального забуференного формалина. Микроскопическое исследование проводили на микроскопе NikonCi-S ("Nikon Corporation"; Япония) с видеоцифровой обработкой изображений для архивации материала и дальнейшей его обработки. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Цилю – Нельсену. Наличие ДНК микобактерий туберкулеза в тканях определяли полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с использованием набора реагентов «Амплитуб-РВ» (ООО «Синтол»; Россия).

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка программирования Python (v. 3.12, Python Software Foundation)¹.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемых значениях < 10). Для количественных данных (масса тела) рассчитывали среднее арифметическое (M) и среднеквадратичное отклонение (m). Данные представлены в формате $M \pm m$. Проверку нормальности распределения проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для оценки динамики массы тела внутри 3-й группы (сравнение связанных выборок на 2-е и 10-е сутки) использовали парный t -критерий Стьюдента (распределение признака не противоречило нормальному). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, использовали двусторонний p -уровень значимости.

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИВОТНЫХ ПО ГРУППАМ И ВРЕМЕННЫЕ СРОКИ РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПОВ ЭКСПЕРИМЕНТА

Группы	DSS	Инфликсимаб	МБТ	Эвтаназия
1а группа (n=5)	-	-	на 1 сутки	на 90 сутки
1б группа (n=5)	-	на 1 сутки	на 2 сутки	на 90 сутки
2 группа (n=10)	-	на 1 и 29 сутки	на 2 и 30 сутки	на 90 сутки
3 группа (n=12)	с 1 по 6 день	на 9 сутки	на 10 сутки	на 90 сутки

TABLE 1
DISTRIBUTION OF ANIMALS INTO GROUPS AND TIMEFRAMES OF VARIOUS STAGES OF THE EXPERIMENT

¹ <https://www.python.org/>

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При наблюдении за кроликами 1 и 2 групп в течение всего времени эксперимента не отмечено различий и особенностей в поведенческих реакциях – животные активно потребляли корм и воду, вес кроликов увеличивался в среднем на $142 \pm 13,5$ грамма каждые 30 дней. Напротив, у модельных объектов 3 группы зафиксировано изменение в поведении всех 12 особей: со вторых суток отмечена вялость, апатия, гиподинамия, снижение аппетита, которые полностью нивелировались к 16 суткам эксперимента. Также у 9 из 12 кроликов 3 группы отмечено расстройство пищеварения в виде многократного жидкого стула на 2–5 сутки на фоне действия DSS и кратковременное снижение массы тела в среднем на $151 \pm 9,3$ грамма ($p < 0,01$ для парного t -критерия Стьюдента). К концу первого месяца эксперимента животные 3 группы стали активно прибавлять в весе и к 30 суткам их активность и пищевое поведение не отличались от кроликов первых двух групп. Детекция ДНК МБТ в кале животных на 7–10 сутки показала примерно одинаковые результаты положительных тестов: в 1 группе у 6 из 10 (60,0 %), во 2 группе у 7 из 10 (70,0 %) и в 3 группе у 9 из 12 (75 %) ($p = 0,74$). Оценка результатов кожной пробы с АТР выявила наличие эритемы и папулы только у 8 кроликов 3 группы (66,7 %).

При аутопсии животных 1 и 2 групп признаков туберкулезного воспаления при визуальном осмотре и гистологическом исследовании основных органов и тканей выявлено не было. В миокарде большинства кроликов отмечалась умеренная гидропическая дистрофия кардиомиоцитов, отек стромы и венозное полнокровие последней. В печени животных чаще всего (75,0 %) наблюдалось умеренное венозное полнокровие, дистрофия гепатоцитов, мелкоочаговая слабо выраженная лимфоидная инфильтрация отдельных портальных трактов или их слабо выраженный фиброз. В почках кроликов не зафиксировано

каких-либо патологических изменений. Серозные покровы грудной и брюшной полости оказались не измененными у всех модельных животных, а признаки неспецифического слабо или умеренно выраженного энтерита выявлялись у четырех особей (20,0 %). Следует отметить, что кролики, получившие ингибитор TNF- α , демонстрировали косвенные признаки иммуносупрессии (селезенка и лимфатические узлы) в виде уменьшения размеров фолликулов, нечеткости контуров фолликулов, слабо выраженной макрофагальной реакции и полнокровие красной пульпы селезенки. В легких 13 животных (65,0 %) наблюдались явления неспецифического бронхита, пневмонии или абсцесса легкого (рис. 1). Бактериоскопические и молекулярно-генетические методики не выявили кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) или ДНК МБТ во всех исследуемых органах и тканях животных 1-й и 2-й групп. Специфические признаки туберкулезного воспаления были обнаружены у кроликов 3-й группы.

Результаты аутопсии кроликов 3 группы показал наличие макроскопических признаков тотального туберкулезного воспаления в легких 10 животных (83,3 %), а также увеличение брыжеечных и внутригрудных лимфатических узлов у 7 особей (58,3 %). При осмотре петель тонкой и толстой кишки в 75 % наблюдений ($n = 9$) отмечались явления отека серозного покрова, непродолжительные участки гиперемии висцеральной брюшины, а также эрозии или неглубокие язвы со стороны слизистой оболочки.

Гистологическое исследование тканей кишечника не выявило специфической гранулематозной реакции у всех модельных животных, найденные изменения соответствовали неспецифическому энтероколиту и наблюдались в виде отека подслизистого слоя, лейкоцитарной инфильтрации, атрофии ворсин и появления эрозий (рис. 2). При окраске по Цилю – Нельсену в тканях кишечника КУМ не обнаружено, а ПЦР-диагностика не выявила ДНК МБТ в представленных образцах.

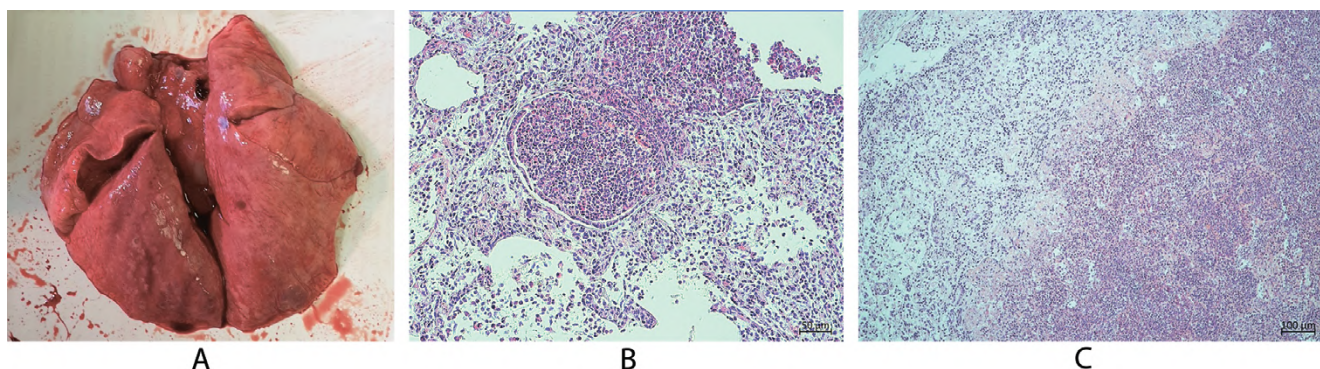


РИС. 1.

А – макропрепарат: легкие кролика с явлениями пневмонии; В – ткань легкого с явлениями неспецифического острого гнойного эндобронхита, окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 50 мкм; С – острый абсцесс в тканях легкого кролика; окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 100 мкм

FIG. 1.

А – gross specimen: rabbit lungs with signs of pneumonia; В – lung tissue with signs of nonspecific acute purulent endobronchitis, hematoxylin and eosin staining, scale bar 50 µm; С – acute abscess in rabbit lung tissue; hematoxylin and eosin staining, scale bar 100 µm

В отдельных лимфатических узлах средостения и брыжейки кишечника ($n = 7$; 58,3 %) отмечалось нарушение архитектоники лимфоидной ткани за счет образования эпителиоидно-клеточных гранул с казеозными массами в центре. Лимфоидная ткань сохранялась в субкапсулярных отделах, гранулематозное воспаление было представлено преимущественно активированными макрофагами с выраженной цитоплазмой, эпителиоидными клетками и единичными гигантскими многоядерными клетками типа

Лангханса, в окрашенных по Цилю – Нильсену срезах визуализировались многочисленные микроколонии кислотоустойчивых микобактерий (рис. 3).

Детекция ДНК МБТ в тканях лимфатических узлов дала положительный результат в 5 образцах (41,7 %). В селезенке 3-х кроликов было выявлено гранулематозное воспаление (25,0 %) (рис. 4).

При исследовании легочной ткани у 10 (83,3 %) животных 3 группы выявлено туберкулезное воспаление различной степени выраженности с преобладанием

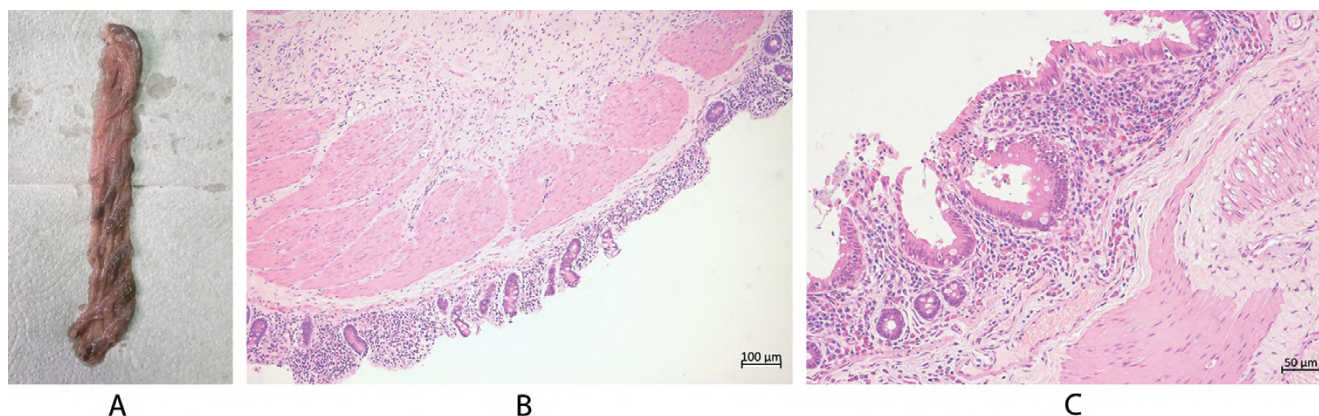


РИС. 2.

А – макропрепарат: кишка кролика (вид слизистой оболочки) с явлениями энтерита; В – эрозированная слизистая кишечника с признаками активно текущего хронического воспаления; окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 100 мкм; С – слизистая оболочка кишечника с явлениями хронического воспаления, поверхностными микроэрозиями с транслокацией микробной флоры под эпителий экструзионной зоны; окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 100 мкм

FIG. 2.

А – gross specimen: rabbit intestine (view of mucosa) with signs of enteritis; В – eroded intestinal mucosa with signs of active chronic inflammation; hematoxylin and eosin staining, scale bar 100 µm; С – intestinal mucosa with signs of chronic inflammation, superficial microerosions with translocation of microbial flora under the epithelium of the extrusion zone; hematoxylin and eosin staining, scale bar 100 µm

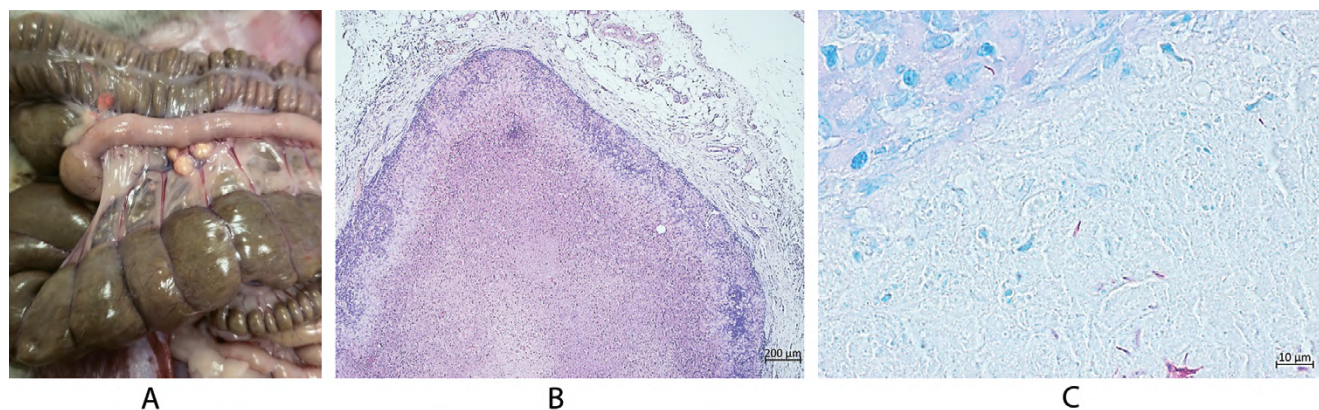


РИС. 3.

А – макропрепарат: увеличенные лимфатические узлы брыжейки тонкой кишки кролика; В – туберкулезный мезаденит с субтотальным поражением, формированием обширного казеозно-некротического очага, окруженным эпителиоидно-клеточным валом с единичными гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса, окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 200 мкм; С – кислотоустойчивые микобактерии в цитоплазме эпителиоидных клеток и свободно лежащие в некротических массах пораженного лимфатического узла, окраска по Цилю – Нильсену, масштабная линейка 10 мкм

FIG. 3.

А – gross specimen: enlarged mesenteric lymph nodes of the rabbit small intestine; В – tuberculous mesenteric adenitis with subtotal involvement, formation of an extensive caseous-necrotic focus surrounded by an epithelioid cell wall with occasional Langhans-type multinucleated giant cells, stained with hematoxylin and eosin, scale bar 200 µm; С – acid-fast mycobacteria in the cytoplasm of epithelioid cells and freely present in necrotic masses of the affected lymph node, Ziehl – Neelsen staining, scale bar 10 µm

деструктивных форм и формированием мелких полостей распада. В альвеолярном рисунке легких прослеживались многочисленные дистелектазы, эпителиоидно-клеточные гранулемы продуктивного и альтеративного типа (с казеозным некрозом в центре) (рис. 5). В окружающих тканях отмечено умеренно-выраженное интерстициальное воспаление с экссудативным компонентом. В окрашенных по Цилю – Нильсену срезах выявлялись единичные КУМ. В почках, печени и миокарде у кроликов данной группы также отмечены умеренно выраженные проявления интоксикации в виде венозного полнокровия и кровоизлияний, дистрофических изменений во внутренних органах, отек их стромы. В органах иммунной системы (селезенка, другие лимфатические узлы) регистрировались изменения реактивного характера и стертость фолликулярных структур.

Таким образом, у кроликов 1 и 2 группы, даже на фоне иммуносупрессии и повторного перорального заражения, признаки туберкулезного воспаления не определялись. Напротив, у животных 3 группы в подавляющем большинстве случаев зафиксированы очаги туберкулезного процесса в легких и лимфатических узлах без гранулематозного поражения кишечника.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Алиментарный путь передачи туберкулеза рассматривается в литературных источниках, как дополнительный путь заражения [16, 17]. Более того, развитие туберкулезного энтероколита, также ассоциируется с употреблением зараженных молочных продуктов или проглатыванием инфицированной мокроты при первичном туберкулезном очаге в легких [18]. Экспериментальные доказательства подобных утверждений были проведены более 100 лет назад и имели

описательный характер. Так, например, в 1868 году J.A. Villemin добавлял мокроту больных туберкулезом к корму нескольким морским свинкам и через 3 месяца вывел животных из эксперимента. При аутопсии эрозивные изменения были обнаружены в тонкой и слепой кишке, однако гистологическое или культуральное подтверждение туберкулезной инфекции представлено в работе не было [19]. Позднее, в 1933 году, M. McConkey и D.T. Smith провели серию аналогичных экспериментов. Семьдесят две взрослые морские

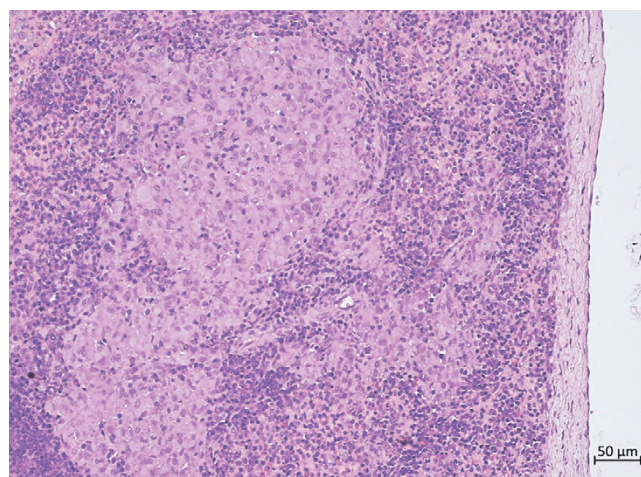


РИС. 4.

Туберкулезное воспаление в тканях селезенки с формированием неправильной формы продуктивных эпителиоидно-клеточных гранул с единичными гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса, окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 50 мкм

FIG. 4.

Tuberculous inflammation in the spleen tissue with the formation of irregularly shaped productive epithelioid-cell granulomas containing occasional Langhans-type multinucleated giant cells, stained with hematoxylin and eosin, scale bar 50 μm

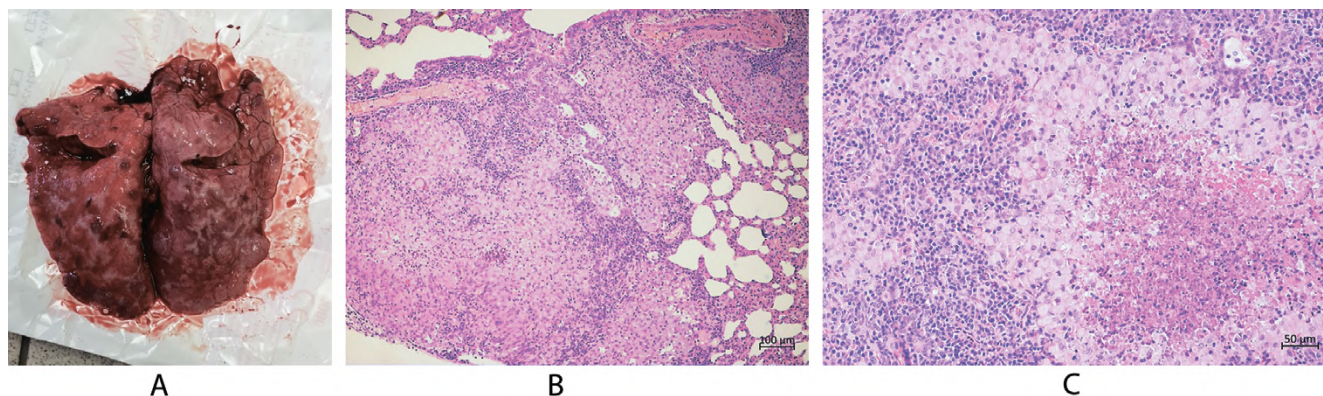


РИС. 5.

А – макропрепарат: легкие кролика, с казеозной пневмонией В, С – туберкулезное воспаление в тканях легкого: субплеврально ацинозно-нодозные сливающиеся продуктивные эпителиоидно-клеточные гранулемы (В) с гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса и казеозно-некротические очаги (С), окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка 100 мкм (В), 50 мкм (С)

FIG. 5.

А – gross specimen: lungs of a rabbit with caseous pneumonia. В, С – Tuberculous inflammation in lung tissues: subpleural acinar-nodular confluent productive epithelioid-cell granulomas (В) with Langhans-type giant multinucleated cells and caseous-necrotic foci (С), stained with hematoxylin and eosin, scale bar 100 μm (В), 50 μm (С)

свинки ежедневно получали в пищу корм с инфицированной мокротой в течение 4 месяцев. Половина животных содержалась на диете с частичным дефицитом аскорбиновой кислоты; у 26 свинок развился язвенный туберкулёз кишечника. Из оставшихся 35 животных, чей рацион дополнялся достаточным количеством витамина С, только у двух были выявлены туберкулёзные язвы кишечника [20].

Комментируя результаты подобных экспериментов, можно отметить несомненную методологическую ошибку в выборе модельного объекта. Как известно, морские свинки чрезвычайно чувствительны и восприимчивы к инфекции, вызываемой *Mycobacterium tuberculosis*, при любом пути передачи, включая алиментарный [21]. Пищеварительный тракт морских свинок не является значительным барьером для микобактерий, но вероятнее всего при этом, кроме кишечника должны были поражаться легкие и органы иммунной системы животных [22].

Наиболее достоверные сведения об алиментарном пути заражения свинок получены в эксперименте, проведенном J. Gao et al. в 2018 году [23]. Животным опытной группы в поилки добавляли по 100 мл питьевой воды, содержащей 2×10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ) стандартного штамма МБТ H37Rv в течение 8 часов. Эвтаназия осуществлена в конце 4 месяца эксперимента – гранулематозное поражение было обнаружено в легких, селезенке и лимфатических узлах модельных животных, культуральное исследование суспензии из перечисленных органов демонстрировало рост колоний МБТ на твердых питательных средах через 1,5 месяца. При этом в гистологических препаратах различных отделов кишечника не было выявлено специфических изменений, свойственных туберкулезному энтероколиту. Следует отметить, что экспериментальные животные получали коммерческий корм, в котором аскорбиновая кислота содержалась в достаточном количестве, что может являться одним из факторов иммунной защиты и энтеропротективного действия, предотвращающего развитие воспаления в кишечной стенке [23].

При использовании поисковых систем PubMed и Scopus нами не найдены публикации об алиментарном заражении кроликов МБТ или моделировании туберкулезного энтероколита. Исключение составляют опыты Штефко В.Г. (1941), который вводил крысам и кроликам внутрибрюшинно адреналин, после чего внутривенно заражал их эмульсией микобактерий туберкулеза [24]. Такая комбинация по данным автора, в 70–80 % наблюдений позволяла моделировать язвенный туберкулёз кишечника у выживших животных, однако большинство кроликов и крыс погибало от адреналового шока. Достоверность полученных данных достаточно сомнительна, в работе отсутствуют доказательства туберкулезной природы язв, и с большей долей вероятности были описаны «стрессовые» адреналовые язвы кишечника [25].

В ходе проведенного эксперимента нам так же не удалось воспроизвести ни инфильтративный,

ни эрозивно-язвенный туберкулезный энтероколит, однако были получены достоверные доказательства алиментарного пути заражения лабораторных животных с развитием генерализованных форм туберкулеза. Несмотря на уязвимость кишечника кролика (слабая моторика, физиологический стаз), иммунная система адекватно реагирует на присутствие МБТ в пищевом комке [26, 27]. Согласно нашим наблюдениям, у иммунокомпетентных кроликов, при пероральном заражении суспензией микобактерий, туберкулезное воспаление не развивается в силу естественного иммунного барьера, который представлен клетками кишечного эпителия, иммунокомпетентными агранулоцитами и иммунными белками. Вероятнее всего, в кишечнике происходит гибель основной массы возбудителя и его транзитная миграция по кишке, что мы и наблюдали у кроликов 1 и 2 группы (положительная детекция ДНК МБТ в кале). Лекарственная иммуносупрессия и повторное заражение суспензией МБТ также не сыграли решающей роли в развитии локального или генерализованного туберкулезного воспаления, что нам и продемонстрировали результаты кожной пробы с АТР и аутопсии кроликов 1 и 2 групп.

Напротив, данные полученные при аутопсии кроликов 3 группы свидетельствуют, что в условиях общей иммуносупрессии и повреждения кишечного иммунологического барьера (DSS-энтероколит) происходит внедрение МБТ стенку кишки, однако специфического воспаления в слизистом и подслизистом слое не развивается или оно имеет абортный характер. Однако, поражение туберкулезной инфекцией мезентериальных лимфатических узлов практически в половине наблюдений (58,0 %; $p = 0,001$) может косвенно свидетельствовать о проникновении в них МБТ из кишечника с формированием, так называемого первичного туберкулезного комплекса и дальнейшего персистирования МБТ в лимфоидной ткани. Такой вывод подтверждается положительной кожной пробой с АТР в 76 % наблюдений. Результаты вскрытия кроликов 3 группы дают основания полагать, что на фоне иммунодефицита, происходит генерализация инфекции с лимфогематогенным поражением селезенки (25,0 %; $p = 0,063$) и легких (83,0 %; $p < 0,001$) кроликов. Таким образом, только при сочетании двух предрасполагающих факторов (иммуносупрессия и воспалительное повреждение) формировались благоприятные условия для проникновения *Mycobacterium tuberculosis* в кишечную стенку и далее в системный кровоток, что и способствовало развитию туберкулезного лимфаденита, спленита и туберкулеза легких без характерного поражения кишечника.

ВЫВОДЫ

Пероральное введение *M. tuberculosis* иммунокомпетентным кроликам не приводит к развитию туберкулезного энтероколита или генерализованного туберкулеза, несмотря на временное выделение ДНК МБТ с калом, что свидетельствует о транзитном

характере присутствия микобактерий в кишечнике. Ни медикаментозная иммуносупрессия, ни повторное пероральное заражение не являются достаточными условиями для преодоления кишечного барьера и развития специфического туберкулезного воспаления в кишечнике или других органах. Сочетанное воздействие иммуносупрессии и химического повреждения слизистой оболочки кишечника (DSS-энтероколит) создает условия для проникновения МБТ в системный кровоток с последующим развитием туберкулезного лимфаденита (58,3 %) и деструктивного туберкулеза легких (83,3 %). Отсутствие гранулематозного воспаления в кишечнике после алиментарного заражения при наличии очагов в легких и лимфатических узлах позволяет предположить, что кишечник является барьером, преодолеваемым микобактериями лишь при выраженном повреждении его защитных свойств, а последующее развитие инфекции происходит по механизму лимфогематогенной диссеминации. Кролик является адекватной моделью для изучения алиментарного пути инфицирования туберкулезом, в особенности – для анализа условий, способствующих системной диссеминации инфекции без формирования первичного кишечного очага. Обнаружение ДНК МБТ или КУМ в кале не служит достоверным фактом, как развития туберкулезного энтероколита, так и наличия туберкулезной инфекции в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует, что для реализации алиментарного пути заражения туберкулезом необходимы не только наличие возбудителя в просвете кишки, но и существенное нарушение локальных и системных иммунных механизмов защиты. Полученные данные важны для понимания патогенеза редких случаев абдоминального туберкулеза у человека и подтверждают роль кишечника как возможных входных ворот инфекции при строго определенных условиях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hatgoankar K, Hatgaonkar A, Dawande P. Revisiting the Era of Intestinal Tuberculosis: A Case Presenting as Small Bowel Obstruction with Classical Imaging and Histopathological Appearances. *Cureus*. 2024; 16(1): e51836. doi: 10.7759/cureus.51836
2. Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Синицын М.В., Гафаров У.О., Беленцева О.В. Хирургические осложнения абдоминального туберкулеза у пациентов с различным иммунным статусом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; (4): 46-53.

- [Reshetnikov MN, Plotkin DV, Sinitsyn MV, Gafarov UO, Belentseva OV. Surgical complications of abdominal tuberculosis in patients with different immune status. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; (4): 46-53. (In Russ.)). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-46-53
3. Corleis B, Bastian M, Hoffmann D, Beer M, Dorhoi A. Animal models for COVID-19 and tuberculosis. *Front Immunol*. 2023; 14: 1223260. doi: 10.3389/fimmu.2023.1223260
4. Subbian S, Tsenova L, O'Brien P, Yang G, Kushner NL, Parsons S, et al. Spontaneous latency in a rabbit model of pulmonary tuberculosis. *Am J Pathol*. 2012; 181(5): 1711-24. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.07.019
5. Elkington P, Lerm M, Kapoor N, Mahon R, Pienaar E, Huh D, et al. *In Vitro* Granuloma Models of Tuberculosis: Potential and Challenges. *J Infect Dis*. 2019; 219(12): 1858-1866. doi: 10.1093/infdis/jiz020
6. Gómez-Piña JJ. Tuberculosis peritoneal. *Med Int Méx*. 2018; 34(3): 490-496. doi: 10.24245/mim.v34i3.2171
7. Al-Zanbagi AB, Shariff MK. Gastrointestinal tuberculosis: A systematic review of epidemiology, presentation, diagnosis and treatment. *Saudi J Gastroenterol*. 2021; 27(5): 261-274. doi: 10.4103/sjg.sjg_148_21
8. Плоткин Д.В., Решетников М.Н., Виноградова Т.И., Зюзя Ю.Р., Гафаров У.О., Журавлев В.Ю., и др. Выбор модельного объекта для воспроизведения абдоминального туберкулеза. *Туберкулёз и социально значимые заболевания*. 2021; 9(3): 18-25. [Plotkin DV, Reshetnikov MN, Vinogradova TI, Zyuzya YuR, Gafarov UO, Zhuravlev VY, et al. Choosing a model object for reproducing abdominal tuberculosis. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2021; 9(3): 18-25. (In Russ.)). doi: 10.54921/2413-0346-2021-12-3-18-25
9. ГОСТ 33216–2014. Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами. – М.: Стандартинформ, 2016. [GOST 33216–2014. *Rules of work with laboratory rodents and rabbits*. Moscow, Standartinform Publ., 2016. (In Russ.)).
10. Plotkin DV, Vinogradova TI, Reshetnikov MN, Ariel BM, Zyuzya YR, Zhuravlev VY, et al. Features of the pathogenetic mechanisms of tuberculous peritonitis in an experiment. *Bulletin of RSMU*. 2021; (4): 20–7. doi: 10.24075/brsmu.2021.036
11. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020; 10(1): 19-28. [Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose Selection in Pre-clinical Studies: Cross-Species Dose Conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020; 10(1): 19-28. (In Russ.)). doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28
12. Zhang Q, Lv Hh, Chen A, Liu F, Wu X. Efficacy of infliximab in a rabbit model of osteoarthritis. *Connect Tissue Res*. 2012; 53(5): 355-358. doi: 10.3109/03008207.2012.661001
13. Henriksen ML, Teisner A, Kjeldsen J, Kalliokoski O, Hau J, Hansen SW. The Effect of Induced Antibodies with Respect to Neutralization, Clearance Rate and Func-

tional Activity in a Rabbit/Infliximab Model. *In Vivo*. 2016; 30(5): 557-565.

14. Leonardi I, Nicholls F, Atrott K, Cee A, Tewes B, Greinwald R, et al. Oral administration of dextran sodium sulphate induces a caecum-localized colitis in rabbits. *Int J Exp Pathol*. 2015; 96(3): 151-62. doi: 10.1111/iep.12117

15. Решетников М.Н., Виноградова Т.И., Зюзя Ю.Р., Плоткин Д.В., Волков А.А., Догонадзе М.З., и др. Выбор оптимальной концентрации декстрана сульфата натрия для воспроизведения химически индуцированного колита у кроликов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; (9): 125-130. [Reshetnikov MN, Vinogradova TI, Zyuzya YuR, Plotkin DV, Volkov AA, Dogonadze MZ, et al. Choosing the optimal concentration of dextran sulfate sodium for reproducing chemically induced colitis in rabbits. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; (9): 125-130. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-125-130

16. Long R, Divangahi M, Schwartzman K. Chapter 2: Transmission and pathogenesis of tuberculosis. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*. 2022; 6(sup 1): 22-32. doi: 10.1080/24745332.2022.2035540

17. Перельман М.И. *Фтизиатрия. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медна, 2007. 512 с. (Серия «Национальные руководства»). [Perelman MI. *Phthisiology. National Leadership*. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2007, 512 p. (National Guidelines Series). (In Russ.)].

18. Tobin EH, Khatri AM. *Abdominal Tuberculosis*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.statpearls.com/point-of-care/30658>. [date of access: November 16, 2025].

19. Villemin JA. *Études sur la tuberculose*. Paris: Baillière, 1868: 241 p. (In French).

20. McConkey M, Smith DT. The relation of vitamin C deficiency to intestinal tuberculosis in the guinea pig. *J Exp Med*. 1933; 58(4): 503-12. doi: 10.1084/jem.58.4.503

21. Clark S, Hall Y, Williams A. Animal models of tuberculosis: Guinea pigs. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014; 5(5): a018572. doi: 10.1101/cshperspect.a018572

22. Larenas-Muñoz F, Ruedas-Torres I, Hunter L, Bird A, Agulló-Ros I, Winsbury R, et al. Characterisation and development of histopathological lesions in a guinea pig model of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Front Vet Sci*. 2023; 10: 1264200. doi: 10.3389/fvets.2023.1264200

23. Gao J, Guo M, Teng L, Bao R, Xian Q, Wang X, et al. Guinea pig infected with *Mycobacterium tuberculosis* via oral consumption. *Journal of Applied Animal Research*. 2018; 46(1): 1323-1328. doi: 10.1080/09712119.2018.1505622

24. Штефко В.Г. Экспериментальный туберкулёз кишечника и методика его получения. *Проблемы туберкулёза*. 1941; 5: 15-20. [Shtefko VG. Experimental intestinal tuberculosis and the method of its production. *Problems of tuberculosis*. 1941; 5: 15-20 (In Russ.)].

25. Bele O, Basaca DG, Olariu L, Pantea M, Bozgan D, Nanu A, et al. The Interaction between Stress and Inflammatory Bowel Disease in Pediatric and Adult Patients. *J Clin Med*. 2024; 13(5): 1361. doi: 10.3390/jcm13051361

26. Casto-Rebollo C, Argente MJ, García ML, Blasco A, Ibáñez-Escriche N. Effect of environmental variance-based resilience selection on the gut metabolome of rabbits. *Genet Sel Evol*. 2023; 55(1): 15. doi: 10.1186/s12711-023-00791-5

27. Chassaing B, Kumar M, Baker MT, Singh V, Vijay-Kumar M. Mammalian gut immunity. *Biomed J*. 2014; 37(5): 246-58. doi: 10.4103/2319-4170.130922

Сведения об авторах

Решетников Михаил Николаевич – кандидат медицинских наук, врач-хирург, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: taxol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Плоткин Дмитрий Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, врач-хирург, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; профессор кафедры общей хирургии им. В.М. Буянова института хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; e-mail: kn13@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Виноградова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментального туберкулеза, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; e-mail: vinogradova@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

Догонадзе Марине Зауриевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, e-mail: marine-md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9161-466X>

Иванова Диана Александровна – доктор медицинских наук, ученый секретарь ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: d-ivanova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5686-536X>

Зубань Олег Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: pan_zuban@msn.com, <https://orcid.org/0000-0003-4459-0244>

Яблонский Петр Казимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; e-mail: glhirurg2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Information about author

Mikhail N. Reshetnikov – Cand. Sc. (Med.), surgeon, leading researcher of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Healthcare Department; associate professor of the Department of Phthysiology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: taxol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Dmitriy V. Plotkin – Dr. Sc. (Med.), associate professor, surgeon, leading researcher of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Healthcare Department; professor of Buyanov General Surgery Department, Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: kn13@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Tatyana I. Vinogradova – Dr. Sc. (Med.), professor, chief research officer at the Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; head of the Laboratory of Experimental Tuberculosis; e-mail: vinogradova@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

Marine Z. Dogonadze – Cand. Sc. (Biol.), senior research at the Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: marine-md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9161-466X>

Diana A. Ivanova – Dr. Sc. (Med.), scientific secretary of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Healthcare Department; professor of the Department of Phthysiology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: d-ivanova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5686-536X>

Oleg N. Zuban – Dr. Sc. (Med.), professor, deputy director for Research and Clinical Activities of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Healthcare Department; professor of the Department of Phthysiology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: pan_zuban@msn.com, <https://orcid.org/0000-0003-4459-0244>

Petr K. Yablonsky – Dr. Sc. (Med.), professor, director of the Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: glhirurg2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПРИЖИЗНЕННОГО ПОЛУЧЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ У КРЫС WISTAR ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА РЕПРОДУКЦИЮ

Хасаншина З.Р.^{1,2},
Богачева Н.В.²

¹ ООО «Ради меня» (610000, г. Киров,
ул. Калинина, 40, пом. 1144, Россия)

² ФГБОУ ВО «Кировский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации (610027, Кировская область,
г. Киров, ул. Владимирская, 112, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Хасаншина Зулейха Рамилевна
e-mail: khasanshina.99@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Более чем в 30 % случаев проблема фертильности обусловлена мужскими факторами бесплодия. Диагностика мужского бесплодия основана на анализе эякулята (спермы). К исследуемым параметрам спермы относятся: концентрация и подвижность сперматозоидов, а также их морфология. Модели лабораторных животных позволяют изучать различные биологические процессы, включая воздействие внешних и внутренних факторов на процессы репродукции. Однако до настоящего времени отсутствует простой, безопасный клеточно-сберегающий способ получения сперматозоидов у животных.

Цель. Разработать методику прижизненного получения сперматозоидов с использованием оптимальных параметров электростимуляции у крыс Wistar для изучения влияния факторов внешней среды на репродуктивную способность животных.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 30 крысах-самцах Wistar массой 280–300 г.

Для получения сперматозоидов использовали ректальный электростимулятор для получения эякулята у животных. Для анализа и подсчета сперматозоидов использовали камеру Горяева и микроскопы 2 видов: «Микромед Р-1 LED», Россия; цифровой микроскоп «Levenhuk D90L LCD», Китай.

Результаты. Все животные были поделены на 6 групп по пять особей в каждой в зависимости от режима электростимуляции. Все используемые режимы электростимуляции позволяли добиться эрекции во всех группах животных. Однако было установлено, что наиболее безопасным и клеточно-сберегающим способом получения сперматозоидов является ректальная электростимуляция семенных бугорков крыс при показателях электрического тока 60 Гц и 4 В.

Вывод. Разработан метод получения сперматозоидов у крыс Wistar с обоснованным режимом электростимуляции, позволяющим изучать влияние различных факторов на мужской фактор фертильности.

Ключевые слова: прижизненное получение эякулята, ректальный электростимулятор, оптимальные параметры электростимуляции животных, количество и морфология сперматозоидов, факторы внешней среды, репродукция

Статья поступила: 30.01.2026
Статья принята: 13.07.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Хасаншина З.Р., Богачева Н.В. Разработка методики прижизненного получения сперматозоидов у крыс Wistar для изучения влияния факторов внешней среды на репродукцию. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 182–191. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.22

DEVELOPMENT OF A NON-TERMINAL TECHNIQUE FOR SPERM COLLECTION IN WISTAR RATS TO STUDY THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON REPRODUCTION

Khasanshina Z.R.^{1,2},
Bogacheva N.V.²

¹ «Radi menya» Ltd., Co (Kalinin str., 40, 1144, Kirov 610000, Russian Federation)

² Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Vladimirskaia str., 112, Kirov 610027, Russian Federation)

Corresponding author:

Zuleikha R. Khasanshina

e-mail: khasanshina.99@mail.ru

ABSTRACT

Background. In more than 30 % of cases, infertility is attributed to male factors. The diagnosis of male infertility is based on semen analysis. The assessed semen parameters include sperm concentration, motility, and morphology. Laboratory animal models enable the study of various biological processes, including the effects of external and internal factors on reproduction processes. However, to date, there is no simple, safe, non-terminal method for sperm collection in animals.

Aim. To develop a non-terminal sperm collection technique using optimal electrical stimulation parameters in Wistar rats to study the influence of environmental factors on the reproductive function.

Materials and methods. The study was performed on 30 male Wistar rats weighing 280–300 g. For sperm collection, a rectal electrical stimulator was used to obtain ejaculate. A hemocytometer and two types of microscopes were used for sperm analysis and counting: a Micromed P-1 LED (Russia) and a Levenhuk D90L LCD digital microscope (China).

Results. All animals were divided into 6 groups of five individuals each, according to the electrical stimulation protocol. All stimulation protocols resulted in erection in all groups of animals. However, the safest and most cell-saving method was found to be rectal electrical stimulation of the seminal colliculus of rats at settings of 60 Hz and 4 V.

Conclusion. A method for sperm collection in Wistar rats with an optimized electrical stimulation protocol has been developed, enabling the study of various factors affecting male fertility.

Keywords: non-terminal ejaculate collection, rectal electrostimulator, optimal electrical stimulation parameters, sperm count and morphology, environmental factors, reproduction

Received: 30.01.2026

Accepted: 13.07.2026

Published: 23.07.2026

For citation: Khasanshina Z.R., Bogacheva N.V. Development of a non-terminal technique for sperm collection in Wistar rats to study the influence of environmental factors on reproduction. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 182-191. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.22

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема нарушения фертильности является одной из самых распространенных медико-социальных проблем современности. Согласно последним статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, 50–80 млн. человек во всем мире страдают бесплодием [1, 2].

Бесплодие представляет собой нарушение репродуктивной функции, определяемое как неспособность достижения клинической беременности после 12 или более месяцев регулярных незащищенных половых контактов [3]. Установлено, что бесплодием страдает каждый шестой человек в мире [4]. Проблема фертильности в 50 % связана с женскими, более чем в 30 % обусловлена мужскими факторами бесплодия, и примерно в 20 % случаев — с сочетанными нарушениями, имеющимися у обоих партнеров [5, 6].

Среди причин мужского бесплодия наиболее важными являются: урогенитальные и эндокринные нарушения, иммунологические и генетические дефекты, факторы образа жизни (курение, употребление алкоголя и наркотиков), а также вредные факторы окружающей среды [7–10].

Диагностика мужского бесплодия основана на анализе эякулята (спермы). К исследуемым параметрам спермы относятся: концентрация и подвижность сперматозоидов, а также их морфология [11, 12]. Модели лабораторных животных дают возможность изучать различные биологические процессы, воспроизводить конкретные патологические состояния, оценивать безопасность действия фармацевтических препаратов на количественные и качественные показатели сперматозоидов, а также эффективность новых препаратов, разработанных для повышения функции репродукции [13].

Среди существующих методик получения эякулята у животных применяются метод диссоциации ткани семенников лабораторных животных [14], получение сперматозоидов из каудального эпидидимиса [15], экстракции сперматозоидов из тканей тестикул (семенников) [16]. Вышеописанные методики используют только у павших животных либо после их эвтаназии. Данные методы не применимы для прижизненного получения половых клеток, их нельзя использовать для оценки показателей эякулята в динамике при воздействии на животное внешних факторов.

Среди перспективных методов для экспериментальных исследований на животных, семя которых невозможно получить естественным путём, следует считать электроэякуляцию [17]. К преимуществам электроэякуляции относится выделение максимального количества эякулята с минимальным повреждением клеток. Кроме того, методика позволяет изучить влияние различных препаратов на репродуктивную систему самцов крыс в динамике, без эвтаназии животных. Несмотря на наличие большого числа модификаций метода электростимуляции семенных бугорков [18, 19], до настоящего времени не разработан режим

воздействия прибора на семенные бугорки животных (частота, напряжение, сила тока, продолжительность воздействия на семенные бугорки), что обосновывает актуальность разработки пошагового способа получения сперматозоидов у самцов крыс.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать методику прижизненного получения сперматозоидов с использованием оптимальных параметров электростимуляции у крыс Wistar для изучения влияния факторов внешней среды на репродуктивную способность животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 крысах-самцах Wistar массой 280–300 г. Все эксперименты были проведены в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила проведения процедур с использованием животных». Всех животных содержали в «Медико-биологическом центре биомоделирования» ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России в одинаковых стандартных условиях в клетках размером 25 × 19 × 40 см по одному животному со свободным доступом к корму и воде, при 12-ти часовом цикле освещения (с 8:00 до 20:00 в освещенном помещении, и с 20:00 до 8:00 без света). Для всех крыс до начала эксперимента проводили двухнедельную адаптацию. Экспериментальные манипуляции с животными проводили в одно и то же время – в 9.00 часов. Проведение эксперимента одобрено Локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России (протокол № 16/2022 от «24» октября 2022 г.).

Для получения сперматозоидов в работе использовали ректальный электростимулятор для получения эякулята у животных [20]. Самцы крыс были распределены на шесть групп по 5 особей в каждой. Деление на группы проводилось на основании параметров тока, используемых для электростимуляции (частота, сила, напряжение).

Перед проведением процедуры животных вводили в наркоз методом ингаляционной анестезии при помощи медицинского эфира (ООО «Кузбассоргхим», Россия). Животное помещали под стеклянную 3 литровую банку, куда вносили вату, смоченную эфиром, и держали до наступления бездвигивания. Начало действия наркоза устанавливали по исчезновению двигательной активности и снижению мышечного тонуса животного. Для подтверждения отсутствия чувствительности к боли и дистрессу на фоне электростимуляции проводили легкое надавливание на лапы и кожные покровы животного: мышечное расслабление, отсутствие

защитных рефлексов и сопротивления свидетельствовало о готовности животного к процедуре. После наступления наркоза животное помещали в положении лежа на спине, фиксировали в рестрейнере для безопасного проведения манипуляций. Фиксация обеспечивала стабильное положение тела, предотвращала травмы и позволяла точно вводить ректальный электростимулятор. Далее методом пальпации прямой кишки удаляли фекалии. Анальное отверстие и ректальный наконечник прибора смазывали вазелиновым маслом и вводили в прямую кишку на 2,5–3 см (рис. 1).

Убедившись, что наконечник полностью введен в анальное отверстие животного, включали электростимулятор, заранее настроенный на нужные параметры тока. О воздействии электростимулятора на семенные бугорки свидетельствовала эрекция. При ее отсутствии ректальный наконечник двигали внутри прямой кишки, прижимая к передней поверхности прямой кишки, добиваясь наступления эрекции. Электростимуляцию самцов крыс продолжали до появления эрекции и эякулята при этом фиксировали следующие показатели: продолжительность воздействия электрического тока до момента получения эякулята, выраженность эрекции и мышечного сокращения у животных, наличие либо отсутствие эякуляции.

Для оценки качества эрекции использовали следующие визуальные критерии: «+» – слабая эрекция: наблюдается частичное наполнение кавернозных тел, увеличение полового члена в объеме при отсутствии выраженной ригидности и выведения из препуция;



РИС. 1.

Подготовка животного к трансректальной электростимуляции

FIG. 1.

Animal preparation for transrectal electrical stimulation

«++» – средняя эрекция: характеризуется полной ригидностью полового члена и его выведением из препуциального мешка, однако угол подъема относительно оси тела животного составляет менее 90°; «+++» – выраженная эрекция: максимальная ригидность, полное выведение полового члена, сопровождающееся характерным изменением цвета и специфическим положением, облегчающим забор эякулята.

Степень мышечного ответа на электростимуляцию оценивали по вовлеченности групп мышц: «+» – умеренное сокращение: локальный мышечный ответ, ограниченный областью тазового пояса и нижних конечностей; «++» – выраженное сокращение: генерализованный мышечный ответ, затрагивающий мышцы спины и передних конечностей. Наблюдается выраженное выгибание туловища, требующее дополнительной фиксации животного для удержания ректального наконечника в правильном положении.

Полученный эякулят отбирали с помощью одноканального дозатора с переменным объемом и пластиковыми наконечниками на 200 мкл (Thermo Scientific, США) и смешивали со средой Sil-Select Plus Sperm Washing («FertiPro», Бельгия) в пробирках типа эппендорф. Далее проводили микроскопию полученных образцов для оценки количества и морфологии сперматозоидов.

Подсчет концентрации сперматозоидов осуществляли в счетной камере Горяева. Разведенный в 10 раз образец эякулята в объеме 10 мкл при помощи дозатора с наконечником вносили в камеру у края покровного стекла так, чтобы эякулят заполнил всю камеру. Далее при увеличении микроскопа ×200 («Микромед Р-1 LED», Россия) проводили подсчет клеток в 50 больших квадратах камеры, при этом отмечая наличие или отсутствие движения сперматозоидов.

Для подсчета концентрации сперматозоидов использовали формулу [21]:

$$C = \frac{a \times 250 \times 10}{50 \times 1000} \text{ млн/мл,}$$

где

a — сумма количества клеток в 50 квадратах сетки камеры Горяева;

250 — объем одного большого квадрата камеры Горяева;

10 — степень разведения исходного эякулята;

1000 — коэффициент пересчета 1 мкл в 1 мл;

50 — число больших квадратов камеры Горяева, в которых проводили подсчет сперматозоидов.

Для оценки морфологии сперматозоидов осуществляли микроскопию клеток, используя цифровой микроскоп с объективом ×40 («Levenhuk D90L LCD», Китай).

Подвижность сперматозоидов оценивали в соответствии с руководством ВОЗ с выделением трех категорий: прогрессивно-подвижные (PR) — активно движущиеся линейно или по большому кругу; непрогрессивно-подвижные (NP) — движение на месте; неподвижные (IM) — полное отсутствие движения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов непараметрической статистики. Для количественных признаков (концентрация сперматозоидов) данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Ме (25%–75%). Данные подвижности представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки ($M \pm m$). Для выявления различий между исследуемыми группами использовали критерий Краскела – Уоллиса. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Параметры тока, использованные для получения образцов эякулята крыс методом ректальной электростимуляции семенных бугорков, представлены в таблице 1.

В ходе проведенного исследования во время электростимуляции во всех шести экспериментальных группах животных наблюдалось появление эрекции, которое проявлялось как увеличение объема полового члена и в некоторых случаях его посинение в результате наполнения кровью (рис. 2).

В результате ректальной электростимуляции семенных бугорков крыс эякулят был получен у животных из экспериментальных групп №2, 3, 4, 5 и 6. В группе животных №1 эякуляция не произошла даже после воздействия электрическим током в течение 3 минут (табл. 2).

Из данных, представленных в таблице 2, следует, что все режимы электростимуляции позволяли добиться эрекции во всех группах животных. Минимальное время воздействия электростимулятора для получения эякулята наблюдали в группах № 3–6: до 1 минуты. В этих же группах (№ 3–6) была выраженная эрекция. Однако в группах № 5 и 6 наблюдали более активный ответ в виде генерализованного мышечного сокращения всего тела животного при использовании частоты тока 70 Гц, что было расценено как негативный фактор. Несмотря на жесткость ректального наконечника (для стимуляции использовали металлический наконечник), интенсивные сокращения мускулатуры приводили к физическому смещению зонда относительно

проекции нервных сплетений прямой кишки, что затрудняло поддержание стабильного воздействия электростимуляции даже при постоянном мануальном контроле его положения. При использовании частоты 60 Гц не отмечалось избыточной двигательной активности и генерализованных сокращений мускулатуры, что свидетельствовало об адекватной глубине анестезии и отсутствии болевой чувствительности. Данный режим позволил обеспечить стабильный нейромышечный статус животных в ходе эксперимента, что является естественным физиологическим фоном для проведения ректальной электростимуляции в условиях наркоза.

Пробы эякулята в группах животных № 3–6 были взяты на исследование. Результаты подсчета концентрации и подвижности клеток представлены в таблице 3.



РИС. 2.
Появление эрекции у самца крысы

FIG. 2.
Erection induced in a male rat

ТАБЛИЦА 1

**ПАРАМЕТРЫ ТОКА, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ОБРАЗЦОВ ЭЯКУЛЯТА У КРЫС
МЕТОДОМ РЕКТАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ
СЕМЕННЫХ БУГОРКОВ**

Характеристика параметров для электроэякуляции	Группа животных					
	1 (n=5)	2 (n=5)	3 (n=5)	4 (n=5)	5 (n=5)	6 (n=5)
Частота, Гц	50		60		70	
Напряжение, В	4	9	4	9	4	9
Сила тока, А	≤8					

TABLE 1

**ELECTRICAL STIMULATION PARAMETERS FOR
TRANSRECTAL EJACULATE COLLECTION FROM THE
SEMINAL COLLICULUS IN RATS**

ТАБЛИЦА 2

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕКТАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ
СЕМЕННЫХ БУГОРКОВ САМЦОВ КРЫС

TABLE 2

OUTCOMES OF TRANSRECTAL ELECTRICAL
STIMULATION OF THE SEMINAL COLLICULUS
IN MALE RATS

Параметры	Характеристика параметров для электроэякуляции					
Группа животных	1 (n=5)	2 (n=5)	3 (n=5)	4 (n=5)	5 (n=5)	6 (n=5)
Частота, Гц	50		60		70	
Напряжение, В	4	9	4	9	4	9
Сила тока, А	≤8					
Время воздействия электростимулятора для получения эякулята	До 3 мин	До 2 мин	До 1 мин	До 1 мин	До 1 мин	До 1 мин
Среднее значение времени воздействия электростимулятора для получения эякулята (Ме (25%–75%), мин	эякулят не получен	1,7 (1,5; 2,1)	0,5 (0,4; 0,6)	0,6 (0,4; 0,7)	0,7 (0,5; 0,8)	0,6 (0,4; 0,7)
Выраженность мышечного сокращения	+	+	+	+	++	++
Выраженность эрекции	+	++	+++	+++	+++	+++
Наличие эякулята	-	+	+	+	+	+
Наличие сперматозоидов	-	+	+	+	+	+

Примечания:

1. В группе № 1 эякулят не был получен в течение 10 минут стимуляции;

2. Мышечное сокращение: «+» – умеренное (локальные сокращения тазового пояса), «++» – выраженное (генерализованное сокращение мускулатуры туловища)

3. Эрекция: «+» – слабая (частичное наполнение кавернозных тел), «++» – средняя (полная ригидность и выведение из препуция), «+++» – выраженная (максимальная ригидность с гиперемией).

ТАБЛИЦА 3

ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ И ПОДВИЖНОСТИ
СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПОЛУЧЕННЫХ ОБРАЗЦАХ
ЭЯКУЛЯТА

TABLE 3

ASSESSMENT OF SPERM CONCENTRATION,
MOTILITY, AND MORPHOLOGY IN EJACULATE
SAMPLES

Параметры	Характеристика параметров для электроэякуляции			
Группа животных	3 (n=5)	4 (n=5)	5 (n=5)	6 (n=5)
Частота, Гц	60		70	
Напряжение, В	4	9	4	9
Сила тока, А	≤8			
Средняя концентрация сперматозоидов (Ме (25%–75%), млн кл./мл	8,70 (8,10; 9,40)	7,45 (6,90; 8,15)	6,05 (5,50; 6,70)	4,90 (4,45; 5,40)
Подвижность сперматозоидов, %	прогрессивно-подвижные (PR)	62,4±5,1	34,8±4,4	0
	непрогрессивно-подвижные (NP)	15,2±2,4	28,6±3,2	0
	неподвижные (IM)	22,4±4,8	36,6±5,4	100

Исходя из полученных данных следует, что наибольшая средняя концентрация сперматозоидов получена в экспериментальных группах № 3 и 4 – 8,70 (8,10; 9,40) млн. кл./мл и 7,45 (6,90; 8,15) млн. кл./мл. При анализе подвижности в группе № 3 преобладали прогрессивно-подвижные сперматозоиды (PR = 62,4 ± 5,1 %). В группе № 4 отмечалось снижение доли прогрессивно-подвижных клеток до 34,8 ± 4,4 % одновременно

с ростом числа непрогрессивно-подвижных сперматозоидов. В группах № 5 и 6 не было обнаружено подвижных клеток. Для исключения влияния внешних факторов (температурный шок, время ожидания) забор проб проводился по единому протоколу: анализ выполнялся не позднее 5 минут после получения эякулята, пробирки выдерживались в термостате при температуре 37 °C. Учитывая наличие подвижности сперматозоидов

в группах № 3, 4, отсутствие активности в группах № 5, 6 непосредственно связано с избыточным воздействием высокочастотного тока (70 Гц) на ткани семенных бугорков крыс в момент эякуляции.

В группах № 5 и 6 количество клеток было меньше, чем в группах № 3 и 4 – 6,05 (5,50; 6,70) млн. кл./мл и 4,90 (4,45; 5,40) млн. кл./мл соответственно. Оценка морфологии клеток в этих группах животных показала наличие морфологических нарушений, проявляющихся в виде отрыва головки сперматозоида от хвоста (рис. 3).

Проведенный анализ выявил наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами как по концентрации сперматозоидов ($p < 0,05$), так и по показателям подвижности ($p < 0,01$). Было установлено, что показатель средней концентрации сперматозоидов в группе № 3 (8,70 млн. кл./мл) был значимо выше, чем в группах № 4, 5 и 6. При анализе подвижности клеток в данных группах также были обнаружены достоверные отличия. Так, в группе № 3 значимо преобладали прогрессивно-подвижные сперматозоиды ($PR = 62,4 \pm 5,1 \%$), что достоверно выше показателей группы № 4 ($PR = 34,8 \pm 4,4 \%$) ($p < 0,05$) и групп № 5 и 6, где подвижные клетки полностью отсутствовали ($p < 0,01$). В группе № 4 отмечалось статистически значимое увеличение доли непрогрессивно-подвижных сперматозоидов по сравнению с группой № 3: $28,6 \pm 3,2 \%$ против $15,2 \pm 2,4 \%$.

Низкая концентрация сперматозоидов в группах № 5 и 6 объясняется тем, что при подсчете учитываются только целые клетки. Разрушение сперматозоидов при 70 Гц приводит к тому, что значительная часть биологического материала превращается в клеточный детрит, не подлежащий учету. Наличие морфологических нарушений в клетках свидетельствует о травмирующем эффекте режима электростимуляции с частотой 70 Гц при обоих режимах напряжения. Учитывая данный факт, вышеуказанные показатели электростимуляции нежелательно использовать для выделения сперматозоидов во избежание нарушения их морфологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метод электростимуляции является наиболее перспективным для получения сперматозоидов у самцов животных при изучении уровня их фертильности и анализе роли мужского фактора в процессе репродукции. Его ключевое преимущество заключается в возможности получения нативного эякулята, а не эпидидимальной взвеси. В отличие от работы со взвесью, получение эякулята позволяет оценить функциональный статус клеток в присутствии секрета придаточных половых желез, что обеспечивает максимальную точность показателей спермы, приближенную к физиологической норме. Кроме того, использование данного метода соответствует международным принципам биоэтики. Прижизненное получение материала исключает необходимость эвтаназии животных, что позволяет



РИС. 3.

Головка сперматозоида в камере Горяева, увеличение $\times 400$

FIG. 3.

Sperm head in the Goryaev chamber, at $\times 400$ magnification

проводить исследования на одних и тех же особях и повышает гуманность эксперимента. Возможность отбора мужских особей с одинаковым клеточным потенциалом сперматозоидов для экспериментальных работ на животных позволяет исключить мужской фактор бесплодия и оценить значимость только женского организма на процесс размножения при воздействии различных внешних и внутренних факторов.

Анализ литературных данных показал, что при ректальной электростимуляции семенных бугорков в экспериментальных работах были использованы различные режимы стимуляции (табл. 4).

Выявление большого числа модификаций метода электростимуляции семенных бугорков, отсутствие конкретного режима воздействия прибора на семенные бугорки животных (частоты, напряжения, силы тока, времени воздействия) обосновало целесообразность разработки пошагового способа получения сперматозоидов у самцов крыс. Для определения наиболее благоприятного режима электростимуляции, используя результаты ранее проведенных исследований, при одном варианте силы тока применили 2 варианта частоты (60 Гц и 70 Гц) и напряжения (4 В и 9 В). Критериями выбора оптимального режима электростимуляции служили минимальные временные затраты на получение эякулята. В сравнении с ранее опубликованными методиками, предлагаемый режим позволяет существенно сократить время воздействия на семенные бугорки до 1 минуты, необходимое для возникновения эрекции и успешного получения материала. Это не только повышает производительность экспериментальной работы, но и минимизирует стрессовое воздействие на животное, предотвращая мышечные сокращения и сохраняя морфологическую целостность сперматозоидов.

В ходе работы установлено, что наиболее безопасным и клеточносберегающим способом получения сперматозоидов, позволяющем получить активные

ТАБЛИЦА 4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ
ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ
СЕМЕННЫХ БУГОРКОВ КРЫС [17, 18, 19]

TABLE 4

COMPARATIVE EVALUATION OF TRANSRECTAL
ELECTRICAL STIMULATION METHODS FOR THE RAT
SEMINAL COLLICULUS [17, 18, 19]

Режим электростимуляции	Частота, Гц	Напряжение, В	Сила тока, А	Продолжительность электростимуляции, мин
1	60	8,1	нет информации	10,0
2	60	5,8	нет информации	5,5
3	60	7,4	нет информации	5,0
4	60	3	0,5	до эякуляции самца
5	нет информации	2–10	нет информации	до эякуляции самца

морфологически сохраненные сперматозоиды является ректальная электростимуляция семенных бугорков крыс при показателях электрического тока 60 Гц и 4 В. Напротив, превышение частотного порога свыше 60 Гц запускает каскад необратимых деструктивных процессов в структуре клеток. Известно, что при частоте 70 Гц возникают высокочастотные микровибрации, входящие в резонанс с элементами цитоскелета сперматозоида. Из-за инерционной разницы масс головки и хвоста в уязвимой области шейки создается избыточное механическое напряжение, приводящее к массовой декапитации клеток [22]. Помимо механического разрыва, интенсивное электрическое поле провоцирует электропорацию мембран и окислительный стресс, что нарушает ионный гомеостаз и ведет к быстрой потере подвижности [23]. Дополнительным негативным фактором выступает локальный нагрев тканей, вызывающий денатурацию белков аксоны и двигательного аппарата хвоста [24].

Использование оптимальных параметров частоты электрического тока 60 Гц и напряжения 4 В позволяет получить у самцов крыс большее количество клеток (8,7 (8,10; 9,40) млн. кл/мл) за 1 минуту только в сравнимых по режимам электростимуляции группах животных в данном экспериментальном исследовании, но и с ранее опубликованными научными исследованиями по применению различных параметров тока.

ВЫВОДЫ

Разработана методика прижизненного получения сперматозоидов у крыс линии Wistar, ключевым преимуществом которой является оптимизация параметров электрического тока – 60 Гц и 4 В. Выбор данных характеристик позволил достичь максимального сокращения продолжительности манипуляции, что выгодно отличает предложенный способ от существующих аналогов и сводит к минимуму стрессовое воздействие на лабораторных животных.

Научно-обоснованный режим электростимуляции гарантирует получение морфологически сохраненных и функционально активных сперматозоидов,

что открывает широкие возможности для использования полученных результатов: при изучении этиологии и патогенеза различных форм мужского бесплодия; для анализа эффективности и безопасности новых иммунобиологических препаратов, направленных на повышение мужской фертильности; для отработки и совершенствования протоколов экстракорпорального оплодотворения на лабораторных животных; при исследовании влияния комплексных факторов внешней и внутренней среды на репродуктивный потенциал организма.

Разработанная методика представляет собой надежный инструмент для стандартизации андрологических исследований, обеспечивая высокую воспроизводимость результатов при строгом соблюдении принципов биоэтики.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта программы УМНИК (договор № 18682ГУ/2023) и гранта ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России № 7-2026-ГРАНТ.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Babakhanzadeh E, Nazari M, Ghasemifar S, Khodadadian A. Some of the factors involved in male infertility: a prospective review. *Int J Gen Med*. 2020; 13: 29–41. doi: 10.2147/IJGM.S241099
2. Andone BA, Handrea-Dragan IM, Botiz I, Boca S. State-of-the-art and future perspectives in infertility diagnosis: conventional versus nanotechnology-based assays. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2023; 54: 102709. doi: 10.1016/j.nano.2023.102709
3. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA*. 2021; 326(1): 65–76. doi: 10.1001/jama.2021.4788

4. ВОЗ: бесплодием страдает каждый шестой человек в мире. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. 2023. 4 апреля. [WHO: 1 in 6 people globally affected by infertility. World Health Organization: official website. 2023. April 4.] URL: <https://www.who.int/ru/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility> [date of access: March 15, 2025].
5. Cardona BA, Boel A, Vanden Meerschaut F, Stoop D, Heindryckx B. Diagnosis and treatment of male infertility-related fertilization failure. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(12): 1–31. doi: 10.3390/jcm9123899
6. Duca Y, Calogero AE, Cannarella R, Condorelli RA, La Vignera S. Current and emerging medical therapeutic agents for idiopathic male infertility. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(1): 55–67. doi: 10.1080/14656566.2018.1543405
7. Houston BJ, et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene–disease relationships. *Human reproduction update*. 2022; 28(1): 15–29. doi: 10.1093/humupd/dmab030
8. Aitken RJ, Drevet JR, Moazamian A, Gharagozloo P. Male infertility and oxidative stress: a focus on the underlying mechanisms. *Antioxidants*. 2022; 11(2): 306. doi: 10.3390/antiox11020306
9. Cannarella R, Gul M, Rambhatla A, Agarwal A. Temporal decline of sperm concentration: role of endocrine disruptors. *Endocrine*. 2023; 79(1): 1–16. doi: 10.1007/s12020-022-03136-2
10. Levine H, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update*. 2023; 29(2): 157–176. doi: 10.1093/humupd/dmac035
11. Sunder M, Leslie SW. Semen Analysis. StatPearls Publishing; 2025.
12. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 6th ed. World Health Organization. 2021.
13. Богачева Н.В., Зайцева И.В., Попова С.В., Коротаева К.Н. Основные проблемы экспериментальных исследований новых иммунобиологических препаратов на биологических моделях лабораторных животных. *Вятский медицинский вестник*. 2020; 4(68): 74–81. [Bogacheva NV, Zaitseva IV, Popova SV, Korotaeva KN. Basic problems of experimental studies of new immunobiological preparations on biological models of laboratory animals. *Vjatskij medicinskij vestnik*. 2020; 4(68): 74–8 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2220-7880-2020-10135
14. Волкова Н.А., Коржилова С.В., Котова Т.О., Ветох А.Н., Волкова Л.А., Зиновьева Н.А. Выделение, культивирование и характеристика сперматогониев петуха (*Gallus gallus*). *Сельскохозяйственная биология*. 2016; 51(4): 450–458. [Volkova NA, Korzhikova SV, Kotova TO, Vetokh AN, Zinovieva NA. Isolation and characterization of rooster (*Gallus gallus*) spermatogonia. *Agricultural Biology*. 2016; 51(4): 450–458 (In Russ.)]. doi: 10.15389/agrobiol.2016.4.450rus
15. Патент № 2092129 Российская Федерация, МПК A61D 19/02 (2006.01). Способ получения семени от зубров: № 95102586/13; заявл. 21.02.1995; опубл. 10.10.1997 / Абилов А.И., Кононов В.П., Комбарова Н.А., Сипко Т.П., Шумов А.В.; заявитель: Всероссийский научно-исследовательский институт животноводства – 5 с. [Russian Federation patent RU 2092129 (IPC A61D 19/02) (2006.01). Method for obtaining semen from bison. № 95102586/13; application: February 21, 1995; Published October 10, 1997 / Abilov AI, Kononov VP, Kombarova NA, Sipko TP, Shumov AV. (In Russ.)].
16. Barroso LVS, et al. Impact of testicular sperm extraction and testicular sperm aspiration on gonadal function in an experimental rat model. *Int Braz J Urol*. 2018; 44(1): 172–179. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0652
17. Зуева А.А., Крышень К.Л., Матичин А.А., Каргопольцева Д.Р., Кательникова А.Е., Трофимец Е.И. и др. Апробация метода трансректальной электростимуляции семенных бугорков крыс. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019; 3: 1–11. [Zueva AA, Kryshen KL, Matichin AA, Kargopolceva DR, Katelnikova AE, Trofimets EI, et al. Approbation of transrectal electroejaculation technique for rats. *Lab animals journal*. 2019; 3: 1–11. (In Russ.)]. doi: 10.29296/2618723X-2019-03-07
18. McCoy MR, Montonye D, Bryda EC. Electroejaculation of chimeric rats. *Lab Anim (NY)*. 2013; 42(6): 203–205. doi: 10.1038/labani.301
19. Paick SH, et al. Electroejaculation in the Male Rat. *Korean J Urol*. 2008; 49(3): 266–270. doi: 10.4111/kju.2008.49.3.266
20. Патент на полезную модель RU 230453 U1, 04.12.2024.. Электростимулятор ректальный для эякуляции у животных / Богачева Н.В., Богачев Н.Н., Дунаева Е.Б., Хасаншина З.Р., Козвонин В.А. заявитель и правообладатель: ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России. Заявка № 2024119277 от 10.07.2024. [Utility Model Patent RU 230453 U1, December 4, 2024. Rectal Electrostimulator for Ejaculation in Animals / Bogacheva NV, Bogachev NN, Dunaeva EB, Khasanshina ZR, Kozvonnin VA. applicant and patent holder: FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia. Application No. 2024119277 dated July 10, 2024 (In Russ.)].
21. Шатохина И.С., Кузнецова В.С. *Исследование эякулята: учебное пособие*. М.: МОНИКИ; 2014: 20. [Shatohina IS, Kuznecova VS. *Ejaculate Examination: A Tutorial*. М.: MONIKI; 2014: 20 (In Russ.)].
22. Cankara FN, et al. The impact of electric fields on testis physiopathology, sperm parameters and DNA integrity-the role of resveratrol. *Andrologia*. 2018; 50(4): 1–11. doi: 10.1111/and.12971
23. Takalani NB, et al. Role of oxidative stress in male infertility. *Reprod Fertil*. 2023; 4(3): e230024. doi: 10.1530/RAF-23-0024
24. Cichowska AW, et al. Proteome profiling of canine epididymal fluid: in search of protein markers of epididymal sperm motility. *International Journal of Molecular Sciences (IJMS)*. 2023; 24(19): 14790. doi: 10.3390/ijms241914790

Сведения об авторах

Хасаншина Зулейха Рамилевна – эмбриолог в ООО «Ради меня»; соискатель кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кировский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России; e-mail: khasanshina.99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1390-3204>

Богачева Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кировский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России; e-mail: bogacheva70@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7021-6232>

Information about the authors

Zuleikha R. Khasanshina – embryologist at «Radi menya» Ltd. Co., applicant at the Department of Microbiology and Virology, Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: khasanshina.99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1390-3204>

Natalya V. Bogacheva — Dr. Sc. (Med.), associate professor, Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: bogacheva70@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7021-6232>

Вклад авторов:

Хасаншина З.Р. — написание исходного текста, доработка текста;

Богачева Н.В. — научное руководство, написание исходного текста, доработка текста.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАКРОФАГОВ С АНТИГЕНАМИ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ И НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ *IN VITRO*

**Зайцева А.С.,
Чебанюк Е.И.,
Авдиенко В.Г.,
Еремеев В.В.,
Шепелькова Г.С.**

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ») (107564, г. Москва, Яузская аллея, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шепелькова Галина Сергеевна
e-mail: shepelkovag@yahoo.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В настоящее время активно продолжают исследования, связанные с изучением взаимодействия микобактерий и инфицированных ими макрофагов человека и животных. В ответ на инфекцию макрофаги производят специфические молекулы, известные как цитокины, среди которых выделяются IFN γ , TNF, IL-1, IL-6, IL-12p40 и IL-12p70. Эти вещества играют ключевую роль в патогенезе туберкулёза и других заболеваний, вызванных микобактериями. В этой связи, **целью нашей работы** было сравнительное исследование паттернов цитокинов, вырабатываемых макрофагами человека в результате взаимодействия с антигенами патогенных и слабопатогенных микобактерий *in vitro*.

Методы. Из моноцитов крови здоровых добровольцев получали культуру макрофагов. Макрофаги культивировали с микобактериальными антигенами *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium kansasii*. Через 24 часа проводили исследование изменения профиля экспрессии генов макрофагов (экспрессионный анализ) и продукции этими клетками про- и противовоспалительных факторов. В качестве отрицательного контроля использовали культуру макрофагов, культивируемых без антигенов микобактерий.

Результаты. Показано что, стимуляция макрофагов антигенами разных микобактерий приводит к формированию различных фенотипов клеток: про-тективного (*M. tuberculosis*) – с экспрессией генов IL6, IFN γ и TNF; провоспалительного (*M. kansasii*) – с активной экспрессией генов IL6, IL1 β и TNF и амбивалентного (*M. avium*) – с экспрессией генов IL6, IL12. Результаты исследования продукции цитокинов макрофагами человека в ответ на антигены различных микобактерий полностью подтвердили данные, полученные с помощью экспрессионного анализа.

Заключение. Выявленные в работе особенности реакции макрофагов на антигены различных видов микобактерий позволяют более детально охарактеризовать механизмы персистенции туберкулёзных и нетуберкулёзных микобактерий в макрофагах.

Ключевые слова: макрофаги, цитокины, хемокины, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*, исследование *in vitro*

Статья поступила: 21.04.2026
Статья принята: 26.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Зайцева А.С., Чебанюк Е.И., Авдиенко В.Г., Еремеев В.В., Шепелькова Г.С. Сравнительный анализ особенностей взаимодействия макрофагов с антигенами туберкулёзных и нетуберкулёзных микобактерий *in vitro*. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 192-200. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.23

COMPARATIVE ANALYSIS OF MACROPHAGE INTERACTIONS WITH ANTIGENS OF TUBERCULOUS AND NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA *IN VITRO*

**Zaiceva A.S.,
Chebanyuk E.I.,
Avdienko V.G.,
Yeremeev V.V.,
Shepelkova G.S.**

Central Tuberculosis Research Institute
(CTRI) (2, Yauza al., Moscow 107564,
Russian Federation)

Corresponding author:
Galina S. Shepelkova
e-mail: shepelkovag@yahoo.com

ABSTRACT

Background. Ongoing research is investigating the interaction between mycobacteria and macrophages. Upon infection with mycobacteria, macrophages release cytokines. These include IFN γ , TNF, IL-1, IL-6, and IL-12p40, among others. These substances play a critical role in the host response to tuberculosis and other mycobacterial infections.

Aim. To investigate and compare the cytokine patterns produced by human macrophages in response to interaction with antigens from both pathogenic and conditionally pathogenic mycobacterial strains *in vitro*.

Methods. Blood monocytes were cultured for five days in the presence of 10 % active human serum. The resulting macrophages were then cultured with mycobacterial antigens from *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, and *Mycobacterium kansasii* for 24 hours. Changes in macrophage gene expression profiles and the production of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines were then assessed. A control group of "naive" macrophages cultured without any mycobacterial antigen was also used.

Results. Stimulation of human macrophages with antigens from different mycobacterial species resulted in the formation of distinct cell phenotypes: protective (*M. tuberculosis*), characterized by the expression of IL6, IFN γ , and TNF; pro-inflammatory (*M. kansasii*), with active expression of IL6, IL1 β , and TNF; and pro-inflammatory (*M. avium*), expressing IL6 and IL12. The cytokine production findings were fully consistent with the gene expression data.

Conclusion. These findings on macrophage-mycobacterial antigen interactions provide insight into the mechanisms by which both tuberculous and nontuberculous mycobacterial infections establish chronic macrophage infection.

Keywords: macrophages, cytokines, chemokines, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*, *in vitro* research

Received: 21.04.2026
Accepted: 26.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Zaiceva A.S., Chebanyuk E.I., Avdienko V.G., Yeremeev V.V., Shepelkova G.S. Comparative analysis of macrophage interactions with antigens of tuberculous and non-tuberculous mycobacteria *in vitro*. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 192-200. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.23

ВВЕДЕНИЕ

Хотя *Mycobacterium tuberculosis* часто рассматривается как классический бактериальный патоген, для полного понимания биологии этой бактерии необходимо более глубокое изучение её адаптации к основному хозяину – человеку. Кроме того, важно учитывать, что у большинства людей инфекция *M. tuberculosis* может протекать бессимптомно, что может способствовать её распространению, в том числе в регионах с высоким уровнем заболеваемости туберкулёзом [1]. Попадая в альвеолы, бактерии, переносимые с воздухом, подвергаются фагоцитозу макрофагами, которые становятся их основной средой обитания. Микобактерии туберкулёза могут выживать и размножаться внутри этих клеток, избегая, таким образом, иммунной системы и перемещаясь через эпителий в интерстиций лёгких [2, 3]. Точные данные о происходящих при этом процессах остаются гипотетическими, однако наблюдения на животных и эксперименты с использованием моделей *ex vivo* позволяют предположить, что ранняя пролиферация макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*, приводит к образованию клеточных агрегатов. Эти агрегаты привлекают моноциты и нейтрофилы, создавая новые клеточные мишени для распространения *M. tuberculosis* [4].

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) — это патогены, широко распространённые в окружающей среде, которые могут вызывать серьёзные заболевания, особенно у людей с ослабленным иммунитетом, но также представляют опасность и для людей с нормальной иммунной системой [5]. Наиболее распространёнными видами НТМБ являются *Mycobacterium avium complex* (MAC) [6, 7]. Количество заболеваний, вызванных НТМБ, во всём мире стремительно растёт. После вдыхания или аспирации НТМБ в нижние дыхательные пути первыми клетками, которые с ними сталкиваются, являются эпителиальные клетки дыхательных путей, макрофаги и дендритные клетки. Все три типа клеток способны представлять бактериальные антигены на молекулах главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II) и активировать адаптивный иммунный ответ [8]. Иммунопатогенез MAC представляет собой сложный процесс взаимодействия между бактериями и иммунной системой человека. MAC выживают и размножаются в макрофагах, предотвращая слияние фagosомы и лизосомы. Благодаря своим ферментам микобактерии способны нейтрализовать активные формы кислорода и азота, вырабатываемые макрофагами. Кроме того, MAC регулируют выработку цитокинов, что позволяет им подавлять или регулировать иммунный ответ хозяина [9, 10]. Второй по распространённости причиной НТМБ-инфекций является *Mycobacterium kansasii*. Заболевания, вызванные *M. kansasii*, часто встречаются у людей с ослабленной иммунной системой, таких как пациенты с ВИЧ-инфекцией [11]. Согласно филогенетическому анализу, *M. kansasii* относится

к группе микобактерий, которые наиболее близки к *M. tuberculosis* [12]. Однако *M. kansasii* считается условно-патогенным микроорганизмом.

Предполагается, что по сравнению с НТМБ, *M. tuberculosis* обладает более высокой вирулентностью из-за своей повышенной способности подавлять иммунный ответ хозяина. Однако характеристика *M. tuberculosis* в контексте инфекции макрофагами и анализ ее эффекторных функций в сравнении с различными видами НТМБ являются неполными.

В настоящее время, недостаточно изучены сложные взаимодействия между микобактериями и макрофагами, которые характеризуются индукцией и выработкой ряда цитокинов, таких как IFN γ , TNF, IL-1, IL-6, IL-12p40 и IL-12p70. Известно, что цитокины оказывают значительное влияние на патогенез и защиту организма при туберкулёзе и микобактериозах [13, 14]. В связи с этим, **целью нашей работы** стало сравнительное исследование паттернов цитокинов, вырабатываемых макрофагами человека в результате взаимодействия с антигенами патогенных и слабопатогенных микобактерий *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение культуры макрофагов человека

Макрофаги человека «воспитывали» из мононуклеаров цельной венозной крови здоровых доноров согласно ранее описанной методике [15]. Кратко: мононуклеары были выделены на градиенте фиколла (плотность 1,077 г/мл, ПанЭко, Россия) из крови здоровых доноров. После чего клетки промывали и 3 часа инкубировали в среде DMEM при температуре 37 °C и 5 % CO $_2$ (ПанЭко, Россия). Из прилипших к пластику моноцитов «воспитывали» макрофаги в присутствии 10 % «активной» человеческой сыворотки. Сыворотку получали от тех же доноров, что и кровь для выделения моноцитов, либо использовали донорскую сыворотку от доноров с идентичной группой крови АВ0 и резус-фактором. По экспрессии макрофагального маркера CD163 судили об обогащении культуры моноцитов макрофагами человека.

Здоровые доноры, включенные в исследование, подписали бланк добровольного информированного согласия участия в научном исследовании до момента начала исследования. Все исследования с использованием человеческого биоматериала соответствовали Хельсинкской декларации [16] и были одобрены Локальным этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ» (протокол № 1/2 от 17 января 2025 г). Биоматериал (цельная венозная кровь) был получен от здоровых доноров после января 2025 г.

Микобактериальные антигены

В исследовании в качестве антигенов использовали культуральный фильтрат (КФ) *M. tuberculosis* H37Rv, *M. avium* и *M. kansasii* из коллекции ФГБНУ «ЦНИИТ», полученный по ранее описанной методике [17].

КФ *M. tuberculosis*, *M. avium* и *M. kansasii* использовали в качестве антигенов микобактерий в экспериментах *in vitro* в дозе 10 мкг/мл.

Культивирование макрофагов

Сравнение активации макрофагов под действием микобактериальных антигенов *M. tuberculosis*, *M. avium* и *M. kansasii* проводили в системе *in vitro* на модели макрофагов человека. Для этого культуру моноцитов крови культивировали в течение 5 дней в присутствии 10 % активной человеческой сыворотки. «Воспитанные» таким образом макрофаги М0 культивировали с микобактериальными антигенами. Через 24 часа культивирования исследовали изменение профиля экспрессии генов макрофагов М0 и продукцию данными клетками про- и противовоспалительных факторов. В качестве отрицательного контроля использовали культуру «наивных» макрофагов, культивируемых без микобактериальных антигенов.

Выделение РНК, получение кДНК

Выделение суммарной РНК из культуры клеток макрофагов человека проводили с помощью TRIzol (ThermoFisher Scientific (Invitrogen), США) в соответствии с инструкцией производителя, без дополнительных модификаций. Для получения комплементарной ДНК (кДНК) использовали набор SuperScript™ III Reverse Transcriptase (ThermoFisher Scientific, США) в соответствии с рекомендациями изготовителя. В качестве матрицы в реакцию обратной транскрипции брали 1 мкг суммарной РНК.

Для определения уровня экспрессии генов использовали метод полуколичественного ПЦР в реальном времени (TaqMan®), для чего использовали готовые наборы TaqMan™ Gene Expression Assay (ThermoFisher Scientific (ABI), США). GAPDH использовали в качестве гена домашнего хозяйства.

Определение концентрации белков

Для определения концентрации цитокинов и хемокинов в супернатантах культур клеток методом иммуноферментного анализа использовали готовые наборы Human DuoSet ELISA (R&D Systems, США) в соответствии с рекомендацией производителя, без дополнительных модификаций.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку проводили в пакете статистических программ GraphPad Prism 8.4.3 (GraphPad Software, США) с использованием множественного *t*-теста (*t*-теста Стьюдента) с поправкой на множество Холм – Сидак. Для проверки нормальности распределения использовали тест Шапиро – Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было показано, что под действием антигенов *M. tuberculosis* в макрофагах достоверно усиливалась экспрессия генов цитокинов *il6*, *tnf* и *ifnγ* (рис. 1А, Г и рис. 2А). Антигены *M. avium* приводили к увеличению экспрессии *il6*, *nf-il6* и *il12* (рис. 1А, Б и рис. 2Б). Для *il12* экспрессия была достоверно выше, чем при взаимодействии макрофагов с антигенами *M. tuberculosis* (рис. 2Б). Влияние антигенов *M. kansasii* на изменение экспрессионного профиля макрофагов выражалось в усилении экспрессии *il6*, *nf-il6*, *il1β*, *tnf* и *il12* (рис. 1 и рис. 2Б).

Причем в случае взаимодействия макрофагов с антигенами *M. kansasii* экспрессия *il6* и *il1β* была достоверно выше, чем в случае *M. avium* и *M. tuberculosis* (рис. 1А, В). Экспрессия *nf-il6* была достоверно выше в случае *M. avium* и *M. kansasii* в сравнении с *M. tuberculosis* и не отличалась между собой (рис. 1Б). Максимальную

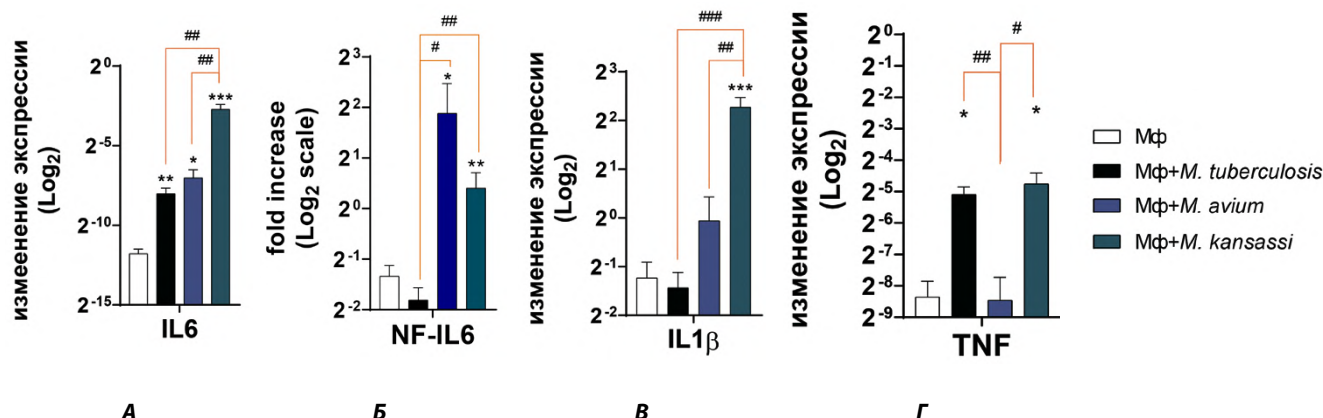


РИС. 1.

Изменение экспрессии IL6 (А), NF-IL6 (Б), IL1β (В) и TNF (Г) в макрофагах под действием антигенов *M. tuberculosis*, *M. avium* и *M. kansasii*

Представлены средние значения Mean ± SEM (n = 3 повтор на группу); * – достоверное отличие от контроля (Мφ без микобактериальных антигенов): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. # – достоверные различия между группами: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.

FIG. 1.

Changes in expression of IL6 (A), NF-IL6 (Б), IL1β (В), and TNF (Г) in macrophages upon stimulation with *M. tuberculosis*, *M. avium*, and *M. kansasii* antigens

Data are presented as mean ± SEM (n = 3 biological replicates per group). * – significant difference from the control group (macrophages cultured without mycobacterial antigens): * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$; # – significant differences between groups: # – $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$; ### – $p < 0.001$.

экспрессию *tnf* стимулировали антигены *M. kansasii* и *M. tuberculosis* (рис. 1Г).

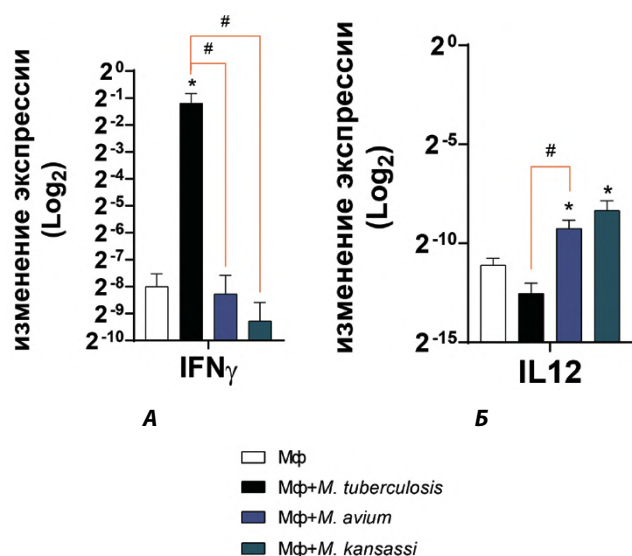


РИС. 2.

Изменение экспрессии IFN γ (А), IL12 (Б) в макрофагах под действием антигенов *M. tuberculosis*, *M. avium* и *M. kansasii*. Представлены средние значения Mean $\pm$ SEM ($n = 3$ повтор на группу); * – достоверное отличие от контроля (Мф без микобактериальных антигенов): * – $p < 0,05$. # – достоверные различия между группами: # – $p < 0,05$.

FIG. 2.

Changes in expression of IFN γ (A) and IL12 (B) in macrophages upon stimulation with *M. tuberculosis*, *M. avium*, and *M. kansasii* antigens

Data are presented as mean $\pm$ SEM ($n = 3$ biological replicates per group). * – significant difference from the control group (macrophages cultured without mycobacterial antigens): * – $p < 0.05$. # – significant differences between groups: # – $p < 0.05$.

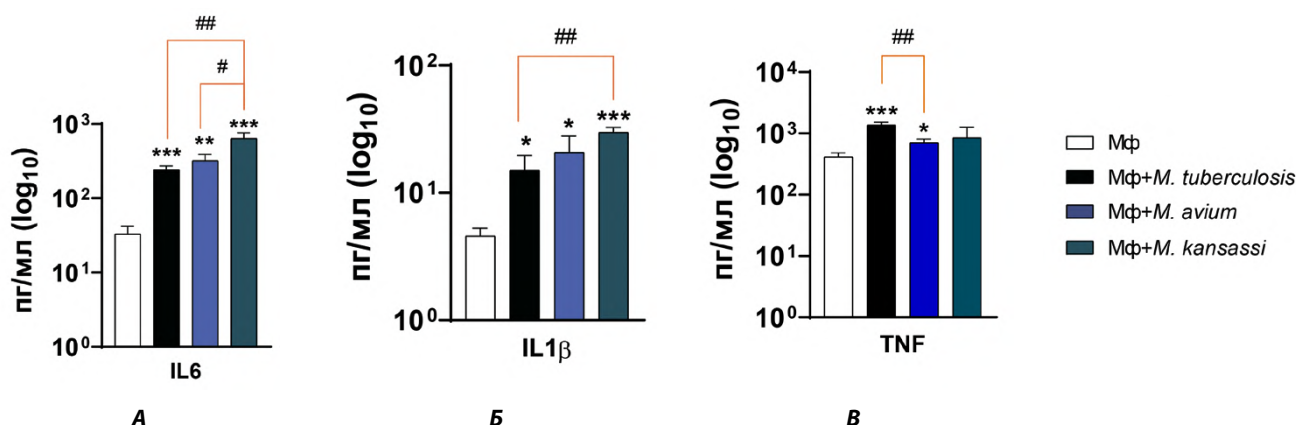


РИС. 3.

Изменение концентрации IL-6 (А), IL-1 β (Б) и TNF (В) в макрофагах под действием антигенов *M. tuberculosis*, *M. avium* и *M. kansasii*

Представлены средние значения Mean $\pm$ SEM ($n = 3$ повтор на группу); * – достоверное отличие от контроля (Мф без микобактериальных антигенов): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. # – достоверные различия между группами: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

Таким образом, стимуляция макрофагов антигенами разных микобактерий приводит к формирования различных фенотипов клеток:

- протективного (*M. tuberculosis*) – с экспрессией IL6, IFN γ и TNF;
- провоспалительного (*M. kansasii*) – с активной экспрессией IL6, IL1 β и TNF;
- амбивалентного (*M. avium*) – с экспрессией IL6, IL12.

Данные, полученные при исследовании продукции цитокинов макрофагами человека под действием антигенов различных микобактерий, подтверждали результаты экспрессионного профиля. Было показано, что для макрофагов, культивируемых с антигенами *M. tuberculosis* характерна продукция IL-6, IL-1 β , TNF, IFN γ и двух форм IL-12 (IL-12p70 и IL-12p40) (рис. 3 и 4).

Макрофаги, культивируемые с антигенами *M. avium*, продуцировали IL-6, IL-1 β , TNF, IFN γ и IL-12p40, причем продукция IFN γ была достоверно выше в случае культивирования макрофагов с культуральным фильтратом *M. tuberculosis* в сравнении с другими группами (рис. 3 и 4).

Для клеток, культивируемых с антигенами *M. kansasii*, была характерна продукция IL-6, IL-1 β , IFN γ и IL-12p40 (рис. 3 и 4). Причем, макрофаги, стимулированные культуральным фильтратом *M. kansasii* секретировали достоверно больше IL-6, IL-1 β , и IL-12p40 в сравнении с другими экспериментальными группами (рис. 3 и 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Понимание особенностей реакции макрофагов на антигены различных видов микобактерий может

FIG. 3.

Changes in production of IL-6 (A), IL-1 β (Б), and TNF (В) in macrophages upon stimulation with *M. tuberculosis*, *M. avium*, and *M. kansasii* antigens

Data are presented as mean $\pm$ SEM ($n = 3$ biological replicates per group). * – significant difference from the control group (macrophages cultured without mycobacterial antigens): * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$. # – significant differences between groups: # – $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$.

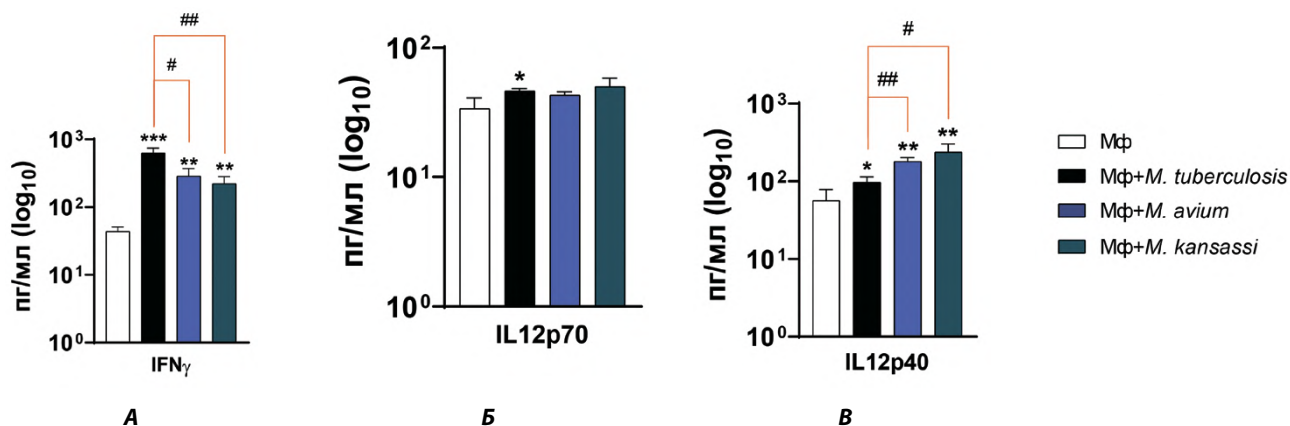


РИС. 4.

Изменение концентрации IFN γ (А), IL-12p70 (Б) и IL-12p40 (В) в макрофагах под действием антигенов *M. tuberculosis*, *M. avium* и *M. kansasii*

Представлены средние значения Mean $\pm$ SEM ($n = 3$ повтор на группу); * – достоверное отличие от контроля (Mφ без микобактериальных антигенов): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. # – достоверные различия между группами: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

FIG. 4.

Changes in production of IFN- γ (A), IL-12p70 (Б), and IL-12p40 (В) in macrophages upon stimulation with *M. tuberculosis*, *M. avium*, and *M. kansasii* antigens

Data are presented as mean $\pm$ SEM ($n = 3$ biological replicates per group). * – significant difference from the control group (macrophages cultured without mycobacterial antigens): * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$. # – significant differences between groups: # – $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$.

помочь в поиске новых лекарственных мишеней. В нашем исследовании мы сравнили реакцию макрофагов на комплексные антигены *M. tuberculosis* H37Rv и двух видов НТМБ по их способности продуцировать ряд ключевых цитокинов *in vitro*. В результате проведенных исследований нами получена интересная картина дифференцированной экспрессии и секреции цитокинов макрофагами в ответ на стимуляцию антигенами вирулентных и слабовирулентных микобактерий (Рис. 1–4). При стимуляции антигенами *M. tuberculosis* преобладает продукция IFN γ и TNF, а при стимуляции антигенами НТМБ – IL-1, IL-6 и IL-12. Следует подчеркнуть, что данная закономерность наблюдается как при регистрации транскрипции соответствующих генов, так и при определении продукции белка.

Другие исследователи также сравнивали различные виды НТМБ с *M. tuberculosis* или без них в макрофагальных моделях инфекции [18–20]. Несмотря на то, что в отличие от нашей работы, в большинстве этих исследований использовалась модель заражения макрофагов живой культурой микобактерий и проводилась количественная оценка микобактериальной нагрузки, значительные различия в длительности наблюдения за инфицированными клетками и в анализируемых данных позволяют провести аналогию между этими исследованиями и нашим.

Мононуклеарные клетки, такие как моноциты и макрофаги, представляют собой профессиональные фагоциты, обладающие высокой эффективностью в защите организма от различных патогенов, включая микобактерии туберкулеза и НТМБ. Благодаря достижениям в области классификации подвидов мононуклеарных клеток, изучения их фенотипических и функциональных свойств, а также модуляции при различных заболеваниях, проводятся исследования, направленные

на выявление биомаркеров, полученных из моноцитов, которые могут быть использованы в диагностических и лечебных целях.

Система защиты от НТМБ регулируется макрофагами посредством прямого уничтожения микобактерий и выработки IL-12, который активирует естественные киллеры или Т-клетки для секреции IFN γ . IL12 и IFN γ опосредуют перекрестные взаимодействия между врожденным и адаптивным иммунитетом против НТМБ. Эффективный Th1-иммунитет, опосредованный IL12, IFN γ и TNF, необходим для устранения или ограничения внутриклеточной инфекции НТМБ.

Beltan E. et al. (2000) провели исследование, в ходе которого инфицировали моноцитарные макрофаги человека различными патогенными микобактериями (*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii* или *M. xenopi*) и непатогенными микобактериями (*M. smegmatis*, *M. phlei*). Затем они измерили уровень индукции различных цитокинов. В результате исследования было обнаружено, что непатогенные микобактерии индуцируют более высокие уровни TNF и GM-CSF, а также, в меньшей степени, больше IL-6, по сравнению с патогенными микобактериями [18].

В исследовании Song C.H., et al. (2003) были измерены уровни IL-8 в моноцитах человека. Было установлено, что *M. smegmatis* индуцирует значительно более высокие уровни IL-8 по сравнению с клетками, инфицированными *M. tuberculosis* H37Rv [19].

Используя макрофагальную клеточную линию THP1, Feng Z., et al. (2020) продемонстрировали интересную картину дифференцированной продукции цитокинов и хемокинов у макрофагов, инфицированных различными видами микобактерий: быстрорастущими, медленно растущими и *M. tuberculosis*. В целом, *M. smegmatis* стимулировала выработку большего

количества провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-12 и TNF), а также IL-10, по сравнению с *M. abscessus*. Однако эти два вида быстрорастущих микобактерий вызывали выработку одинакового количества хемокинов (IL-8, MCP-1 и MIP-1 α). При сравнении *M. tuberculosis* и медленно растущей *M. avium*, последняя стимулировала выработку большего количества IL-1 β , IL-6, IL-12p70, TNF и IL-10. В то же время, все три вида НТМБ вызывали выработку сходного количества IL-8, MCP-1 и MIP-1 α [20].

Zhao S., et al (2024) исследовали уровень цитокинов в плазме крови пациентов с заболеваниями легких, вызванными НТМБ, в качестве маркеров патогенеза и ответа на лечение. В результате анализа совокупности комбинаций различных цитокинов плазмы, в частности, IL-1 β , IL-6 и IL-10, была выявлена их потенциальная эффективность в дифференциальной диагностике больных нетуберкулезными микобактериозами с различной микобактериальной нагрузкой. При этом IL-6 и IL-10 оказались перспективны в качестве биомаркеров раннего ответа на лечение. Комбинация IL-6 и IL-1 β продемонстрировала высокую способность к дифференциации между группами пациентов с положительным ответом на антибактериальную химиотерапию и без него, а также между больными нетуберкулезными микобактериозами и ТБ [13].

Методом цифрового пространственного профилирования легочной ткани больных микобактериозом легких Koh J., et al. (2024) продемонстрировали уникальные паттерны экспрессии генов в Т-клетках и макрофагах. Путем анализа обогащения групп генов было показано, что пути, связанные с презентацией и процессингом антигена, были активированы у таких больных преимущественно в легочных макрофагах. В тканях пораженного легкого отмечалось увеличенное содержание макрофагов с повышенной экспрессией генов, связанных с фенотипом M1 (CD40 и CD80). При этом выраженность маркеров активации Т-клеток оставалась без изменений [21].

Таким образом, результаты нашего и других рассмотренных здесь исследований свидетельствуют о том, что макрофаги могут быть использованы в качестве терапевтической мишени для фокусирования антибактериального иммунитета. В настоящее время изучаются новые методы лечения ТБ, лепры и нетуберкулезных микобактериозов, основанные на воздействии на определённые типы клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были выявлены особенности реакции макрофагов на антигены микобактерий различных видов. Это позволило более полно охарактеризовать механизмы, посредством которых туберкулезные и НТМБ вызывают устойчивую инфекцию макрофагов. Дальнейшие исследования взаимодействия между хозяином и микобактериями в макрофагах и других типах клеток могут привести

к открытию новых лекарственных мишеней для борьбы с трудноизлечимыми инфекциями.

Конфликт интересов

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

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы НИР ГЗ FURE-2025-0018.

Выражение признательности

Коллектив авторов выражает благодарность лаборанту-исследователю лаборатории биотехнологии ФГБНУ «ЦНИИТ» Коркиной Е.Д. за помощь в наработке биомассы культур микобактерий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2024*. Geneva Switzerland: 2024 Contract No.: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [2024]. URL: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7292c91e-ffb0-4cef-ac39-0200f06961ea/content> [April 20, 2026].
2. Zheng W, Chang IC, Limberis J, Budzik JM, Zha BSH, Howard Z, et al. *Mycobacterium tuberculosis* resides in lysosome-poor monocyte-derived lung cells during chronic infection. *PLoS Pathog*. 2024; 20(5): e1012205. doi: 10.1371/journal.ppat.1012205
3. Bo H, Moure UAE, Yang Y, Pan J, Li L, Wang M, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-macrophage interaction: Molecular updates. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1062963. doi: 10.3389/fcimb.2023.1062963
4. Cronan MR, Beerman RW, Rosenberg AF, Saelens JW, Johnson MG, Oehlers SH, et al. Macrophage Epithelial Reprogramming Underlies Mycobacterial Granuloma Formation and Promotes Infection. *Immunity*. 2016; 45(4): 861–876. doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.014
5. Владимирова Е.Б., Шмелев Е.И., Зайцева А.С., Касимцева С.А., Щепихин Е.И., Смирнова Т.Г. и др. Побочные реакции при лечении пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких и возможности их решения. *Терапевтический архив*. 2024; 96(11): 1049–1055. [Vladimirova EB, Shmelev EI, Zaytseva AS, Kasimtseva SA, Shchepikhin EI, Smirnova TG, et al. Adverse reactions in the treatment of patients with non-tuberculous lung mycobacterial pulmonary disease and the possibility of their solution. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024; 96(11): 1049–1055 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2024.11.202992
6. Kang K, Kim JY, Yim JJ, Kim D. Gut-lung axis and microbiome alterations in mycobacterial infections: from pathogenesis to therapeutic potential. *Gut Microbes*. 2026; 18(1): 2612428. doi: 10.1080/19490976.2025.2612428
7. Dahl VN, Molhave M, Floe A, van Ingen J, Schön T, Lillebaek T, et al. Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic re-

view. *Int J Infect Dis.* 2022; 125: 120–131. doi: 10.1016/j.ijid.2022.10.013

8. Wosen JE, Mukhopadhyay D, Macaubas C, Melins ED. Epithelial MHC Class II expression and its role in antigen presentation in the gastrointestinal and respiratory tracts. *Front Immunol.* 2018; 9: 2144. doi: 10.3389/fimmu.2018.02144

9. Егорова А.Д., Карпина Н.Л., Еремеев В.В. Иммунологические и генетические особенности человеческого организма, связанные с микобактериозом органов дыхания (обзор литературы). *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2025; 103(1): 94–101. [Egorova AD, Karpina NL, Yermeev VV. Immunological and Genetic Features of the Human Body Associated with Respiratory Mycobacteriosis (Literature Review). *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2025; 103(1): 94–101. (In Russ.)]. doi: 10.58838/2075-1230-2025-103-1-94-101

10. Roque S, de Sá-Calçada D, Cerqueira-Rodrigues B, Monteiro S, Guerreiro SG, Palha JA, et al. Chronic *Mycobacterium avium* infection differentially affects the cytokine expression profile of three mouse strains, but has no effect on behavior. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 6199. doi: 10.1038/s41598-023-33121-2

11. Andalibi F, Bostanghadiri N, Amirmozafari N, Irajian G, Mirkalantari S. Efficacy and treatment outcome of infected patients with pulmonary *Mycobacterium kansasii*: A systematic review. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2024; 36: 100463. doi: 10.1016/j.jctube.2024.100463

12. Mussi VO, Simão TLBV, Almeida FM, Machado E, de Carvalho LD, et al. A murine model of *Mycobacterium kansasii* infection reproducing necrotic lung pathology reveals considerable heterogeneity in virulence of clinical isolates. *Front Microbiol.* 2021; 12: 718477. doi: 10.3389/fmicb.2021.718477

13. Zhao S, Zhang Z, Xu J, Zhou Z, Wu Y, Wu Y, et al. Plasma cytokine levels as markers of pathogenesis and treatment response in patients with non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res.* 2024; 57: e13755. doi: 10.1590/1414-431X2024e13755

14. Scriba TJ, Maseeme M, Young C, Taylor L, Leslie AJ. Immunopathology in human tuberculosis. *Sci Immunol.* 2024; 9(102): eado5951. doi: 10.1126/sciimmunol.ado5951

15. Шепелькова Г.С., Евстифеев В.В., Еремеев В.В. Гиперэкспрессия miR-222-3p в культуре инфицированных *Mycobacterium Tuberculosis* макрофагов не оказывает влияния на их бактериостатическую активность. *Инфекция и иммунитет.* 2024; 14(3): 532–538. [Shepelkova GS, Evstifeev VV, Yermeev VV. Overexpressing miR-222-3p in cultured mycobacterium tuberculosis-infected macrophages does not affect their bacteriostatic activity. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2024; 14(3): 532–538. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-OMI-16717

16. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013; 310(20): 2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053

17. Авдиенко В.Г., Бабаян С.С., Бочарова И.В. Характеристики и применение моноклональных антител против *Mycobacterium kansasii*. *Вестник ЦНИИТ.* 2024; 4(29): 51–63. [Avdienko VG, Babayan SS, Bocharova IV. Characteristics and application of monoclonal antibodies against *Mycobacterium kansasii*. *Vestnik CNIIT.* 2024; 4(29): 51–63. (In Russ.)]. doi: 10.57014/2587-6678-2024-8-4-51-63

18. Beltan E, Horgen L, Rastogi N. Secretion of cytokines by human macrophages upon infection by pathogenic and non-pathogenic mycobacteria. *Microb Pathog.* 2000; 28: 313–318. doi: 10.1006/mpat.1999.0345

19. Song CH, Lee JS, Kim HJ, Park JK, Paik TH, Jo EK. Interleukin-8 is differentially expressed by human-derived monocytic cell line U937 infected with *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv and *Mycobacterium marinum*. *Infect Immun.* 2003; 71: 5480–5487. doi: 10.1128/iai.71.10.5480-5487.2003

20. Feng Z, Bai X, Wang T, Garcia C, Bai A, Li L, et al. Differential Responses by Human Macrophages to Infection with *Mycobacterium tuberculosis* and Non-tuberculous Mycobacteria. *Front Microbiol.* 2020; 11: 116. doi: 10.3389/fmicb.2020.00116

21. Koh J, Kim S, Kim JY, Yim JJ, Kwak N. Immunologic features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease based on spatially resolved whole transcriptomics. *BMC Pulm Med.* 2024; 24(1): 392. doi: 10.1186/s12890-024-03207-2

Сведения об авторах

Зайцева Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник/заведующий отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: anyasyls@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7155-5730>

Чибанюк Евгения Ивановна – лаборант-исследователь лаборатории биотехнологии, отдела иммунологии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: e.chebanyuk@ctri.ru, <https://orcid.org/0009-0007-8367-1334>

Авдиенко Вадим Григорьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии, отдела иммунологии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: v.avdienko@ctri.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1991-9549>

Еремеев Владимир Витальевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник/заведующий отдела иммунологии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: yermeev56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6608-7557>

Шепелькова Галина Сергеевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник/заведующий лаборатории биотехнологии, отдела иммунологии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: shepelkovag@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-6854-7932>

Information about the authors

Anna S. Zaiceva – Cand. Sc. (Med.), Senior Scientist, head of the Department of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Techniques, Central Tuberculosis Research Institute; e-mail: anyasyls@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7155-5730>

Evgenia I. Chebanyuk – research assistant, laboratory for biotechnology, Immunology Department, Central Tuberculosis Research Institute; e-mail: e.chebanyuk@ctri.ru, <https://orcid.org/0009-0007-8367-1334>

Vadim G. Avdienko – Cand. Sc. (Med.), Senior Scientist, Laboratory for biotechnology, immunology department, Central Tuberculosis Research Institute; e-mail: v.avdienko@ctri.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1991-9549>

Vladimir V. Yermeev – Dr. Sc. (Med.), Chief Scientist, head of Immunology Department, Central Tuberculosis Research Institute; e-mail: yermeev56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6608-7557>

Galina S. Shepelkova – Dr. Sc. (Biol.), Lead Scientist, head of the laboratory for biotechnology, immunology department, Central Tuberculosis Research Institute; e-mail: shepelkovag@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-6854-7932>

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Зайцева А.С. – постановка экспериментов, анализ и интерпретация данных, написание рукописи;

Чебанюк Е.И. – постановка экспериментов;

Авдиенко В.Г. – постановка экспериментов;

Еремеев В.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, написание рукописи;

Шепелькова Г.С. – разработка концепции и дизайна, написание рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ ECONOMICS AND MANAGEMENT IN PUBLIC HEALTH SERVICE

ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДВУХКОМПОНЕНТНАЯ МОДЕЛЬ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ МАЛОНАСЕЛЕННОЙ ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Прокопьев Е.С.^{1,2,3},
Яковлева Л.П.¹,
Зорина С.П.¹,
Никифорова Н.А.¹,
Паролина Л.Е.³,
Винокурова М.К.^{1,2}

¹ ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева» (677015, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, 93, Россия)

² Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-восточный Федеральный Университет им. М.К. Аммосова» (677000, г. Якутск, ул. Ойунского, 27, Россия)

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (127473 г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корпус 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Зорина Светлана Павловна
e-mail: zorinas@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Сложности организации выявления туберкулеза в малонаселенных территориях связаны в первую очередь с низким уровнем транспортной доступности и дефицитом медицинских кадров. В этих условиях является актуальным внедрение современных информационных технологий (ИТ) в процессы клинико-рентгенологического скрининга заболевания.

Цель исследования. Оптимизация методов выявления и диагностики туберкулеза легких с использованием ИТ в условиях малонаселенной территории Республики Саха (Якутия).

Методы. В 7 пилотных медицинских организациях Республики Саха (Якутия) проведена апробация Организационной двухкомпонентной модели клинико-рентгенологического скрининга туберкулеза с применением ИТ: центрального архива медицинских изображений и телемедицины для дистанционной постановки диагноза, а также искусственного интеллекта для двойного чтения флюорограмм. Оценка эффективности проводилась путем ежемесячного контроля охвата населения флюорографическим осмотром, учета временных затрат на двойное чтение флюорограмм и сроков установления диагноза туберкулеза.

Результаты. Апробация в пилотных медицинских организациях Организационной двухкомпонентной модели клинико-рентгенологического скрининга туберкулеза с применением ИТ и искусственного интеллекта привело к повышению охвата населения и лиц из групп риска по туберкулезу флюорографическими осмотрами, а также к сокращению временных затрат на двойное чтение флюорограмм и сроков диагностики туберкулеза на уровне общей лечебной сети и противотуберкулезной службы. С учетом наличия особенностей в организации выявления туберкулеза в различных социально-территориальных зонах региона Крайнего Севера разработана модель клинико-рентгенологического скрининга туберкулеза легких, состоящая из двух организационных вариантов для использования в условиях Арктической и Промышленной зон. Модель состоит из трех этапов: рентгенологического, клинического и специализированного, осуществляемых на уровне подразделений центральной районной больницы.

Заключение. Предложенная модель скринингового обследования на туберкулез с использованием ИТ рекомендована для применения в малонаселенных районах Крайнего Севера.

Ключевые слова: туберкулез легких, скрининг, выявление, диагностика, информационные технологии, телемедицина, искусственный интеллект

Статья поступила: 23.09.2025
Статья принята: 24.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Прокопьев Е.С., Яковлева Л.П., Зорина С.П., Никифорова Н.А., Паролина Л.Е., Винокурова М.К. Организационная двухкомпонентная модель клинико-рентгенологического скрининга туберкулеза легких в условиях малонаселенной территории Республики Саха (Якутия). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 201-211. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.24

TWO-COMPONENT ORGANIZATIONAL MODEL FOR CLINICAL AND RADIOLOGICAL SCREENING FOR PULMONARY TUBERCULOSIS IN A SPARSELY POPULATED TERRITORY OF THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA)

**Prokopev E.S.^{1,2,3},
Yakovleva L.P.¹,
Zorina S.P.¹,
Nikiforova N.A.¹,
Parolina L.E.³,
Vinokurova M.K.^{1,2}**

¹ E.N. Andreev Phthysiology Research-Practice Center (Petr Alekseev str., 93, Yakutsk 677005, Russian Federation)

² Institute of Medicine at M.K. Amosov North-Eastern Federal University (Oyunkogo str., 27, Yakutsk 677000, Russian Federation)

³ National Medical Research Center of Phthysiopulmonology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation (Dostoevsky str., 4, building 1, Moscow 127473, Russian Federation)

Corresponding author:
Svetlana P. Zorina
e-mail: zorinasp@mail.ru

ABSTRACT

Background. The challenges of organizing tuberculosis detection in sparsely populated areas are primarily associated with poor transportation access and a shortage of medical personnel. Under these conditions, the implementation of modern information technologies in clinical and radiological screening for the disease becomes highly relevant.

Aim. To optimize methods for the detection and diagnosis of pulmonary tuberculosis using information technologies in the sparsely populated territory of the Republic of Sakha (Yakutia).

Methods. A pilot study was conducted in seven medical organizations of the Republic of Sakha (Yakutia) to test a two-component organizational model for clinical and radiological tuberculosis screening utilizing information technologies: a central medical image archive and telemedicine for remote diagnosis, as well as artificial intelligence for double reading of fluorograms. Effectiveness was assessed by monthly monitoring of population coverage with fluorographic examinations, measuring the time spent on double reading of fluorograms, and assessing the time to tuberculosis diagnosis.

Results. The pilot implementation of the two-component organizational model for clinical and radiological tuberculosis screening, employing information technologies and artificial intelligence in medical organizations, led to increased fluorographic examination coverage of the general population and individuals at risk for tuberculosis. This implementation also reduced the time required for double reading of fluorograms and shortened tuberculosis diagnostic timelines, both in the general medical network and at the specialized tuberculosis service level. Considering the specific characteristics of tuberculosis detection organization across different socio-territorial zones of the Far North, a model for clinical and radiological screening of pulmonary tuberculosis was developed. This model comprises two organizational variants tailored for use in the Arctic and industrial zones. The model consists of three stages (radiological, clinical, and specialized) implemented at the level of the central district hospital departments.

Conclusion. The proposed model for tuberculosis screening using information technologies is recommended for implementation in sparsely populated districts of the Far North.

Keywords: pulmonary tuberculosis, mass screening, diagnosis, information technology, telemedicine, artificial intelligence

Received: 23.09.2025
Accepted: 24.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Prokopev E.S., Yakovleva L.P., Zorina S.P., Nikiforova N.A., Parolina L.E., Vinokurova M.K. Two-component organizational model for clinical and radiological screening for pulmonary tuberculosis in a sparsely populated territory of the Sakha Republic (Yakutia). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 201-211. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.24

ОБОСНОВАНИЕ

Организация раннего выявления больных туберкулезом среди населения является одним из важных разделов противотуберкулезной работы, так как несвоевременное и позднее выявление заболевания негативно влияет на напряженность эпидемической обстановки [1, 2]. Это обусловлено тем, что при позднем выявлении туберкулеза легких длительное массивное бактериовыделение создает значительную эпидемическую опасность для окружающих, а сформировавшиеся морфологические изменения часто имеют малообратимый или необратимый характер, что приводит к низкой эффективности лечения пациентов [3].

Согласно действующим нормативно-правовым документам, скрининговым методом массового рентгенологического обследования с целью раннего выявления туберкулеза легких среди взрослого населения в Российской Федерации является флюорография (ФЛГ). При подозрении на туберкулез легких после проведения ФЛГ-скрининга в медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь населению (МО ПМСП), проводится обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови, 3-кратную микроскопию биоматериала (мокроты) на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Далее пациент направляется в противотуберкулезное учреждение, где проводятся дополнительные методы обследования: 2-кратная микроскопия мокроты на КУМ, культуральные и молекулярно-генетические исследования для этиологической диагностики и проведения теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) возбудителя, иммунодиагностика.

Диагноз «туберкулез» подтверждается врачебной комиссией медицинской противотуберкулезной организации (противотуберкулезного диспансера, туберкулезной больницы, Центра или Клиники), принимающей решение в отношении пациента о госпитализации, лечении и диспансерном наблюдении. Противотуберкулезные диспансеры (отделения, кабинеты) направляют на рассмотрение врачебной комиссии медицинскую документацию и результаты рентгенологических исследований. В сложных диагностических случаях проводится очная консультация пациента.

Как известно, характерными проблемами оказания медицинской помощи для регионов Арктической зоны и Крайнего Севера, которые относятся к малонаселенным территориям, являются в первую очередь низкий уровень транспортной доступности и дефицит медицинских кадров [4, 5, 6]. В рамках данного исследования выполнен анализ стандартного алгоритма выявления и диагностики туберкулеза среди населения Республики Саха (Якутия) за 2017–2019 гг. и выявлены проблемы, отрицательно влияющие на эффективность и своевременность выявления и диагностики туберкулеза:

- обеспеченность медицинским персоналом, в том числе врачами-рентгенологами: в 7 (53,8 %)

из 13 Арктических районов республики отсутствуют врачи-рентгенологи, а в 5 (14,7 %) из 34 районов республики их число ниже требуемых значений;

- недостаточная обеспеченность врачами-рентгенологами в районах республики создает трудности для организации обязательного повторного чтения флюорограмм при скрининговом обследовании, что приводит к пропускам патологии в легких;

- слабо развитая транспортная схема, особенно в Арктических районах с сезонной доступностью отдаленных населенных пунктов, обуславливает затянутые сроки доставки диагностического материала для культуральных и МГМ исследований и медицинской документации пациента в головное противотуберкулезное учреждение республики, что увеличивает сроки постановки диагноза до месяца и более.

Изучению вопросов оптимизации выявления и диагностики туберкулеза легких, в том числе с применением современных информационных технологий (ИТ), посвящено много научных исследований, выполненных в различных регионах РФ. Однако исследований, посвященных данной проблеме и выполненных в условиях малонаселенной территории Крайнего Севера, в доступной литературе не найдено. При этом наибольшее число работ освещает вопросы применения компьютерных программ учета и мониторинга очагов туберкулеза [7, 8] и интеллектуальных систем распознавания патологии легких на основании медицинских изображений [9, 10, 11]. Не исследованы результаты комплексного применения ИТ, включающих телемедицину и искусственный интеллект, в совершенствовании выявления и диагностики туберкулеза. Недостаточно изученными остаются вопросы, связанные с определением патологии при проведении скринингового флюорографического обследования как с клинической, так и с организационной точки зрения.

Вышеизложенное подтвердило актуальность разработки мер, связанных с внедрением в практику современных информационно-цифровых технологий для совершенствования методов выявления и диагностики туберкулеза в регионе Крайнего Севера с низкой плотностью населения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация методов выявления и диагностики туберкулеза легких с использованием ИТ в условиях малонаселенной территории Республики Саха (Якутия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для настоящей работы использована схема зонирования Республики Саха (Якутия) на 5 социально-территориальных зон методом М.А. Тырылгина [12], модифицированная в соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 02.05.2014 N 296

«О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации»:

I. Город Якутск – столица Республики Саха (Якутия).

II. Арктическая зона, представленная 13 заполярными и приполярными районами, имеющими обширную территорию и равную 45 % площади республики. Наименьшая плотность населения в регионе составляет 0,04 чел./км². Это в 8 раз меньше, чем в среднем по республике (0,32 чел./км²). Доля малочисленных народов Севера составляет 24 % населения, что значительно выше, чем в других зонах. Основное направление деятельности – оленеводство, охотничий и рыбный промысел.

III. Промышленная зона, включающая 5 районов с развитой горнодобывающей промышленностью (алмазной, угольной, нефтяной, газовой). В данной зоне доля городского населения составляет 92,6 %, пришло-го 92,4 %.

IV. Сельская (сельскохозяйственная) зона, состоящая из 11 районов Центральной Якутии со стойловым животноводством и табунным коневодством, а также с рискованным земледелием. Здесь доля сельского населения составляет 87,7 %, аборигенного 94,8 %.

V. Смешанная зона, включающая 5 разрозненных расположенных районов, имеющая по отдельным районам стойловое животноводство, табунное коневодство, оленеводство, рискованное земледелие и небольшую долю горнодобывающей промышленности. В смешанной зоне доля городского населения – 49,4 %, сельского – 50,6 %, аборигенного 53,7 %.

В перечень субъектов и отдельных районов РФ, относящихся к территориям с низкой плотностью населения, входят все районы РС(Я), кроме 5 районов Сельской (сельскохозяйственной) зоны. К коренным (аборигенным) народам относились якуты (саха) и малочисленные народности Севера (эвены, эвенки, юкагиры, чукчи, долганы). Все прочие группы населения считались пришлыми [13].

Начиная с 2020 г., в НПЦ «Фтизиатрия» начата разработка алгоритма выявления и диагностики туберкулеза среди взрослого населения с использованием информационных технологий (ИТ). Введен ежемесячный контроль охвата населения ФЛГ-осмотром, организовано проведение телемедицинских консультаций (ТМК) районных врачей ПМСП и врачей-фтизиатров противотуберкулезных диспансерных отделений (ПТДО) центральных районных больниц (ЦРБ) и г. Якутска через приложение «Облачная поликлиника» для уточнения диагноза и постановки на диспансерный учет. Запущенный в 2020 году в Республике Саха (Якутия) телемедицинский сервис «Облачная поликлиника» предназначен для дистанционного взаимодействия пациентов со специалистами и проведения консультаций между врачами.

Для определения эффективности внедрения информационных технологий в противотуберкулезной службе были рассмотрены 2 периода внедрения ИТ:

1-й (2014–2016 гг.) – традиционные методы (до внедрения ИТ); 2-й (2020–2023 гг.) – широкое внедрение («Облачная поликлиника», АПК АрхиМед, ТМК, Программное обеспечение (ПО) “Predict”).

С 2022 г. проводилась работа совместно с факультетом вычислительной математики и кибернетики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по обработке базы данных ФЛГ архива прототипом интерактивного средства разметки рентгеновских изображений для обучения диагностических глубоких нейронных сетей. Выполнялось сравнение эффективности первичного и повторного чтений цифровых флюорограмм с системой поддержки принятия решений в рентгенологической скрининг-диагностике туберкулеза легких методом экспертных оценок с вычислением точности, чувствительности и специфичности [14]. В результате разработана модель нейросетевой диагностики туберкулеза – программное обеспечение (ПО) “Predict”, которое также включено в алгоритм.

В 2022 г. приказом Министерства здравоохранения РС(Я) утвержден пилотный проект по внедрению и апробации новых информационных технологий с целью повышения эффективности выявления и диагностики туберкулеза среди населения республики.

Для внедрения алгоритма выбраны 7 пилотных МО из каждой социально-территориальной зоны:

- г. Якутск – ГБУ РС(Я) «Якутская городская больница № 2», ГАУ РС(Я) «Якутская городская больница № 3»;
- Арктическая зона – ГБУ РС(Я) «Булунская центральная районная больница»;
- Промышленная зона – ГБУ РС(Я) «Алданская центральная районная больница»;
- Сельская (сельскохозяйственная) зона – ГБУ РС(Я) «Верхневилуйская центральная районная больница»; ГБУ РС(Я) «Мегино-Кангаласская центральная районная больница»;
- Смешанная зона – ГБУ РС(Я) «Хангаласская центральная районная больница».

Как представлено на рисунке 1, в пилотных МО на первом, рентгенологическом этапе алгоритма выявления и диагностики туберкулеза легких при ФЛГ-скрининге взрослого населения врачом-рентгенологом ФЛГ-кабинета выполняется загрузка цифровых флюорограмм в ЦАМИ АПК АрхиМед. Для первого чтения флюорограмм применяется ПО “Predict” с определением снимков для первоочередного чтения врачом-рентгенологом с выделением рентгенологических синдромов как системы поддержки принятия врачебных решений. Далее выполняется второе чтение врачом-рентгенологом. Список «ФЛГ положительных» (с выявленными на ФЛГ патологическими изменениями со стороны органов грудной клетки) через уполномоченное должностное лицо МО передается участковым терапевтам с обратной связью – результаты дообследования поступают в ФЛГ-кабинет, где ведется электронный журнал дообследования «ФЛГ положительных».

Алгоритм выявления и диагностики туберкулеза органов дыхания при ФЛГ-обследовании взрослого населения

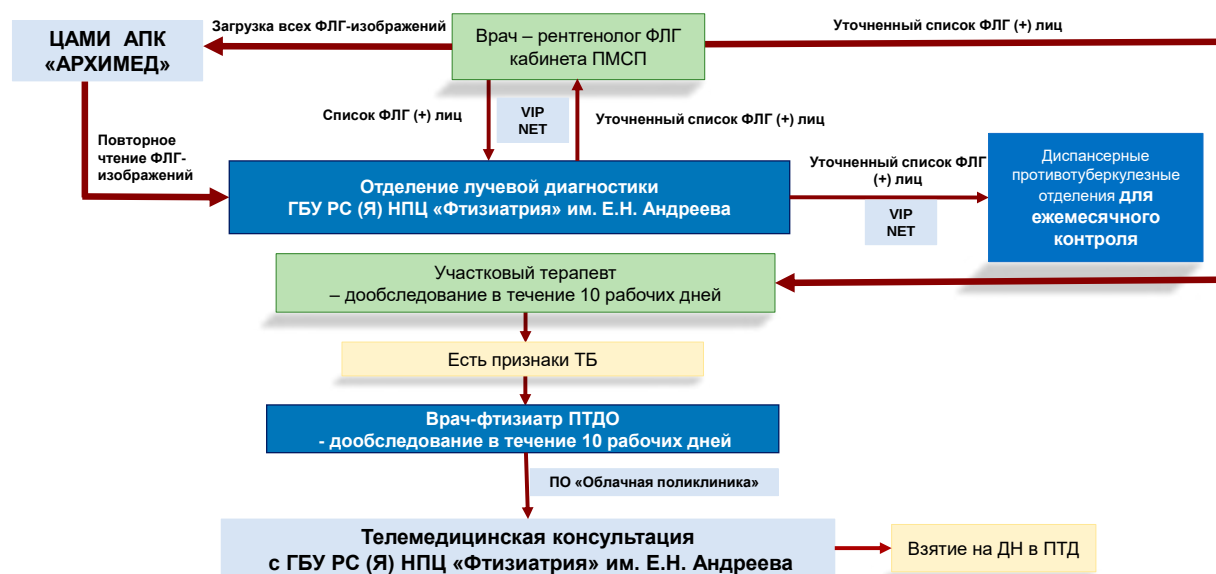


РИС. 1.

Алгоритм выявления и диагностики туберкулеза легких при флюорографическом скрининге взрослого населения в пилотных медицинских организациях

FIG. 1.

Algorithm for the detection and diagnosis of pulmonary tuberculosis during mass X-ray screening of the adult population in pilot healthcare facilities

На втором, клиническом этапе, участковым терапевтом МО проводится дообследование «ФЛГ положительных». При выявлении симптомов, указывающих на туберкулез, пациент направляется к врачу-фтизиатру ПТДО ЦРБ или г. Якутска.

На третьем, специализированном этапе, врач-фтизиатр после дообследования пациента проводит ТМК с НПЦ «Фтизиатрия» по «Облачной поликлинике» для подтверждения диагноза туберкулеза и постановки пациента на диспансерное наблюдение. Результаты дообследования передаются врачу-участковому терапевту.

Оценка эффективности внедрения алгоритма проводилась путем ежемесячного контроля охвата населения флюорографическим осмотром, доли дообследованных «ФЛГ-положительных» лиц, охвата профилактическими осмотрами групп риска по туберкулезу, а также с учетом сроков установления диагноза туберкулеза с момента обращения пациента в МО ПМСП и со дня обращения к врачу-фтизиатру.

Для статистического анализа данных применялись методы описательной статистики, включая расчет средних значений (M), стандартных ошибок (m) и долей (%), что позволило оценить охват профилактическими осмотрами, сроки диагностики и другие показатели. Для сравнения эффективности алгоритма до и после внедрения информационных технологий использовался t -критерий Стьюдента, подтвердивший статистическую значимость различий ($p < 0,05$). Диагностическая точность методики оценивалась через расчет чувствительности, специфичности и общей точности, а также

методом экспертных оценок при валидации результатов первичного и повторного чтения флюорограмм.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки эффективности алгоритма выявления и диагностики туберкулеза среди взрослого населения с использованием информационных технологий в НПЦ «Фтизиатрия» проводился ежемесячный контроль охвата ФЛГ осмотрами прикрепленного населения, сроков и процента дообследования «ФЛГ положительных» лиц, а также ежемесячный контроль охвата профилактическими обследованиями на туберкулез групп риска по заболеванию туберкулезом в пилотных организациях в сравнении с другими МО ОЛС.

В МО, не вошедших в пилотный проект, охват профилактическими осмотрами на туберкулез методом ФЛГ в период 2017–2019 гг. составлял 85,0–87,9 % и в среднем был на 2,0 % выше, чем в пилотных. С началом проекта в пилотных организациях показатель увеличился и за период с 2020 по 2023 гг. составил 82,6–88,7 %, что превышает аналогичный показатель в остальных МО в среднем на 3,2 %.

Изучение показателя охвата профилактическим обследованием групп риска по заболеванию туберкулезом среди прикрепленного населения в пилотных и непилотных МО в 2022–2023 гг. показало, что охват медицинских и социальных групп риска был выше в пилотных МО. В 2022 г. охват профосмотром медицинских групп риска в пилотных ЦРБ составил 92,3 %,

в 2023 г. – 95,2 %, достигнув индикаторного значения (95 %). В остальных ЦРБ данный показатель составил 88,0 и 88,3 % соответственно. В пилотных МО г. Якутска в 2023 г. охват профилактическим обследованием снизился с 99,8 до 95,9 %, но не упал ниже индикаторного значения. В МО, не вошедших в пилотный проект, указанный показатель ниже требуемого значения – 90,8 % в 2022 г. и 84,0 % в 2023 г.

Охват профилактическим обследованием социальных групп риска в пилотных ЦРБ повысился с 80,9 % в 2022 г. до 86,9 % в 2023 г., но не достиг индикаторного значения. В непилотных ЦРБ исследуемый показатель недостаточный, хотя повысился с 79,9 до 84,3 %. В пилотных МО г. Якутска обследование социальных групп риска в исследуемый период составило 96,6–100 %, в МО, не вошедших в проект, – 90,6–97,6 %.

При анализе доли недообследованных «ФЛГ положительных» лиц среди пилотных и непилотных МО за 2022 и 2023 гг. выявлено, что в организациях, которые в настоящее время не включены в проект, доля недообследованных с изменениями на ФЛГ уменьшилась как в ЦРБ (1,4–1,6 % против 2,1–2,2 %), так и в МО г. Якутска (3,1–6,8 % против 12,8–14,6 %).

Внедрение информационных технологий в пилотных МО позволило минимизировать пропуски патологии при ФЛГ скрининге населения на туберкулез и сократить сроки диагностики и постановки пациента на диспансерное наблюдение. Как представлено в таблице 1, при внедрении ИТ в пилотных ЦРБ средние сроки с момента обращения пациента в учреждения ПМСП до направления к врачу-фтизиатру сократились на 22,7 дня, с момента обращения пациента в ПТДО ЦРБ до постановки диагноза туберкулеза – на 32,9 дня, разница статистически значима ($p = 0,001292$; $p = 0,001925$ соответственно).

Таким образом, апробация в пилотных МО разработанного алгоритма клиничко-рентгенологического скрининга туберкулеза с применением ИТ привело к положительным изменениям в выявлении туберкулеза легких путем организации повторного чтения ФЛГ-изображений в ЦАМИ врачами-рентгенологами головного учреждения, ежемесячном контроле охвата населения ФЛГ-осмотром, групп медицинского

и социального риска профилактическими осмотрами и дообследования ФЛГ положительных лиц, а также значительному сокращению сроков диагностики туберкулеза путем передачи медицинской документации пациента по «Облачной поликлинике» и проведению ТМК для подтверждения диагноза.

Для апробации ПО “Predict” в 2023–2024 гг. было организовано и проведено двойное чтение цифровых флюорограмм с использованием искусственного интеллекта (ИИ) в МО ПМСП. ИИ осуществлял первое чтение всех ФЛГ-снимков, а врач-рентгенолог МО ПМСП выполняет второе чтение этих же изображений с учетом результатов ИИ. В рамках апробации врачи-рентгенологи НПЦ «Фтизиатрия» выполняли контроль заключений первого и второго чтений 16427 ФЛГ-снимков, которые были включены в исследование. По результатам двойного чтения (ИИ + врач-рентгенолог) заподозрено 468 случаев патологии, из которых клиничко-лабораторное обследование подтвердило туберкулез легких у 135 пациентов. Диагноз у всех пациентов был верифицирован комплексным обследованием, включавшим сбор анамнеза, анализ клинических и лабораторных данных, рентгенографию и рентгеновскую компьютерную томографию органов грудной клетки.

В текущей версии ПО “Predict” определяет процентную вероятность наличия изменений в легких. Наибольшая доля совпадения заключений врача и ИИ наблюдалась в диапазоне вероятности патологии от 0 % до 25 % (93,3–99,7 %). В диапазоне 26–60 % доля совпадений составила 61,9–82,4 %. При вероятности патологии по ИИ свыше 61 % врачи-рентгенологи чаще всего выявляли изменения в легких, представленные фиброзными, воспалительными, постоперационными изменениями, последствиями травм, а также врожденной патологией легочной, сердечно-сосудистой и костно-суставной систем.

ROC-анализ эффективности ИИ на первичном этапе ФЛГ-скрининга выявил высокие показатели: чувствительность определения вероятности патологии составила 82 %, специфичность – 81 %.

После апробации алгоритма выявления и диагностики туберкулеза легких пилотных МО, в 2024 году разработана Организационная двухкомпонентная

ТАБЛИЦА 1

СРОКИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ТУБЕРКУЛЕЗА В ПИЛОТНЫХ ЦРБ ДО И ПОСЛЕ ВНЕДРЕНИЯ ИТ

TABLE 1

TIMEFRAME FOR TUBERCULOSIS DIAGNOSIS IN PILOT CENTRAL DISTRICT HOSPITALS BEFORE AND AFTER IMPLEMENTATION OF IT-SOLUTIONS

Группы наблюдения	Срок с момента обращения в ОЛС до направления в ПТДО ЦРБ (дни, M+m)	Срок с момента обращения в ПТДО ЦРБ до постановки диагноза (дни, M+m)
Пилотные ЦРБ до внедрения ИТ 2014–2016 гг. (n=55)	31,3±6,1	45,7±5,0
Пилотные ЦРБ после внедрения ИТ 2020–2023 гг. (n=31)	8,6±2,9	12,8±3,9
t-критерий Стьюдента	3,33	3,2
p	0,001292	0,001925

модель клинико-рентгенологического скрининга туберкулеза легких на основе комплексного применения информационно-цифровых технологий для совершенствования выявления и диагностики туберкулеза легких в условиях малонаселенной территории (далее – Модель), которая состоит из двух Алгоритмов для использования в условиях Арктических и Промышленных зон Крайнего Севера. Организационная двухкомпонентная Модель составлена с учетом имеющихся различий в организации выявления туберкулеза в социально-территориальных зонах региона с преимущественно выездной формой оказания медицинской помощи, в т. ч. ФЛГ-осмотров населения в районах Арктической зоны.

Разработанные Алгоритмы Модели включают три этапа: рентгенологический этап на уровне рентгенологического отделения ЦРБ (далее – первый этап); клинический этап на уровне амбулаторного отделения ЦРБ (далее – второй этап); и специализированный этап, на уровне врача-фтизиатра ПТДО ЦРБ (далее – третий этап). На схеме Алгоритмов Модели звездочками с цифрой внутри указаны новые организационные формы в работе ЦРБ по выявлению туберкулеза при ФЛГ-скрининге населения.

Алгоритм для Арктической зоны (рис. 2) имеет ряд отличий в связи с особенностями инфраструктуры. На первом этапе скрининговое ФЛГ-обследование всего населения проводится выездной ФЛГ-бригадой,

которая предоставляет в ФЛГ кабинет ЦРБ выполненные ФЛГ-снимки на цифровом носителе. Врач-рентгенолог загружает базу ФЛГ-снимков в ЦАМИ АПК «АРХИМЕД» и одновременно в ПО «Predict» для первого чтения. После получения результатов чтения флюорограмм ПО «Predict», врач-рентгенолог выполняет второе чтение в первую очередь тех снимков, которые были определены с вероятностью патологии 1 % и более. После второго чтения всех флюорограмм, врач-рентгенолог формирует список «ФЛГ положительных» лиц и передает его на второй этап Модели – заведующему поликлиникой ЦРБ.

На втором этапе Алгоритма заведующий поликлиникой ЦРБ передает списки «ФЛГ положительных» лиц мобильной бригаде врачей, которая целенаправленно выезжает в населенные пункты для обследования пациентов с выявленной патологией при ФЛГ-скрининге, заполняет первый блок вкладыша в амбулаторной карте «Клинико-рентгенологическое обследование ФЛГ(+) пациента» (далее – вкладыш) и выдает направление на обследование. Вкладыш с заполненным первым блоком врач мобильной бригады передает заведующему поликлиникой, далее этот вкладыш передается участковому терапевту. Участковый терапевт вызывает и дообследует «ФЛГ положительного» пациента в течение 10 рабочих дней и заполняет второй блок вкладыша. При выявлении признаков туберкулеза пациент направляется на третий этап в ПТДО ЦРБ.

Алгоритм клинико-рентгенологического скрининга туберкулеза легких на основе комплексного применения информационно-цифровых технологий для совершенствования выявления и диагностики туберкулеза легких в условиях Арктической зоны Крайнего Севера.

★ Источник Изменений

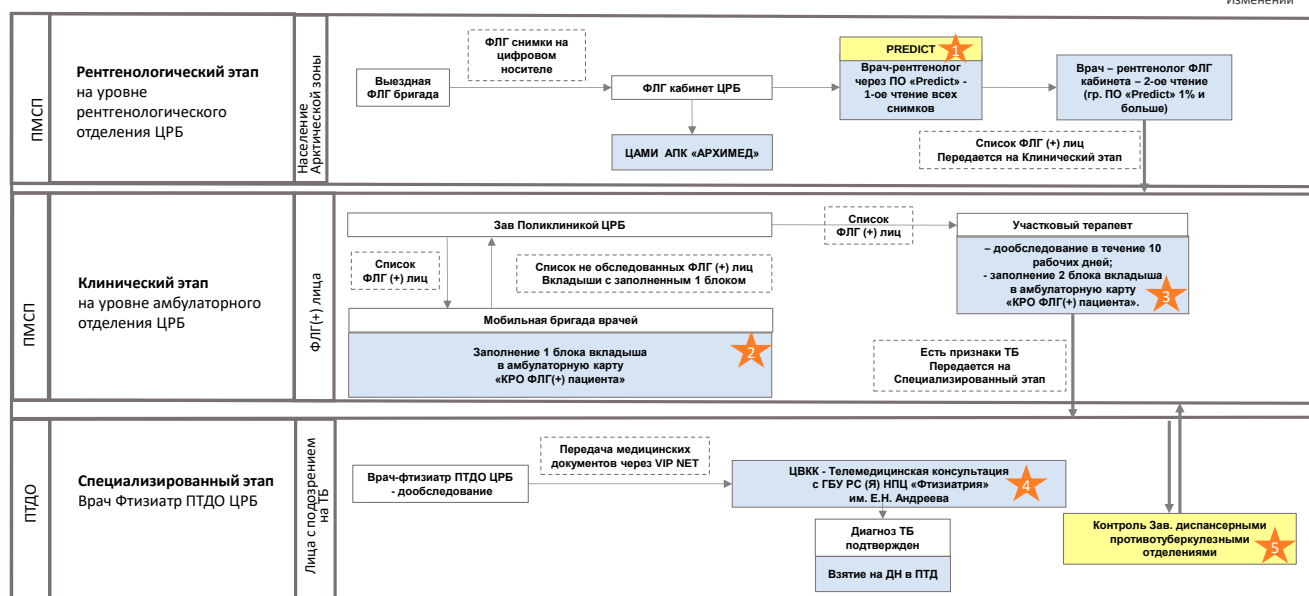


РИС. 2.

Алгоритм клинико-рентгенологического скрининга туберкулеза легких на основе комплексного применения информационно-цифровых технологий для совершенствования выявления и диагностики туберкулеза легких в условиях Арктической зоны Крайнего Севера

FIG. 2.

Algorithm for clinical and radiological screening of pulmonary tuberculosis based on the integrated use of information technology to improve detection and diagnosis in the Arctic zone of the Far North

На данном этапе вводится новая учетная форма – вкладыш в амбулаторной карте «Клинико-рентгенологическое обследование ФЛГ(+) пациента», разбитый на 2 блока: для врача мобильной бригады и для участкового врача-терапевта. Вкладыш для мобильной бригады включает в себя сигнальную информацию по пациенту: паспортные данные, краткий анамнез и дату последнего исследования со слов пациента. Вкладыш для врача-терапевта включает информацию о результатах дообследования и заключительный диагноз.

На третьем этапе лица с подозрением на туберкулез поступают на дообследование в ПТДО ЦРБ. Врач-фтизиатр ПТДО направляет в НПЦ «Фтизиатрия» все результаты обследования пациента через защищенную сеть ViPNet для рассмотрения на ЦВКК с применением телемедицинских технологий. При подтверждении диагноза «туберкулез» ЦВКК берет пациента на диспансерный учет. Контроль за маршрутизацией и выполнением пунктов третьего этапа возлагается на заведующего ПТДО ЦРБ.

Промышленная зона отличается более стабильной интернет-связью и лучшей транспортной доступностью, поэтому Алгоритм для данной зоны не включает работу мобильных бригад (рис. 3). На первом этапе скрининговое ФЛГ-обследование всего населения проводится в ФЛГ кабинетах ЦРБ. Врач рентгенолог загружает базу ФЛГ-снимков в ЦАМИ АПК «АРХИМЕД»

и одновременно в ПО «Predict» для первого чтения. После получения результатов чтения флюорограмм посредством ПО «Predict», врач-рентгенолог выполняет второе чтение в первую очередь тех снимков, которые были определены с вероятностью патологии 1 % и более. После второго чтения всех ФЛГ-снимков, врач-рентгенолог формирует список флюороположительных лиц и передает его на второй этап Модели – заместителю по АПП/Заведующему поликлиникой ЦРБ.

На втором этапе Алгоритма для Промышленной зоны заведующий поликлиникой ЦРБ передает списки флюороположительных лиц участковым терапевтам, которые выполняют дообследование пациента в течение 10 рабочих дней и заполняют вкладыш в амбулаторную карту «Клинико-рентгенологическое обследование ФЛГ(+) пациента». При выявлении признаков туберкулеза, пациент направляется на третий этап в ПТДО ЦРБ на дообследование.

На третьем этапе врач-фтизиатр направляет в НПЦ «Фтизиатрия» все результаты обследования пациента через защищенную сеть ViPNet для рассмотрения на ЦВКК с применением телемедицинских технологий. При подтверждении диагноза «туберкулез» ЦВКК берет пациента на диспансерный учет. Контроль за маршрутизацией и выполнением пунктов третьего этапа возлагается на заведующего ПТДО ЦРБ.

Алгоритм клинико-рентгенологического скрининга туберкулеза легких на основе комплексного применения информационно-цифровых технологий для совершенствования выявления и диагностики туберкулеза легких в условиях Промышленной зоны Крайнего Севера.

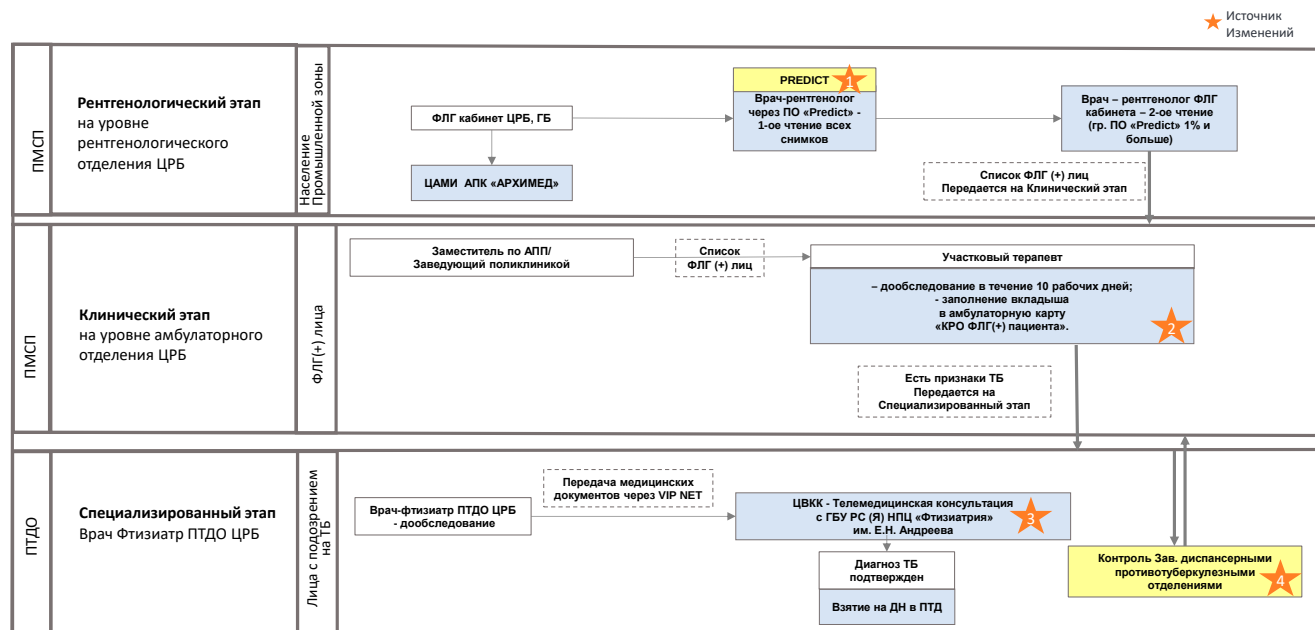


РИС. 3.

Алгоритм клинико-рентгенологического скрининга туберкулеза легких на основе комплексного применения информационно-цифровых технологий для совершенствования выявления и диагностики туберкулеза легких в условиях Промышленной зоны Крайнего Севера

FIG. 3.

Algorithm for clinical and radiological screening of pulmonary tuberculosis based on the integrated use of information technology to improve detection and diagnosis in the Industrial zone of the Far North

На данный момент ПО "Predict" продолжает апробацию и настройку параметров искусственного интеллекта для повышения чувствительности и специфичности.

Рентгенологические изображения при массовых скрининговых обследованиях обязательно просматриваются двумя врачами рентгенологами, для снижения риска пропуска патологии. Первое чтение рентгенологического изображения выполняется сразу после исследования и на это тратится 5–7 минут на один снимок. Повторное чтение выполняется другим врачом или через 24 часа этим же врачом рентгенологом. Такая система позволяет повышать эффективность выявления патологических изменений до 99 %, но занимает много времени. Применение ИИ позволяет исключить этап первого чтения рентгенологического изображения врачом и сокращает время до 1–2 секунд на чтение одного изображения и повысить эффективность до 99,6 %. Врач-рентгенолог выполняет только второе чтение рентгеновских изображений и с учетом результатов ИИ эффективность чтения повышается до 100 %.

В результате внедрения в работу Организационной двухкомпонентной модели с применением ИИ выполняются задачи, установленные программой цифровизации здравоохранения: повышается качество диагностики туберкулеза легких; сокращается время на обследование одного пациента; снижается нагрузка на врача-рентгенолога и в итоге выполнения всех вышеперечисленных задач повышается доступность медицинской помощи населению.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевым достижением работы следует считать разработку целостной Организационной двухкомпонентной модели, где цифровые инструменты выполняют строго определенные функции в общей системе противотуберкулезной помощи населению. Основное улучшение процессов достигнуто за счет четкой регламентации этапов и потоков данных. Автоматизированная первичная сортировка через загрузку флюорограмм в программное обеспечение ПО "Predict" заменяет трудоемкое первичное чтение врачом, мгновенно идентифицируя снимки с низкой вероятностью патологии и выделяя группу для приоритетного врачебного внимания. Это представляет собой не диагностику, а эффективную систему сортировки, оптимизирующую нагрузку специалиста.

Важным элементом Алгоритмов модели стала централизация экспертизы, предусматривающая обязательное повторное чтение снимков из групп риска врачом-рентгенологом головного учреждения через центральный архив медицинских изображений. Данный подход успешно устраняет проблему дефицита местных кадров и унифицирует критерии оценки. Сквозная электронная маршрутизация обеспечивает формирование цифрового списка «ФЛГ-положительных» лиц и его автоматическую передачу по защищенной сети от рентгенолога к заведующему

поликлиникой, а затем участковому терапевту, что исключает потери данных и задержки, свойственные бумажному документообороту.

Особого внимания заслуживает разработка дифференцированных процессов для разных условий. Создание двух отдельных алгоритмов для Арктической и Промышленной зон демонстрирует системный подход к решению проблемы. Для Арктической зоны алгоритм дополнен работой мобильных бригад и новой учетной формой, что компенсирует отсутствие очной доступности медицинских учреждений. Для Промышленной зоны с развитой инфраструктурой алгоритм работает в более прямом и быстром режиме. Таким образом, программное обеспечение "Predict" выступает не как самостоятельный диагностический инструмент, а как критически важный фильтр-ускоритель на входе в утвержденный клинический процесс. Сокращение сроков диагностики следует рассматривать как следствие комплексной оптимизации всего процесса, а не только использования технологических решений.

Ограничения исследования.

Представленные алгоритмы имеют ряд ограничений, связанных с этапами их реализации и обобщаемостью. Устойчивая работа критически зависит от бесперебойного функционирования всех его технологических компонентов, включая центральный архив медицинских изображений, защищенные сети и стабильный интернет. В условиях Арктической зоны сбой на любом из этих этапов может парализовать процесс. Существует также риск операционных ошибок, поскольку увеличивается нагрузка на центральное звено в лице рентгенологов головного учреждения и организаторов здравоохранения, отвечающих за координацию потоков.

Исследование фиксирует улучшение показателей, но для оценки итоговой эффективности Организационной двухкомпонентной модели необходимы долгосрочные данные о влиянии на эпидемиологические показатели, которые могут проявиться через несколько лет наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования подтверждают, что раннее выявление туберкулеза в условиях малонаселенных территорий остается сложной задачей из-за низкой плотности населения и ограниченной доступности традиционных скрининговых методов обследования. Внедрение телемедицинских технологий и цифровых инструментов может повысить охват диагностикой, однако их применение в арктических и промышленных зонах требует адаптации с учетом особенностей территорий и подходов к организации медицинской службы.

Ключевыми нерешенными аспектами остаются оптимизация маршрутизации пациентов, снижение времени постановки диагноза и повышение точности

интерпретации рентгенологических данных, особенно в условиях дефицита специалистов.

В данном исследовании разработана и апробирована Организационная двухкомпонентная модель выявления туберкулеза с использованием информационных технологий, включая ПО "Predict" на основе искусственного интеллекта. Внедрение модели позволило увеличить охват флюорографическим скринингом на 3,2 %, сократить сроки диагностики на 22,7–32,9 дня и снизить долю недообследованных пациентов в 2–4 раза. Применение искусственного интеллекта при анализе флюорограмм обеспечивает высокую точность (до 99,6 %), при этом минимизированы пропуски патологии и снижены нагрузки на врачей рентгенологов. Разработанные Алгоритмы модели для Арктической и Промышленной зон доказали свою эффективность за счет комбинации телемедицинских консультаций, автоматизированного анализа изображений и оптимизации маршрутизации пациентов.

Полученные результаты имеют важное клиническое значение, так как позволяют повысить доступность и качество диагностики туберкулеза в труднодоступных регионах, сократить время от выявления до лечения. Научная ценность работы заключается в обосновании подхода, сочетающего цифровые технологии с адаптированными организационными решениями для разных социально-территориальных зон. Для дальнейшего развития исследования целесообразно расширить апробацию модели на другие регионы с аналогичными условиями, усовершенствовать алгоритмы искусственного интеллекта для повышения специфичности при дифференциальной диагностике, а также изучить долгосрочное влияние внедренных методов на эпидемиологические показатели по туберкулезу.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

6. Бородулина Е.А. Вопросы выявления туберкулеза в общей врачебной практике. *Врач*. 2023; 34(2): 5–10. [Borodulina EA. Issues of tuberculosis detection in general medical practice. *Doctor*. 2023; 34(2): 5–10. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2023-02-01
7. Гусейналиева В.Н. Совершенствование выявления туберкулеза в учреждениях первичного медицинского звена и его влияние на показатель заболеваемости. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98(10): 41–46. [Guseynaliyeva VN. Improved detection of tuberculosis in primary health care and its impact on the incidence. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(10): 41–46. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-41-46
8. Стерликов С.А., Галкин В.Б., Малиев Б.М., Широкова А.А., Хоротэтто В.А., Майжегисева А.С. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на результаты лечения взрослых пациентов с туберкулезом

легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99(7): 33–40. [Sterlikov SA, Galkin VB, Maliev BM, Shirokova AA, Khorotetto VA, Mayzhegisheva AS. Impact of active case finding on treatment outcomes in adult pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(7): 33–40. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-7-33-40

9. Бурцева Т.Е., Слепцова С.С., Гоголев Н.М., Афанасьева Л.Н., Борисова Е.А., Коростелева А.В. и др. Особенности медицинского обслуживания и медико-демографические показатели в арктических районах РС(Я). *Якутский медицинский журнал*. 2021; (1): 73–77. [Burtseva TE, Sleptsova SS, Gogolev NM, Afanaseva LN, Borisova EA, Korosteleva AV, et al. Features of medical care and medical-demographic indicators in the Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia). *Yakut Medical Journal*. 2021; (1): 73–77. (In Russ.)]. doi: 10.25789/YMJ.2021.73.20

10. Калашников К.Н., Артамонов И.В. Здравоохранение сельских территорий: пространственно-временные аспекты доступности. *Проблемы развития территории*. 2020; 2(106): 120–132. [Kalashnikov KN, Artamonov IV. Health care in rural areas: spatial and temporal aspects of accessibility. *Problems of Territory's Development*. 2020; 2(106): 120–132. (In Russ.)]. DOI: 10.15838/ptd.2020.2.106.9

11. Ступак В.С., Маношкина Е.М., Деев И.А., Кобыкова О.С., Бантьева М.Н., Соколовская Т.А. Климатогеографические предпосылки организации медицинской помощи населению районов Крайнего Севера в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2023; 26(12): 109–115. [Stupac VS, Manoshkina EM, Deev IA, Kobyakova OS, Bantyeva MN, Sokolovskaya TA. Climatogeographic background for organizing medical care for the Far North Russian Federation population. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023; 26(12): 109–115. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed202326121109

12. Цыбикова Э.Б., Зубова Н.А. Подходы к организации выявления туберкулеза органов дыхания в условиях снижения его распространенности. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97(9): 33–39. [Tsybikova EB, Zubova NA. Approaches to organization of respiratory tuberculosis detection when its prevalence is decreasing. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(9): 33–39. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-33-39

13. Коровка В.Г., Галкин В.Б., Паниди Е.А., Кузнецов И.С., Бельтюков М.В., Соколов Е.Г. и др. Возможности геоинформационных технологий для улучшения качества мониторинга очагов социально значимых инфекций. *Профилактическая медицина*. 2021; 24(10): 7–13. [Korovka VG, Galkin VB, Panidi EA, et al. Potential of geoinformation technologies to improve the monitoring of socially significant infections outbreaks. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021; 24(10): 713. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed2021241017

14. Морозов С.П., Кокина Д.Ю., Павлов Н.А., Кирпичев Ю.С., Гомболевский В.А., Андрейченко А.Е. Клинические аспекты применения искусственного интеллекта для интерпретации рентгенограмм органов грудной клетки. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99(4): 58–64. [Morozov SP, Kokina DYU, Pavlov NA, Kirpichev YUS, et al.

Clinical aspects of using artificial intelligence for the interpretation of chest X-rays. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(4): 58–64. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-4-58-64

15. Arzamasov K, Vasilev Y, Vladzimirsky A, Ome-lyanskaya O, Shulkin I, Kozikhina D, et al. An international noninferiority study for the benchmarking of AI for routine radiology cases: chest x-ray, fluorography and mammography. *Healthcare*. 2023; 11(12): 1684. doi: 10.3390/healthcare11121684

16. Seah JCY, Tang CHM, Buchlak QD, Holt XG, Wardman JB, Aimoldin A, et al. Effect of a comprehensive deep-learning model on the accuracy of chest x-ray interpretation by radiologists: a retrospective, multireader multicase study. *Lancet Digit Health*. 2021; 3(8): 496-506. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00106-0

17. Тырылгин М.А. *Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера*. Новосибирск: Наука; 2008. [Tyrylgina MA. *Health protection problems in the population of the Extreme North*. Novosibirsk: Nauka Publ.; 2008. (In Russ.).]

18. *Об утверждении перечня субъектов Российской Федерации и отдельных районов Российской Федерации, относящихся к территориям с низкой либо с высокой плотностью населения*. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.05.2004 № 707-Р (в ред. распоряжений Правительства РФ от 08.09.2004 N 1165-р, от 04.11.2004 N 1397-р). [On the approval of the list of constituent entities of the Russian Federation and certain regions of the Russian Federation belonging to territories with low or high population density. Order of the Government of the Russian Federation dated 25.05.2004 No. 707-R (as amended by orders of the Government of the Russian Federation dated 08.09.2004 No. 1165-r, dated 04.11.2004 No. 1397-r). (In Russ.). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=67386>

19. Pchelintsev Ya, Khvostikov A, Buchatskaia O, Niki-forova N, Shepeleva L, Prokopen E, et al. Robustness analysis of chest x-ray computer tuberculosis diagnosis. *Computational Mathematics and Modeling*. 2023; 33(4): 472-486. doi: 10.1007/s10598-023-09587-0

Сведения об авторах

Прокопьев Егор Спиридонович – директор ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; старший преподаватель базовой кафедры фтизиологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «Северо-восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; e-mail: npcftiz@gov14.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>

Яковлева Людмила Петровна – кандидат медицинских наук, заведующая Республиканским противотуберкулезным диспансером ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; e-mail: lyak95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7663-6262>

Зорина Светлана Павловна – кандидат медицинских наук, заведующая организационно-аналитическим отделом ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; e-mail: zorinasp@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9300-9754>

Никифорова Нина Афанасьевна – врач-рентгенолог ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; e-mail: nikiada@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-1306-1384>

Паролина Любовь Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; e-mail: l.parolina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4365-5894>

Винокурова Мария Константиновна – доктор медицинских наук, заместитель директора по организационной и научной работе ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; профессор базовой кафедры фтизиологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «Северо-восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; e-mail: mkvin61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7673-3815>

Information about the authors

Egor S. Prokopen – director, E.N. Andreev Phthysiology Research-Practice Center; senior lecturer, Basic Department of Phthysiology, Institute of Medicine at M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; research officer, National Medical Research Center of Phthysiology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: npcftiz@gov14.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>

Lyudmila P. Yakovleva – Cand. Sc. (Med.), head of the Republican Tuberculosis Treatment and Prevention Center, E.N. Andreev Phthysiology Research-Practice Center; e-mail: lyak95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7663-6262>

Svetlana P. Zorina – Cand. Sc. (Med.), head of Organization and Analytics Department, E.N. Andreev Research-Practice Center Phthysiatry; e-mail: zorinasp@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9300-9754>

Nina A. Nikiforova – Radiologist, E.N. Andreev Phthysiology Research-Practice Center; e-mail: nikiada@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-1306-1384>

Lyubov E. Parolina – Dr. Sc. (Med.), professor, head of Education Center, National Medical Research Center of Phthysiology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: l.parolina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4365-5894>

Mariya K. Vinokurova – Dr. Sc. (Med.), deputy director for Organization and Science, E.N. Andreev Phthysiology Research-Practice Center; professor, Basic Department of Phthysiology, Institute of Medicine at M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; e-mail: mkvin61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7673-3815>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ДИНАМИКУ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ДЕТЕЙ В ЧИТЕ С ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, В ТОМ ЧИСЛЕ С РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Андреева Е.В.¹,
Мироманова Н.А.¹,
Брылёва Л.И.²

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, Горького, 39а, Россия)

² Государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая инфекционная больница» (672042, г. Чита, ул. Труда, 21, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Андреева Елена Владимировна
e-mail: drelena11@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Пандемия COVID-19 и сопутствующие противоэпидемические меры оказали глобальное влияние на циркуляцию респираторных и кишечных вирусов. Изучение динамики госпитализаций с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в конкретном регионе в разные периоды пандемии позволяет оценить эффект этих мер и выявить особенности восстановления эпидпроцесса.

Цель. Оценить влияние пандемии COVID-19 на динамику и структуру госпитализаций детей с ОКИ, в том числе с ротавирусной инфекцией (РВИ), в Чите за 2014–2023 гг.

Методы. Проведён ретроспективный анализ данных статистической отчётности Краевой клинической инфекционной больницы г. Читы. Проанализированы 11520 случаев госпитализации детей 0–17 лет с ОКИ за 10-летний период. Использовались методы описательной и непараметрической статистики, анализ динамических рядов, критерий χ^2 , коэффициент ϕ , корреляционный анализ Спирмена. Обработка данных выполнена в IBM SPSS Statistics 26.

Результаты. В период разгара пандемии (2020–2021 гг.) число госпитализаций с ОКИ снизилось в 1,6 раза ($\chi^2 = 9,680$; $p = 0,002$), с РВИ – в 1,4 раза ($\chi^2 = 23,955$; $p < 0,001$) относительно допандемийного периода. Структура ОКИ значительно не изменилась: доля РВИ от всех случаев составила 24,48 % (до), 23,68 % (разгар) и 22,87 % (после) ($p > 0,05$). Выявлена прямая тесная связь между общим числом госпитализаций с ОКИ и РВИ ($r = 0,789$; $p = 0,008$). После отмены ограничений в 2022–2023 гг. наблюдался рост госпитализаций.

Заключение. Противоэпидемические меры в период пандемии COVID-19 привели к значимому снижению числа госпитализаций с ОКИ и РВИ, не повлияв на их этиологическую структуру. Последующий рост заболеваемости после отмены ограничений подтверждает восстановление эпидемиологического процесса, что подчеркивает необходимость постоянного эпидемиологического мониторинга и расширения программ вакцинопрофилактики.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, ротавирусная инфекция, пандемия COVID-19, дети, госпитализация, эпидемиология, Забайкальский край, ретроспективное исследование, SARS-CoV-2

Статья поступила: 22.10.2025
Статья принята: 06.07.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Андреева Е.В., Мироманова Н.А., Брылёва Л.И. Влияние пандемии COVID-19 на динамику госпитализаций детей в Чите с острыми кишечными инфекциями, в том числе с ротавирусной инфекцией. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 212–221. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.25

COVID-19 PANDEMIC IMPACT ON PEDIATRIC HOSPITALIZATION DYNAMICS FOR ACUTE INTESTINAL INFECTIONS (INCLUDING ROTAVIRUS) IN CHITA

Andreeva E.V.¹,
Miromanova N.A.¹,
Bry`lyova L.I.²

¹ Chita State Medical Academy
of the Ministry of Health of the Russian
Federation (Gorky St., 39a, Chita 672000,
Russian Federation)

² Regional Clinical Infectious Diseases
Hospital (Trud St., 21, Chita 672042,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elena V. Andreeva
e-mail: drelena11@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The COVID-19 pandemic and the associated non-pharmaceutical interventions (NPIs) significantly altered the global epidemiology of various infectious diseases. Studying the dynamics of hospitalizations for acute intestinal infections in a specific region during different periods of the pandemic allows for assessment of the effect of these measures and identification of patterns in the recovery of the epidemic process.

Aim. To evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on the dynamics and structure of hospitalizations of children with acute intestinal infections (All), including rotavirus infection (RVI), in Chita over the period 2014–2023.

Materials and Methods. A retrospective analysis of statistical reporting data from the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital in Chita was conducted. A total of 11,520 hospitalization cases of children aged 0–17 years with All over a 10-year period were analyzed. Descriptive and non-parametric statistical methods were used, including time series analysis, the χ^2 test, the ϕ -coefficient, and Spearman's correlation analysis. Data processing was performed using IBM SPSS Statistics 26.

Results. During the peak pandemic period (2020–2021), the number of hospitalizations for All decreased 1.6-fold ($\chi^2 = 9.680$; $p = 0.002$), and for RVI – 1.4-fold ($\chi^2 = 23.955$; $p < 0.001$) compared to the pre-pandemic period. The etiological structure of All did not change significantly: the proportion of RVI among all cases was 24.48 % (pre-pandemic), 23.68 % (peak pandemic), and 22.87 % (post-pandemic) ($p > 0.05$). A strong positive correlation was found between the total number of All hospitalizations and RVI cases ($r = 0.789$; $p = 0.008$). In the post-restriction period (2022–2023), an increase in hospitalizations was observed.

Conclusions. The anti-epidemic measures during the COVID-19 pandemic led to a significant reduction in hospitalizations for All and RVI without affecting their etiological structure. The subsequent increase in incidence following the lifting of restrictions confirms the restoration of the epidemic process, which underscores the need for ongoing epidemiological surveillance and the expansion of vaccination programs.

Keywords: acute intestinal infections, rotavirus infection, COVID-19 pandemic, children, hospitalization, epidemiology, Zabaykalsky Krai, retrospective study, SARS-CoV-2

Received: 22.10.2025
Accepted: 06.07.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Andreeva E.V., Miromanova N.A., Bry`lyova L.I. COVID-19 pandemic impact on pediatric hospitalization dynamics for acute intestinal infections (including rotavirus) in Chita. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 212–221. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.25

ОБОСНОВАНИЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ), в частности, ротавирусная инфекция (РВИ), несмотря на значительный прогресс в области вакцинопрофилактики и совершенствования методов эпидемиологического надзора, остаются одной из ведущих причин заболеваемости и госпитализации детей во всем мире [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (WHO, 2023) ротавирусы занимают лидирующие позиции среди возбудителей тяжелых форм гастроэнтерита у детей младшего возраста, обуславливая значительную долю госпитализаций и летальных исходов, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Глобальные оценки свидетельствуют, что в мире проводится активное внедрение программ вакцинации, охват целевой когорты с завершенной вакцинацией в 2024 году составил 59 % [3], что ведет к снижению смертности и госпитализаций, однако заболеваемость РВИ по-прежнему остается высокой, а экономический ущерб в России, связанный с лечением ротавирусной диареи в 2024 году, по оценкам (Госдоклад, 2025), занимает 5 место среди инфекционных заболеваний.

В последние годы пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на эпидемиологию ротавирусной инфекции во всем мире [4, 5]. Введение ограничительных мер, закрытие образовательных учреждений и повышение санитарных требований привели к резкому снижению числа госпитализаций по поводу ОКИ, включая ротавирус-индуцированный гастроэнтерит [6, 7]. Однако в постковидный период, после отмены строгих ограничительных мер, отмечается восстановление и даже рост заболеваемости ротавирусной инфекцией до доковидных уровней, что подтверждается как международными, так и российскими данными [8, 9].

В Российской Федерации РВИ занимает ведущее место в структуре острых кишечных инфекций установленной этиологии у детей, составляя до 33,3–78,8 % [10, 11]. Однако реальное число заболевших может быть значительно выше вследствие недостаточного лабораторного подтверждения и особенностей регистрации, возможностей лабораторной диагностики. Введение рутинной вакцинации против ротавируса с высоким охватом целевой когорты в ряде регионов России (Госдоклад, 2025), таких как Сахалинская область (охват 88,3 %), Ямало-Ненецкий автономный округ (82,0 %), Республика Бурятия (69,1 %) позволило снизить заболеваемость и тяжесть течения инфекции. Однако охват вакцинацией в целом по РФ остается низким, составил 15,09 % в 2024 г.

Особое значение имеют эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции на Дальнем Востоке, где структура и динамика заболеваемости отличаются от общероссийских показателей вследствие географических, климатических и демографических факторов [12]. По данным региональных исследований, ротавирусная инфекция в Чите, столице Забайкальского края, занимает лидирующие позиции среди вирусных ОКИ у детей, при этом доля ротавирусной инфекции

в структуре вирусных диарей достигает 60–70 % [13]. В Чите вакцинация против ротавируса проводится только по эпидпоказаниям или на коммерческой основе, охват крайне низок, что не позволяет сформировать коллективный иммунитет и способствует сохранению высокого уровня заболеваемости.

В течение последних десяти лет отмечается значительная вариабельность структуры заболеваемости, что связано как с изменениями в циркуляции вирусов, особенностями организации лабораторной диагностики, так и с пандемией коронавирусной инфекции. Динамика распространения COVID-19 в России включала четыре отчетливых эпидемических подъема. После выявления первых заболевших 31 января 2020 года, страна столкнулась с первоначальным всплеском к маю того же года, достигшим пика в 11 656 инфицированных за сутки. Однако осенняя волна того же года продемонстрировала более интенсивный рост, превысив весенние максимумы. Далее последовала третья волна с пиком в июле 2021 года, а к осени того же года началась и четвертая. Финальным шагом в сворачивании антиковидной политики стала отмена части рестриктивных мер, официально объявленная 2 июля 2022 года [14]. Анализ структуры и динамики госпитализаций случаев ОКИ, а также особенности распространения ротавирус-индуцированного гастроэнтерита в различные эпидемиологические периоды, включая доковидный, ковидный и постковидный этапы, позволяет выявить не только региональные особенности эпидемиологии, но и оценить эффективность противоэпидемических мероприятий, а также отметить актуальность внедрения и расширения программ вакцинации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние пандемии COVID-19 и сопутствующих противоэпидемических мер на динамику и структуру госпитализаций детей с острыми кишечными инфекциями (ОКИ), в том числе с ротавирусной инфекцией (РВИ), в условиях крупного инфекционного стационара г. Чита за 10-летний период (2014–2023 гг.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование на основе анализа данных стационарной отчетности (рис. 1).

Критерии включения: все случаи госпитализации пациентов в возрасте от 0 до 17 лет с установленным диагнозом «острая кишечная инфекция» (независимо от этиологии) в ККИБ г. Читы в период с 1 января 2014 г. по 31 декабря 2023 г.

Критерии не включения: отсутствие в статистической отчетности данных, необходимых для анализа (возраст, диагноз, дата госпитализации).

Критерии исключения: дублирующиеся записи о госпитализации одного пациента в рамках одного

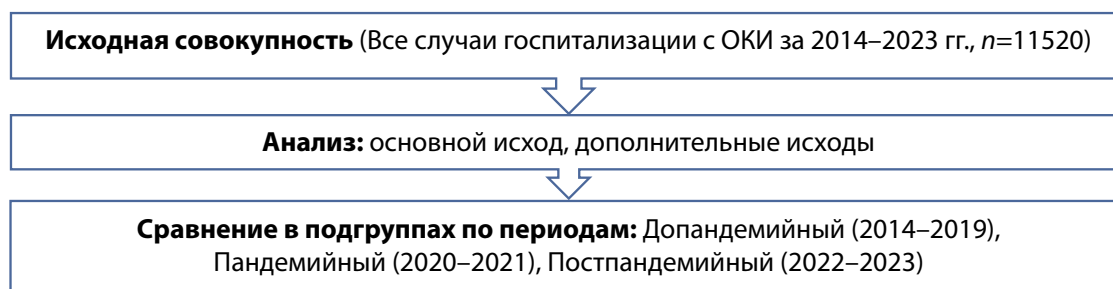


РИС. 1.
Схема проведения исследования

FIG. 1.
Study design

эпизода болезни. **Условия проведения:** исследование проведено на базе Краевой клинической инфекционной больницы (ККИБ) г. Читы, являющейся специализированным стационаром для госпитализации детей с ОКИ на территории городского округа. Низкий охват вакцинацией против ротавируса в регионе может ограничивать возможность экстраполяции выводов на популяцию с высоким уровнем вакцинопрофилактики. **Продолжительность исследования:** период включения в исследование составил 10 лет (с 1 января 2014 г. по 31 декабря 2023 г.). Период наблюдения охватывал весь срок госпитализации пациента. Анализ проводился по трём временным периодам: допандемийный (2014–2019), разгара пандемии (2020–2021) и постпандемийный (2022–2023). Смещений запланированных временных интервалов не произошло. **Описание медицинского вмешательства:** в рамках данного observational исследования медицинское вмешательство не планировалось и не применялось. Изучаемым «воздействием» считалось введение и последующая отмена государственных противоэпидемических мер в период пандемии COVID-19 (режим изоляции, закрытие образовательных учреждений, масочный режим). **Исходы исследования.** Основной исход: динамика абсолютно-го числа госпитализаций детей с ОКИ и РВИ в разные периоды пандемии COVID-19. **Дополнительные исходы:** 1) структура ОКИ по этиологии (вирусные, бактериальные, ротавирусные, неуточнённые); 2) статистическая сила связи между периодом пандемии и показателями госпитализации; 3) корреляционная зависимость между числом госпитализаций с РВИ и общим числом госпитализаций с ОКИ. **Анализ в подгруппах:** дополнительный анализ проводился в подгруппах, сформированных по периодам пандемии COVID-19: допандемийный, разгара пандемии и постпандемийный.

Методы регистрации исходов. Регистрация исходов проводилась путём ретроспективного анализа агрегированных данных официальной стационарной отчётности (форма № 14). Лабораторная диагностика этиологии ОКИ проводилась стандартными методами (ИФА, ПЦР), регламентированными для данного учреждения. **Этическая экспертиза.** В связи с ретроспективным характером работы и использованием обезличенных данных информированное согласие пациентов не требовалось.

Статистический анализ. Размер выборки предвательно не рассчитывался, была проанализирована вся генеральная совокупность случаев госпитализаций за указанный период ($n = 11520$). Анализ проводился с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.

Количественные данные представлены в виде абсолютных чисел и процентов. Для сравнения процентных долей в подгруппах использовался критерий χ^2 . Сила связи оценивалась с помощью коэффициента ϕ . Для анализа динамических рядов рассчитывались цепные и базисные абсолютные приросты, темпы роста и прироста. Для оценки корреляционной зависимости применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Статистическая значимость различий определялась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ретроспективный анализ были включены данные 11 520 случаев госпитализации детей в возрасте от 0 до 17 лет с диагнозом «острая кишечная инфекция» в Краевую клиническую инфекционную больницу (ККИБ) г. Читы за период с 2014 по 2023 год. Все случаи, соответствующие критериям включения, были проанализированы, формирование подвыборок не проводилось. Исходной характеристикой объектов исследования являлись агрегированные данные стационарной отчётности.

На рисунке 2 показана динамика госпитализаций относительно среднесного показателя (1152 (100 %)). В 2023 по сравнению с 2022 число госпитализаций увеличилось на 45 случаев или на 4,5 %, максимальный прирост наблюдался в 2017 (234 пациента (18,22 %)), минимальный прирост зафиксирован в 2020 (-439 детей (-34,98 %)), тенденция ряда возрастающая, что свидетельствует об увеличении госпитализаций к 2023 г.

В среднем темп прироста с каждым годом уменьшался на 0,7 %. Среднее ежегодное число госпитализаций снижалось на 7,78 случаев, к 2023 году практически достигло значений 2014.

За 10-летний период наблюдения (рис. 3) среди уточнённых острых кишечных инфекций на первом месте

были вирусные заболевания — в среднем составили 35 %, на долю ротавирусной пришлось 24 % от всех ОКИ, значительная доля (59 %) пришлось на кишечные инфекции неуточнённой этиологии (КИНЭ).

Ранее, в **допандемийный период** нами проводилось исследование многолетней динамики числа госпитализированных детей в возрасте от 0 до 17 лет в ККИБ по поводу ОКИ в период с 2014 по 2019 годы [13]. Анализ показал, что средний многолетний показатель (СМП) госпитализаций детей 0–17 лет с клиникой острой диареи в этот период составил 1306 случаев. В среднем число госпитализаций детей с ОКИ в допандемийный период с каждым годом увеличивалась на 2,3 % (рис. 4). Выполнен прогноз на год вперед, использовался показатель абсолютного прироста, получен прогнозный результат 1282,4 госпитализаций в 2020 году. Но пандемия коронавирусной инфекции привела к расхождению с прогнозными значениями.

Темп прироста РВИ в допандемийный период показывает, что с каждым годом число госпитализаций увеличивалось в среднем на 11,7 % (рис. 4). Выполнен

прогноз на 1 год вперед, с использованием показателя абсолютного прироста — прогнозное число составило 365,6 случаев. Госпитализации с ОКИ и ротавирусной инфекцией демонстрировали стабильный рост, большую долю вирусных диарей, основную часть, которой составляла РВИ.

В период с 2014 по 2019 год в структуре острых диарейных заболеваний преобладали кишечные инфекции неуточнённой этиологии (КИНЭ) — $59,07 \pm 7,44$ %; на втором месте были вирусные диареи — $33,92 \pm 9,78$ %, и в меньшем количестве регистрировались бактериальные ОКИ — $6,9 \pm 3,01$ %. На долю РВИ пришлось $24,47 \pm 5,33$ % от всех ОКИ.

В период **разгара пандемии** с 2020 по 2021 годы (табл. 1). Самые низкие показатели госпитализаций детей с ОКИ отмечены в 2020 и 2021 гг. Они были ниже среднемноголетнего показателя на 29 % (рис. 2).

В 2020 и 2021 гг по сравнению с 2014 число госпитализаций уменьшилось на 27 %. Средний темп прироста в период разгара пандемии низкий и составил – 17,61 %.

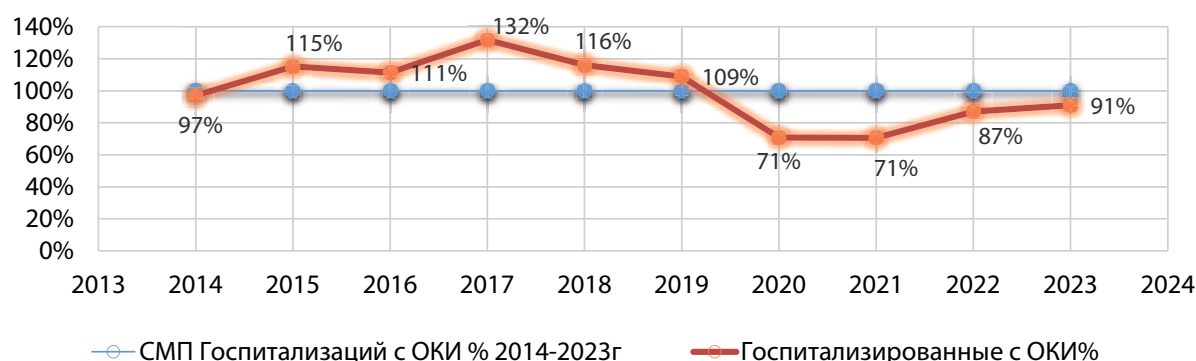


РИС. 2.

Динамика госпитализаций детей 0–17 лет по поводу ОКИ относительно среднемноголетнего показателя, 2014–2023 гг.

FIG. 2.

Dynamics of hospitalizations for acute intestinal infections among children aged 0–17 years, 2014–2023

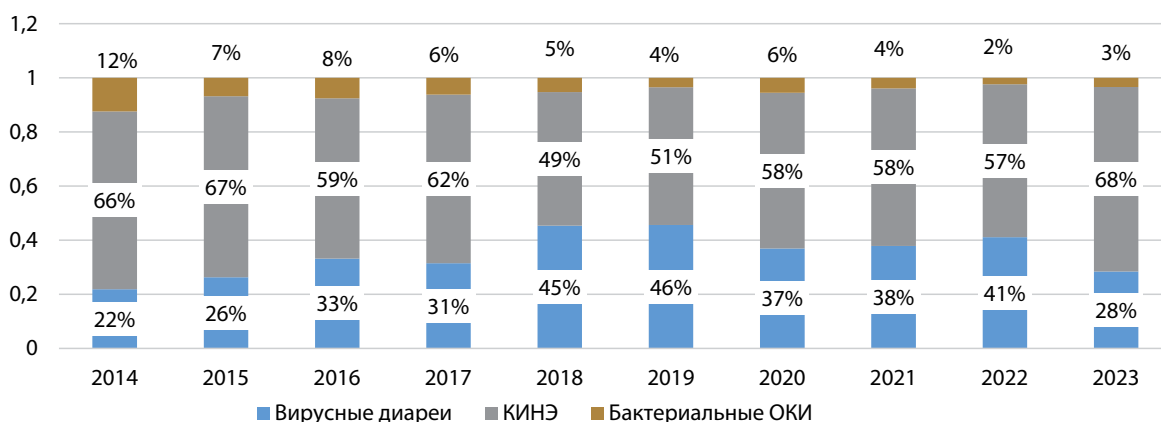


РИС. 3.

Структура диарей среди детей 0–17 лет, госпитализированных в 2014–2023 гг.

FIG. 3.

Etiological structure of acute intestinal infections (AII) in hospitalized children aged 0–17 years, 2014–2023

В среднем, в годы разгара пандемии процент госпитализаций по поводу ОКИ снизился в 1,6 раза относительно допандемийного периода ($\chi^2 = 9,680$; $p = 0,002$). Для оценки силы связи между фактором пандемии и средним показателем госпитализаций ОКИ использовался критерий ϕ и коэффициент сопряжённости Пирсона (C). Рассчитанные значения показали, что сила связи средняя ($\phi = 0,220$; $C = 0,215$). Результаты анализа представлены в таблице 1.

В 2020 по сравнению с 2014 число госпитализаций уменьшилось на 7 %, при этом следует указать на то, что в 2014 зарегистрирован самый низкий показатель допандемийного периода. В 2021 г. по сравнению с 2020 отмечен рост на 14,4 %. Максимальный прирост в этот период наблюдался в 2021 (26 случаев). Минимальный прирост зафиксирован в 2020 (-157 случаев). В среднем

темпы прироста госпитализаций с каждым годом периода 2020–2021 сокращались на 16,07 %.

В среднем (рис. 5), в годы разгара пандемии процент госпитализаций по поводу РВИ снизился в 1,4 раза относительно допандемийного периода, ($\chi^2 = 23,955$; $p < 0,001$). Для оценки силы связи между фактором пандемии и средним показателем госпитализаций РВИ использовался критерий ϕ и коэффициент сопряжённости Пирсона (C), согласно рекомендациям Rea and Parker, сила связи средняя ($\phi = 0,346$; $C = 0,327$) (табл. 2).

Введение жестких противоэпидемических мер (изоляция, закрытие школ и детсадов, масочный режим) привело к резкому снижению числа госпитализаций (ниже среднееголетнего уровня) по поводу ОКИ на 29 % (рис. 2) и РВИ на 35 % (рис. 5).

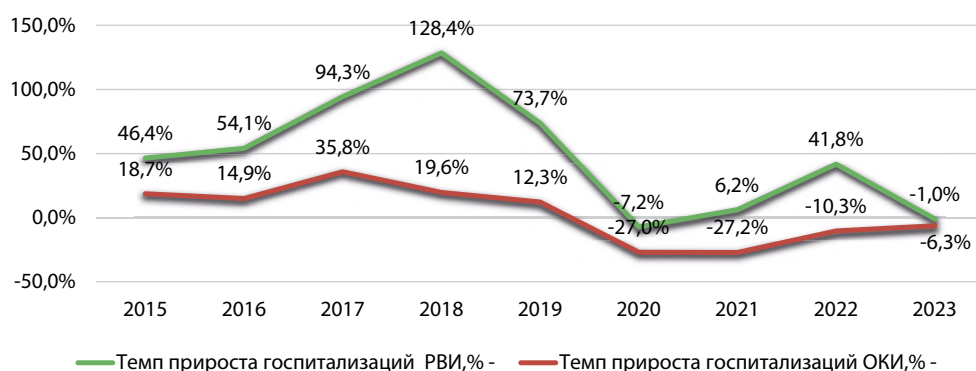


РИС. 4.

Темпы прироста госпитализаций детей 0–17 лет по поводу ОКИ и ротавирусной инфекции, 2014–2023 гг.

FIG. 4.

Rate of change in hospitalizations for acute intestinal infections and rotavirus infection among children aged 0–17 years, 2014–2023

ТАБЛИЦА 1

ПОКАЗАТЕЛИ ДИНАМИКИ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ДЕТЕЙ С ОКИ, 2019–2021 ГГ.

TABLE 1

HOSPITALIZATION DYNAMICS INDICATORS FOR CHILDREN WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS, 2019–2021

Годы	Число госпитализаций ОКИ, абс.	Абсолютный прирост		Темп роста		Темп прироста		Абсолютное содержание 1% прироста
		цепной	базисный	цепной	базисный	цепной	базисный	
2019	1255	-82	137	93,87	112,25	-6,13	12,25	13,37
2020	816	-439	-302	65,02	72,99	-34,98	-27,01	12,55
2021	814	-2	-304	99,75	72,81	-0,25	-27,19	8,16

ТАБЛИЦА 2

ПОКАЗАТЕЛИ ДИНАМИКИ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ДЕТЕЙ С РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, 2019–2021 ГГ.

TABLE 2

HOSPITALIZATION DYNAMICS INDICATORS FOR CHILDREN WITH ROTAVIRUS INFECTION, 2019–2021

Годы	Число госпитализаций, РВИ абс.	Абсолютный прирост		Темп роста		Темп прироста		Абсолютное содержание 1% прироста
		цепной	базисный	цепной	базисный	цепной	базисный	
2019	337	-106	143	76,07	173,71	-23,93	73,71	4,43
2020	180	-157	-14	53,41	92,78	-46,59	-7,22	3,37
2021	206	26	12	114,44	106,19	14,44	6,19	1,8

В этот период показатели структуры ОКИ значимых отличий не имели в сравнении с предыдущим: КИНЭ составили $57,91 \% \pm 0,45$ ($\chi^2 = 0,021$; $p > 0,05$), вирусные диареи — $37,36 \% \pm 0,67$ ($\chi^2 = 0,197$; $p > 0,05$), бактериальные — $4,72 \% \pm 1,12$ ($\chi^2 = 0,355$; $p > 0,05$) ротавирусная диарея от всех ОКИ — $23,68 \%$ ($\chi^2 = 0,027$; $p > 0,05$).

Анализ в подгруппах, сформированных по периодам пандемии, не выявил статистически значимых различий в доле бактериальных ОКИ, а также в соотношении других этиологических форм. В период разгара пандемии отмечалась тенденция к снижению доли бактериальных ОКИ до 4,7 % против 6,6 % в допандемийный период, однако различия не достигли статистической значимости ($\chi^2 = 0,355$; $p = 0,552$), сила связи с пандемией незначительная ($\phi = 0,042$). Распространённость РВИ в структуре ОКИ — статистически значимых различий также не обнаружено ($\chi^2 = 0,559$; $p = 0,212$), сила связи незначительная ($\phi = 0,027$).

В постпандемийный период отмечены следующие изменения (табл. 3)

В 2022–2023 годах, после отмены строгих противоэпидемических ограничений, число зарегистрированных случаев с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) во всём мире значительно возросло.

По сравнению с 2021 годом, в 2022–23 гг. количество госпитализаций детей с ОКИ увеличилось, наибольший прирост был зафиксирован в 2022 году, среднее ежегодное число госпитализаций возросло на 117 случаев, но в сравнении с 2014 темп прироста в 2023 низкий и составил 6,26 %. Похожие изменения зафиксированы для ротавирусной инфекции (табл. 4).

Число госпитализаций выросло в 2022 гг в сравнении с 2014 на 41,75 %, по сравнению с 2020 – на 52,3 % случаев.

В среднем, в постпандемийный период — период отмены ограничительных мероприятий, процент госпитализаций по поводу РВИ увеличился в 1,3 раза относительно пандемийного периода, ($\chi^2 = 10,125$; $p = 0,002$). Для оценки силы связи между фактором пандемии и средним показателем госпитализаций РВИ использовался критерий ϕ . Согласно рекомендациям Rea and Parker, сила связи средняя ($\phi = 0,225$; $C = 0,220$).

Корреляционный анализ выявил прямую тесную связь между общим числом госпитализаций с ОКИ и числом госпитализаций с РВИ ($r = 0,789$; $p = 0,008$).

Проведенное исследование демонстрирует, что введение противоэпидемических мер во время пандемии COVID-19 привело к статистически значимому снижению числа госпитализаций детей с ОКИ и РВИ

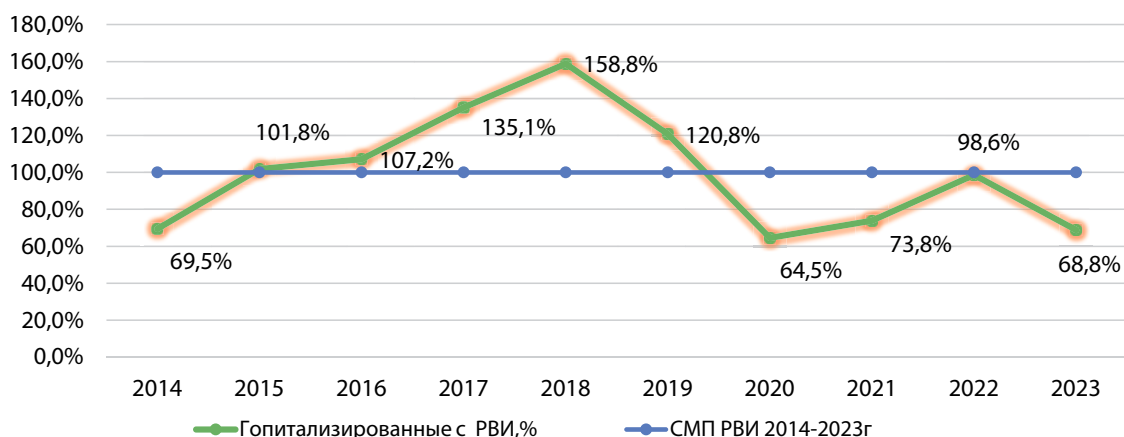


РИС. 5.
Динамика госпитализаций детей 0–17 лет в 2014–2023 гг. по поводу ротавирусной инфекции

FIG. 5.
Dynamics of hospitalizations for rotavirus infection among children aged 0–17 years, 2014–2023

ТАБЛИЦА 3
ПОКАЗАТЕЛИ ДИНАМИКИ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ
ДЕТЕЙ 0-17 ЛЕТ С ОКИ, 2021-2023 ГГ.

Годы	Число госпитализаций, ОКИ абс.	Абсолютный прирост		Темп роста		Темп прироста		Абсолютное содержание 1% прироста
		цепной	базисный	цепной	базисный	цепной	базисный	
2021	814	-2	-304	99,75	72,81	-0,25	-27,19	8,16
2022	1003	189	-115	123,22	89,71	23,22	-10,29	8,14
2023	1048	45	-70	104,49	93,74	4,49	-6,26	10,03

TABLE 3
HOSPITALIZATION DYNAMICS INDICATORS FOR
CHILDREN AGED 0-17 WITH ACUTE INTESTINAL
INFECTIONS, 2021-2023

ТАБЛИЦА 4

ПОКАЗАТЕЛИ ДИНАМИКИ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ
ДЕТЕЙ С РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ 0-17 ЛЕТ,
2021-2023 ГГ.

TABLE 4

HOSPITALIZATION DYNAMICS INDICATORS FOR
CHILDREN AGED 0-17 WITH ROTAVIRUS INFECTION,
2021-2023

Годы	Число госпитализаций, РВИ абс.	Абсолютный прирост		Темп роста		Темп прироста		Абсолютное содержание 1% прироста
		цепной	базисный	цепной	базисный	цепной	базисный	
2021	206	26	12	114,44	106,19	14,44	6,19	1,8
2022	275	69	81	133,5	141,75	33,5	41,75	2,06
2023	192	-83	-2	69,82	98,97	-30,18	-1,03	2,75

в Чите. При этом этиологическая структура ОКИ оставалась стабильной на протяжении всех трех анализируемых периодов. В постпандемийный был зафиксирован выраженный рост госпитализаций, указывающий на восстановление эпидемического процесса. На долю КИНЭ пришлось $62,33 \% \pm 8,2$, вирусных диарей — $34,76 \% \pm 8,93$, бактериальных — $2,91 \% \pm 0,74$, РВИ от всех ОКИ — $22,87 \% \pm 6,43$. Статистических различий в выявлении возбудителей в разные периоды не обнаружено ($p < 0,05$).

Сравнивая показатели уточнённых ОКИ в разные периоды пандемии, отмечено, что уровень лабораторной диагностики заболеваний на протяжении 10 лет не менялся. По данным Клинической инфекционной больницы, снижения уровня лабораторной диагностики зарегистрировано не было, что, вероятно, связано с тем, что приоритеты лабораторной диагностики в этом учреждении не менялись в период пандемии, и этот факт исключает влияние диагностических сдвигов на структуру выявленных инфекций. Такая позиция ККИБ позволяет использовать данные этого учреждения для объективного долгосрочного мониторинга возбудителей ОКИ. Кишечные инфекции неуточнённой этиологии регистрировались в минимальном количестве в 2018–2019 гг. параллельно с максимальным ростом вирусной инфекции. По мере уменьшения заболеваемости вирусными диареями число диарей неуточнённых стало увеличиваться и к 2023 году достигло значений 2015, также как показатель вирусных диарей снизился до значений 2015 года.

Среди случаев ОКИ установленной этиологии, как и во многих других регионах России, преобладают вирусы (рота-нора-астровирусы), среди которых лидируют ротавирусы [15].

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные о резком снижении госпитализаций с ОКИ и РВИ в 2020–2021 гг. полностью согласуются с результатами исследований, проведенных в других регионах России и мира [6, 16]. Это подтверждает гипотезу о том, что нефармацевтические вмешательства (соблюдение дистанции, масочный режим, закрытие

школ и детских садов) эффективно ограничивают передачу не только SARS-CoV-2, но и других респираторных и кишечных патогенов, распространяющихся контактно-бытовым и фекально-оральным путём.

Ключевой находкой нашего исследования является стабильность этиологической структуры ОКИ. Несмотря на значительное снижение абсолютных показателей, доля РВИ среди всех госпитализированных с ОКИ не претерпела статистически значимых изменений, и сохраняет ведущую роль. Это позволяет предположить, что противоэпидемические меры оказали универсальное, неспецифическое воздействие на всю группу ОКИ, пропорционально снизив циркуляцию всех возбудителей, а не избирательно подавив передачу ротавируса. Выявленная тесная прямая корреляция ($r = 0,789$; $p = 0,008$) между динамикой госпитализаций с ОКИ и РВИ дополнительно подтверждает этот вывод, указывая на их общую зависимость от факторов внешней среды и поведения населения.

Последующий рост госпитализаций в постпандемийный период, особенно выраженный в 2022 году, соответствует концепции «эпидемического намерстывания» (epidemic rebound). Накопление когорты восприимчивых детей, не имевших контакта с вирусом в период ограничений, закономерно привело к всплеску заболеваемости после возобновления социальной активности, что также наблюдалось в других исследованиях [8, 17].

Ограничения исследования. Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, его ретроспективный дизайн и использование агрегированных данных официальной отчетности не позволяют провести углубленный анализ индивидуальных случаев, таких как тяжесть течения заболевания, наличие сопутствующих патологий или данные о вакцинальном статусе. Во-вторых, значительная доля случаев, классифицированных как кишечные инфекции неуточнённой этиологии (КИНЭ), могла повлиять на точность оценки структуры ОКИ, хотя стабильный уровень лабораторной диагностики в учреждении минимизирует этот риск. В-третьих, исследование проводилось на базе одного стационара в конкретном регионе с уникальными климатогеографическими и социально-демографическими условиями, а также крайне низким охватом вакцинацией против ротавируса, что ограничивает

возможность прямой экстраполяции выводов на популяции с иными характеристиками. Наконец, на динамику госпитализаций могли повлиять и другие, неучтенные факторы, такие как изменения в обращаемости за медицинской помощью.

Проведенное исследование демонстрирует, что введение противоэпидемических мер во время пандемии COVID-19 привело к статистически значимому снижению числа госпитализаций детей с ОКИ и РВИ в Чите. При этом этиологическая структура ОКИ оставалась стабильной на протяжении всех трех анализируемых периодов. После отмены ограничений был зафиксирован выраженный рост госпитализаций, указывающий на восстановление эпидемического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное на материале десятилетнего мониторинга в условиях крупного инфекционного стационара Забайкалья, исследование углубляет понимание региональных последствий пандемии COVID-19. Документирует не только выраженный, но транзитный характер снижения госпитальной нагрузки, связанной с ОКИ и ротавирусной инфекцией на фоне ограничений, но и выявляет ключевую особенность: устойчивое сохранение сложившейся этиологической структуры, в которой ротавирусный гастроэнтерит сохраняет доминирующие позиции, несмотря на колебания абсолютных показателей. В условиях сохраняющегося дефицита вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции полученные данные убедительно доказывают, что для долгосрочного контроля над РВИ в регионе необходима комбинация постоянного эпидемиологического надзора и внедрения специфической профилактики.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Буханцова Е.С., Ковалев О.Б., Шамшева О.В., Молочкова О.В., Каменская И.Б. Эпидемиологическая и клиническая значимость ротавирусной инфекции в период вакцинации. *Детские инфекции*. 2024; 23(4): 46–53. [Bukhantsova ES, Kovalev OB, Shamsheva OV, Molochkova OV, Kamenskaya IB. Epidemiological and clinical significance of rotavirus infection during the vaccination period. *Childrens Infections*. 2024; 23(4): 46–53. (In Russ.)]. doi: 10.22627/2072-8107-2024-23-4-46-53
2. Raboba JL, Rahajamanana VL, Rakotojoelimaria HE, Masembe YV, Martin PR, Weldegebriel GG, et al. Monovalent rotavirus vaccine effectiveness and long-term impact among children <5 years old in Antananarivo, Madagascar,

2010–2022. *Vaccine*. 2024; 42(26): 126321. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126321

3. Immunization Data. *WHO Immunization Data portal - Detail Page*. URL. <https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page> [date of access: September 25, 2025].

4. Kuitunen I, Artama M, Haapanen M, Renko M. Noro- and rotavirus detections in children during COVID-19 pandemic — A nationwide register study in Finland. *Acta Paediatr*. 2022; 111(10): 1978–80. doi: 10.1111/apa.16446

5. Yan Y, Zeng Z, Gao H, Zeng S, Duan S, Jiang J, et al. Comparative analysis of the epidemiological characteristics of adenovirus, rotavirus A, and coinfection in children during 2014–2023 in Guangzhou, China. *Virol J*. 2024; 21(1): 292. doi: 10.1186/s12985-024-02537-1

6. Дмитриева Т.Г., Кожухова Ж.В., Баянакова У.Д., Герасимова И.И. Острые кишечные инфекции у детей в допандемический период и в период пандемии COVID-19 в г. Якутске. *Вестник Северо-Восточного Федерального Университета Имени М.К. Аммосова. Серия Медицинские Науки*. 2022; 1(26): 14–19. [Dmitrieva TG, Kozhuhova ZhV, Baianakova UD, Gerasimova II. Acute intestinal infections in children during the pre-pandemic period and during the COVID-19 pandemic period in Yakutsk. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2022; 1(26): 14–19. (In Russ.)]. doi: 10.25587/SVFU.2022.26.1.001

7. Amoroso MG, Pucciarelli A, Serra F, Ianiro G, Iafusco M, Fiorito F, et al. Ten different viral agents infecting and co-infecting children with acute gastroenteritis in Southern Italy: Role of known pathogens and emerging viruses during and after COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2024; 96(5): e29679. doi: 10.1002/jmv.29679

8. Хабаева Е.И. Влияние COVID-19 на заболеваемость кишечными инфекциями в Республике Бурятия. *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. 2024; 2: 41–44. [Khabaeva EI. The impact of COVID-19 on the incidence of intestinal infections in the Republic of Buryatia. *Bulletin of Buryat State University. Medicine and Pharmacy*. 2024; 2: 41–44. (In Russ.)].

9. Nas Y, Gözükcük S. Effect of the COVID-19 pandemic on rotavirus infection frequency in children. *J Health Sci Med*. 2024; 7(2): 213–8. doi: 10.32322/jhsm.1445998

10. Поздеева М.А., Цветкова Ю.С., Кашунина М.А. Структура острых кишечных инфекций в Архангельской области с 2020 по 2022 год. Клинический случай микст-формы острой кишечной инфекции. *Лечащий врач*. 2024; 27(11): 37–42. [Pozdeeva MA, Tsvetkova YuS, Kashunina MA. The structure of acute intestinal infections in the Arkhangelsk Region from 2020 to 2022. A clinical case of a mixed form of acute intestinal infection. *The attending physician*. 2024; 27(11): 37–42.] doi: 10.51793/OS.2024.27.11.006

11. Сафьянова Т.В., Рехтина Е.А., Силкин А.С. Многолетний ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ротавирусной инфекцией в Алтайском крае в 2001–2023 гг. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024; 23(4): 87–95. [Safyanova TV, Rekhtina EA, Silkin AS. A Long-term Retrospective Epidemiological

Analysis of the Incidence of Rotavirus Infection in the Altai Krai for 2001–2023.. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024; 23(4): 87–95. (In Russ.]. doi: 10.31631/2073-3046-2024-23-4-87-95

12. Антипов М.О., Миндлина А.Я. Эпидемиологическая характеристика наиболее актуальных болезней органов пищеварения инфекционной природы в регионах России. *Профилактическая медицина*. 2020; 23(3): 76–80. [Antipov MO, Mindlina AY. Epidemiological characteristics of most relevant digestive system diseases of infectious nature in the regions of Russia. *Preventive Medicine*. 2020; 23(3): 76–80. (In Russ.]. doi: 10.17116/profmed20202303176

13. Андреева Е.В., Мироманова Н.А., Долина А.Б. Эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции среди госпитализированных детей в Чите. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021; 2: 1–9. [Andreeva EV, Miromanova NA, Dolina AB. Epidemiological features of rotavirus infection among hospitalized children in Chita. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2021; (2): 1–9. (In Russ.]. doi: 10.52485/19986173_2021_2_

14. Рувики. *Распространение COVID-19 в России*. [Ruviki. *Spread of COVID-19 in Russia*. (In Russ.]. URL: https://ru.ruwiki.ru/wiki/Spread_of_COVID-19_in_Russia. [date of access: September 25, 2025].

15. Дягилева А.Ю., Солодовникова А.Ю., Пылаева С.К., Киселева К.А., Еровиченков А.А., Трошчанский Д.В., Тюрин И.Н., и др. Клинико-эпидемиологический анализ кишечных инфекций в детском инфекционном стационаре, опыт использования шкалы PEWS. *Детские инфекции*. 2024; 23(2): 17–21. [Dyagileva AY, Solodovnikova ON, Pylaeva SK, Kiseleva KA, Erovichenkov AA, Troshchansky DV, et al. Clinical and epidemiological analysis of intestinal infections in a children's infectious diseases hospital, experience in using the PEWS scale. *Children infections*. 2024; 23(2): 17–21. (In Russ.]. doi: 10.22627/2072-8107-2024-23-2-17-21

16. Plantener E, Nanthan KR, Deding U, Damkjær M, Marmolin ES, Hansen LH, et. al. Impact of COVID-19 Restrictions on Acute Gastroenteritis in Children: A Regional, Danish, Register-Based Study. *Children*. 2023; 10(5): 816. doi: 10.3390/children10050816

17. Lambisia AW, Murunga N, Mutunga M, Cheruiyot R, Maina G, Makori TO, et al. Temporal changes in the positivity rate of common enteric viruses among paediatric admissions in coastal Kenya, during the COVID-19 pandemic, 2019–2022. *Gut Pathog*. 2024; 16(1): 2. doi: 10.1186/s13099-023-00595-4.

Сведения об авторах

Андреева Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»; e-mail: drelena11@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8389-8730>

Мироманова Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедры детских инфекционных болезней, доцент, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»; e-mail: detinf-chita@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>

Брылёва Людмила Ивановна – заведующая детским инфекционным отделением, Государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая инфекционная больница»; e-mail: bli@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-5037-6941>

Information about the authors

Elena V. Andreeva – Cand. Sc. (Med), docent of the Department of polyclinic, Chita State Medical Academy; e-mail: drelena11@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8389-8730>

Nataliya A. Miromanova – Dr. Sc. (Med), Head of the Department of Children's Infectious Diseases, Chita State Medical Academy; e-mail: detinf-chita@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>

Lyudmila I. Brylyova – Head of the Children's Infectious Diseases Department, Regional Clinical Infectious Diseases Hospital; e-mail: bli@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-5037-6941>

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ЛАХМАНА ОЛЕГА ЛЕОНИДОВИЧА

ON THE 60TH ANNIVERSARY OF OLEG L. LAKHMAN'S BIRTH



31 мая исполняется 60 лет со дня рождения Лахмана Олега Леонидовича, профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора, директора ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

Жизненный и профессиональный путь Олега Леонидовича — это пример редкой преданности делу и родному институту, куда он пришел в 1991 г. после окончания лечебного факультета Иркутского государственного медицинского института и обучения в клинической ординатуре по специальности «Нервные болезни». Олег Леонидович прошел все ступени роста от младшего научного сотрудника до должности главного врача клиники, в которой трудился 22 года. В 2017 г. он был избран коллективом института на должность директора.

В 1997 году Олег Леонидович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клиническая, электрофизиологическая, гормонально-иммунологическая характеристики вибрационной болезни и ее дифференцированная терапия», а в 2004 году – докторскую диссертацию «Отдаленные последствия профессиональной нейроинтоксикации (механизмы формирования, клиника, диагностика, лечение)». В 2008 году ему присвоено ученое звание профессора, в 2016 г. – звание профессор РАН. Он имеет высшую квалификационную категорию по специальности «неврология», аккредитацию по специальностям неврология и профпатология.

Лахман О.Л. — признанный ученый в области профилактической медицины и медицины труда в России, его научные труды направлены на развитие теории формирования ведущих форм профессиональной неврологической патологии, посвящены вопросам их диагностики, клиники и лечения. Им создана оригинальная научная школа профпатологов Сибири по изучению и обоснованию формирования профессиональных заболеваний у работающих, обусловленных воздействием химических и физических производственных факторов.

Олег Леонидовичем разработана методология этиологической и дифференциальной диагностики отдаленных проявлений профессиональных нейроинтоксикаций, обоснована концепция патогенеза токсической энцефалопатии, разработаны и внедрены новые медицинские технологии диагностики токсической энцефалопатии при профессиональных нейротоксикозах. Лахманом О.Л. впервые обоснованы классификационные критерии степени выраженности когнитивных нарушений при хроническом отравлении ртутью, разработаны нейропсихологические критерии диагностики когнитивных нарушений при различных профессиональных интоксикациях. С участием Олега Леонидовича изучен патогенез и научно обоснована новая форма профзаболеваний при хроническом воздействии ртути – офтальмомеркуриализм.

Под руководством Олега Леонидовича много лет проводилось изучение нейроинтоксикаций у пожарных. В результате проведенных исследований систематизированы клинические проявления в остром и отдаленном

периоде интоксикации комплексом нейротропных токсических веществ, диагностические критерии профессиональной нейроинтоксикации у пожарных. Это позволило установить профессиональные заболевания у 102 пожарных, пострадавших при ликвидации пожара высшей категории сложности.

Одним из научных направлений деятельности Лахмана О.Л. является выявление механизмов формирования профессиональных заболеваний периферической нервной системы под воздействием физических факторов производства. Установлены особенности изменений сенсорных систем организма при воздействии локальной и общей вибрации. Под руководством Лахмана О.Л. определены современные клинические проявления вибрационной болезни, усовершенствована её классификация.

При его непосредственном участии разработаны и внедрены в практику оригинальные технологии диагностики и лечения полиневропатии, вибрационной болезни, флюороза и нейросенсорной тугоухости, защищенные патентами. Эти разработки позволяют уменьшить риск развития профессиональных заболеваний, при выявлении их начальных проявлений избежать формирования патологического процесса, его прогрессирования при продолжающемся контакте работника с вредным производственным фактором.

В последние годы в сферу научных интересов Лахмана О.Л. входит изучение механизмов развития профессионального стресса, вызванного высокими нервно-психическими нагрузками и фактором физической природы, обоснование возможности установления профессионального заболевания в виде синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников. При его непосредственном участии ведутся исследования по выявлению посттравматического стрессового расстройства у участников военного конфликта и проведение лечебно-реабилитационных мероприятий.

Лахман О.Л. вносит большой вклад в организацию и совершенствование работы по охране здоровья работающего населения Иркутской области. Он является инициатором, организатором и исполнителем ряда областных целевых программ по защите окружающей среды и сохранению здоровья населения. Наиболее важными из них являются «Медико-социальные мероприятия по ликвидации последствий пожара на ОАО «Иркутсккабель»» 2000–2002 гг., «Улучшение условий труда работающих в Иркутской области на 2003–2005 гг., 2006–2010 гг.». Под его руководством организовано выполнение работ по медицинскому сопровождению ликвидаторов накопленного экологического вреда на промышленной площадке ООО «Усольехимпром» в соответствии с Планом мероприятий по устранению загрязнения окружающей среды на территории ООО «Усольехимпром» (Распоряжение Правительства РФ от 27.11.2020г. № 3136-р).

За период работы Лахмана О.Л. главным врачом клиники и директором института организована деятельность в системе обязательного медицинского страхования, открыты новые отделения лучевой диагностики, физической и реабилитационной медицины, профпатологическое отделение, существенно укреплена материально-техническая база института, реализована модернизация медицинской и научной деятельности клиники института.

Несмотря на колоссальную административную нагрузку, Олег Леонидович остается практикующим врачом и наставником. Под его руководством защищено 14 кандидатских диссертаций и 1 докторская, в настоящее время выполняются 2 докторские и 3 кандидатские диссертации, проходят подготовку ординаторы и аспиранты. Олег Леонидович входит в состав диссертационных советов Д 001.058.01 на базе ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» по специальностям «медицина труда» (медицинские науки), «гигиена» (медицинские науки), а с января 2026 г. является его председателем, и Д 999.184.02 на базе ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий».

С 2011 г. Олег Леонидович возглавляет кафедру профпатологии и гигиены Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, а также курс профпатологии в учебно-образовательном центре ФГБНУ ВСИМЭИ.

Олег Леонидович ежегодно организует и принимает активное участие в семинарах для врачей Иркутской области по современным проблемам профпатологии.

Лахман О.Л. имеет 459 публикаций в ведущих журналах, индексируемых в российских и международных базах, в том числе 12 монографий. При участии Лахмана Олега Леонидовича разработаны, подготовлены и утверждены на федеральном и региональном уровнях 33 нормативно-методических документа, в том числе 8 новых медицинских технологий, 7 учебных пособий, утвержденных в УМО, получен 41 патент на изобретения.

Лахман О.Л. — член редакционной коллегии журналов «Медицина в Кузбассе», «Забайкальский медицинский вестник», «Байкальский медицинский журнал».

Лахман О.Л. ведет большую общественную деятельность. Он является экспертом РАН, главным внештатным специалистом профпатологом Министерства здравоохранения Иркутской области, входит в профильную комиссию по профпатологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. Он является членом Центральной аттестационной комиссии по Сибирскому Федеральному округу и аттестационной комиссии Министерства здравоохранения Иркутской области, членом Межведомственной областной комиссии по охране труда, входит в состав Президиума Российской ассоциации врачей и специалистов медицины труда, в Медицинский совет при губернаторе Иркутской области, в Координационный совет при Правительстве Иркутской области по вопросам профилактики неинфекционных заболеваний и формирования здорового образа жизни у граждан в Иркутской

области, в экологический совет Иркутской области. За время деятельности Лахмана О.Л. в качестве главного внештатного специалиста профпатолога Минздрава Иркутской области создана чётко функционирующая профпатологическая служба региона, предложена её структура; в настоящее время выполняются все задачи, стоящие перед специалистами, проводится большая работа по раннему выявлению профессиональных заболеваний, их профилактике и лечению.

Лахман О.Л. за успехи в науке и эффективное руководство институтом награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», Памятной медалью имени академика М.А. Лаврентьева; ему присвоено почетное звание: «Почетный работник науки и высоких технологий Российской Федерации», Заслуженный деятель науки СО РАН с вручением знака «Золотая сигма», «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН». За разработку и внедрение различных диагностических и лечебно-реабилитационных методов при профессиональных заболеваниях в Восточной Сибири Олег Леонидович трижды становился лауреатом областного конкурса в сфере науки и техники. Ему вручены Почетный знак Российской академии естественных наук «За заслуги в развитии науки и экономики России» и премия «За достижения в области сохранения и укрепления здоровья работающего населения России» Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье», награды Иркутской области и г. Ангарска.

Уважаемый Олег Леонидович!

Коллектив Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований поздравляет Вас с 60-летием! Ваш юбилей — это пора расцвета, когда колоссальный опыт соединяется с неисчерпаемой энергией для новых свершений. Мы желаем Вам крепкого здоровья, научного вдохновения и благополучия. Пусть каждый новый проект приносит удовлетворение, а Ваша школа продолжает приумножать славу Российской науки!

Формат А4 (60х84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 17.07.2026.
Подписано в печать 20.07.2026, дата выхода в свет 23.07.2026.
Печ. л. 28.75. Усл. печ. л. 26.50. Уч. изд. л. 28.25. Зак.№180. 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

