

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 10
№2
2025



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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 10
№2
2025

Главный редактор

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

Зам. главного редактора

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

Ответственный секретарь

Жовкляя Н.А. (РФ, Иркутск)

Редакционная коллегия

Аль-Джефут М., доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)
Балахонов С.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)
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)
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); Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (РФ, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (РФ, Томск); Бывальцев В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Данчинова Г.А., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дубровина В.И., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дыгай А.М., академик РАН (РФ, Томск); Заборовский А.В., д.м.н. (РФ, Москва); Ковров Г.В., д.м.н. (РФ, Москва); Колосов В.П., академик РАН (РФ, Благовещенск); Колосова Н.Г., д.б.н., профессор (РФ, Новосибирск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН (РФ, Москва); Кудлай Д.А., член-корр. РАН (РФ, Москва); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (РФ, Калининград); Манчук В.Т., член-корр. РАН (РФ, Красноярск); Маскин С.С., д.м.н., профессор (РФ, Волгоград); Огарков О.Б., д.м.н. (РФ, Иркутск); Осипов А.Н., член-корр. РАН (РФ, Москва); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (РФ, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (РФ, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Савченков М.Ф., академик РАН (РФ, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (РФ, Москва); 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» Минздравства 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*

© ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 2025 г.

© Оригинал-макет РИО ИНЦХТ, 2025 г.

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 10
№2
2025

Chief Editor

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

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)
 Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
 Sychev D.A., Member of 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 RAS (Russia, Irkutsk)
 Grzhibovskii A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Arkhangelsk)
 Kolesnikova L.I., Member of 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)
 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); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Member of 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 RAS (Russia, Tomsk); Zaborovsky A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Moscow); Kovrov G.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Moscow); Kolosov V.P., Member of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Kolosova N.G., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Novosibirsk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Krivoshapkin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Kudlay D.A., Corresponding Member of 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 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 RAS (Russia, Moscow); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Savchenkov M.F., Member of RAS (Russia, Irkutsk); Sutturina 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); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of RAS (China, Beijing).

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

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

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

Tel.: (3952) 20-90-48

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

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

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

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

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

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

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

Subscription index is 24347 in Russia. Open price

ISSN 2541–9420 (Print)

ISSN 2587–9596 (Online)

Key title: *Acta Biomedica Scientifica*

© Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 2025 r.

© Compart performed by Publishing Department of ISCST, 2025 r.

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 2 (2025)

**Колесников
Сергей Иванович**

Академик РАН

В номере, который Вы, уважаемые читатели, просмотрите с интересом, я бы выделил в первую очередь одну статью и два актуальных обзора. В исследовании Балжиевой В.В. и соавт. (Иркутск) определены показатели нездорового метаболического фенотипа у подростков разного пола монголоидной популяции Северной Азии. Обзор авторов из Москвы (Прохоренко И.Р. и соавт.) обращает внимание на важную роль гетеродимеров Толл-подобных рецепторов (TLR) и активируемых ими сигнальных путей в патогенезе заболеваний, что может способствовать созданию таргетных лекарств. Обзор Бутиковой Е.А. и соавт. (Новосибирск) посвящен пока малоизученным нетепловым биологическим воздействиям на клетки террагерцового излучения.

Мне показались весьма интересными экспериментальные работы в данном номере. Статья уральских авторов Масленниковой И.Л. с соавторами показала антибактериальные свойства нового класса фотокаталитических сферических частиц TiO_2 . Филиппов Ю.А. с соавт. (Санкт-Петербург) показали, что сахарозная модель висцерального ожирения приводит к развитию сердечной гипертрофии и нарушению реполяризации сердечной мышцы. Практическую направленность имеет работа Лебедевой С.Н. с соавт. (Улан-Удэ и Владивосток), в которой авторы доказали на модели холодового стресса нейропротекторные свойства белкового сывороточного концентрата, обогащенного магнием и пробиотическими культурами, что может быть использовано в питании при низких температурах окружающей среды. И еще одна экспериментальная работа с непосредственным выходом в практику Лубянского В.Г. и соавт. (Барнаул, Бийск) касается совершенствования герниопластики с помощью оригинального фибринового покрытия импланта.

Несколько работ посвящено здоровью детей и молодежи. Начну с исследования Новиковой В.П. с соавт. (Санкт-Петербург, Москва), разработавших перспективный способ оценки обмена органических кислот методом газовой хромато-масс-спектрометрии у детей с саркопенией. Это важно для дифференциальной диагностики и контроля нутритивной поддержки у таких детей.

Поляковым В.М. с соавт. (Иркутск) показано, что у сельских детей процесс формирования кинестетической и пространственной организации движений заканчивался раньше, чем у городских, и формирование этих функций отличалось большей стабильностью и интенсивностью, чем в городской популяции. Работа Москалевой Е.В. с соавт. из Иркутска выявила длительное изменение показателей иммунного статуса у детей после COVID-19, что может быть фактором развития хронической инфекционной патологии. Важные, но неутешительные выводы, сделаны в работе Гордеевой С.С. и др. (Пермь) о том, что даже пандемия COVID-19 лишь краткосрочно повлияла на поведение студенческой молодежи в сфере здоровья, а здоровьесберегающие практики укрепились лишь у некоторых из них.

Женскому здоровью посвящено исследование Беляевой Е.В. с соавт. (Иркутск), о необходимости полагаться не на опросы беременных женщин, а использовать наиболее информативный маркер употребления алкоголя – гомолог фосфатидилэтанола 16:0/18:1Peth. В этом же разделе я бы отметил статью Никитиной О.А. с соавт. (Иркутск), оценивших в динамике физиологической беременности антиоксидантный статус и содержание маркера окислительного стресса 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина. Показаны активации антиоксидантной защиты и низкий уровень 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина к концу срока гестации. Важным завершением этого раздела является обзор Артымук Н.В. и соавт. (Кемерово), на основе оценки ведущих информационных баз дан-

ных за 5 лет подтвердивших неблагоприятное влияние на здоровье женщины и ее ребенка эндокринных химических дизрапторов.

Ряд статей посвящен диагностике, эпидемиологии, факторам риска и программам оздоровления при сердечно-сосудистой патологии. Это совместные международные исследования коллектива белорусских и российских ученых (Митюкова Т.А. с соавт.) об улучшении показателей сердечного ритма у больных с ожирением после оздоровительных программ. Исследования ученых из Киргизии (Дуйшеналиева М.Т. и соавт.), исследовавших новый класс хронической сердечной недостаточности – с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Три статьи посвящены влиянию производственных и экологических факторов на сердечно-сосудистую патологию. Ученые из Ирана (Seydi Joughan S. с соавт.) доказали, что производственный шум высокой интенсивности является кардиоваскулярным риск-фактором. Ученые из Кемерово (Цыганкова Д.П. и соавт.) изучили стереотипы питания и их связь с основными факторами сердечно-сосудистого риска у работников угольной отрасли и выявили, что приверженность к белково-углеводному стереотипу питания ассоциировалась со снижением риска развития артериальной гипертензии. В работе Черных Е.М. и соавт. (Архангельск) показано, что в профилактике инсульта важно учитывать особенности распространенности сопутствующих заболеваний в городе и в сельской местности.

Жданова С.Н. с соавт. (Якутск – Иркутск) описали изменения молекулярно-генетической структуры популяции штаммов *M. tuberculosis* за 2009–2024 гг.: увеличение уровня ШЛУ у штаммов Beijing B0/W148 и генотипа S в 2022–2024 годах (период пандемии COVID-19), что требует усиления контроля за эффективностью лечения.

Одна работа филиала ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургии глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России посвящена эффективности заднего «захвата» оптики ИОЛ для предупреждения ротационной нестабильности торических ИОЛ (Диреев А.О. и соавт., Новосибирск).

Исследователям в области демографии будет интересно ознакомиться с мнением и предложениями Лещенко Я.А. (Ангарск) относительно демографических и миграционных процессов в России в последние 30 лет.

Для цитирования: Колесников С.И. Предисловие главного редактора к № 2 (2025). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.1

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 2, 2025

Sergey I. Kolesnikov**Member of the RAS**

In the issue that you, dear readers, will review with interest, I would highlight first of all one article and two relevant reviews. In the study of V.V. Balzhieva, et al (Irkutsk) indicators of an unhealthy metabolic phenotype were determined in adolescents of different sexes in the Mongoloid population of North Asia. Review of authors from Moscow (Prokhorenko I. R. et al.) draws attention to the important role of heterodimers of Toll-like receptors (TLRs), and activated by them, signaling pathways in the pathogenesis of diseases, which can contribute to the development of targeted drugs. The review of Butikova E.A. et al. (Novosibirsk) is devoted to the so far poorly studied non-thermal biologically active effects on cells of terahertz radiation.

I found the experimental works in this issue very interesting. An article by Ural authors Maslennikova I.L. and coauthors showed the antibacterial properties of a new class of photocatalytic spherical TiO_2 particles. Filippov Yu.A. and coauthors (St. Petersburg) showed that the sucrose model of visceral obesity leads to the development of cardiac hypertrophy and impaired repolarization of the heart muscle. The work of Lebedeva S.N. et al. (Ulan-Ude and Vladivostok) has a theoretical focus on the model of cold stress proved neuroprotective properties of protein concentrate enriched with magnesium and probiotic cultures, which can be used in nutrition at low ambient temperatures. And one more experimental work with use in practice by Lubyanskii V.G. et al. (Barnaul, Biysk) devoted to the of hernioplasty improvement using the original fibrin coating of the implant.

Several works are devoted to the health of children and youth. I will start with a study by V.P. Novikova et al. (St. Petersburg, Moscow), who developed a promising method for assessing the exchange of organic acids by gas chromatography-mass spectrometry in children with sarcopenia. This is important for differential diagnosis and control of nutritional support in such children.

Polyakov V.M. et al. (Irkutsk) revealed that, the process of kinesthetic and spatial organization of movements formation in rural children ended earlier than in urban one, and the formation of these functions was more stable and intense than in the urban population. Moskalova E.V. et al. (Irkutsk) revealed a long-term change in the immune status indicators in children after COVID-19, which may be a risk factor for the development of chronic infectious pathology. Important, but disappointing conclusions are drawn in the work of Gordeeva S.S. et al. (Perm) that even the COVID-19 pandemic has only had a short-term impact on student health behavior, and health-saving practices have only been strengthened among several of them.

Women's health is the focus of research of Belyaeva E.V. and coauthors (Irkutsk). They proved, that it is necessary not to rely on surveys of pregnant women, but to use the most informative marker of alcohol consumption – the phosphatidylethanol homolog 16:0/18:1Peth. In the same section, I would like to mention the article by Nikitina O.A. and coauthors (Irkutsk) who evaluated the antioxidant status and content of the oxidative stress marker 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in the dynamics of physiological pregnancy. Activation of antioxidant protection and low levels of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine by the end of gestation are shown. An important conclusion of this section is the review by N.V. Artyukov et al. (Kemerovo) based on an assessment of leading information databases for 5 years that confirmed the adverse effect of endocrine chemical disruptors on the woman and her child health.

A number of articles are devoted to diagnostics, epidemiology, risk factors, and recovery programs for cardiovascular diseases. These are joint international studies of a team of Belarus and Russian scientists (Mityukova T.A. and coauthors)

on the rapid improvement of heart rate indicators in obese patients after health programs. The study of scientists from Kyrgyzstan (Duishenalieva M.T. and others), who studied a new class of chronic heart failure – with a moderately reduced left ventricular ejection fraction.

Three articles are devoted to the influence of industrial and environmental factors on cardiovascular pathology. Scientists from Iran (Seydi Joughan S. et al.) have found that high-intensity industrial noise is a cardiovascular risk factor. Scientists from Kemerovo (Tsygankova D.P. et al.) studied dietary stereotypes and their relationship with the main cardiovascular risk factors in coal industry workers and found that adherence to the protein-carbohydrate diet stereotype was associated with a reduced risk of developing arterial hypertension. In the work of Chernykh E.M. et al. it is shown that in the prevention of stroke, it is important to take into account the prevalence of concomitant diseases in the city and in rural areas.

Zhdanova S.N. and coauthors (Yakutsk-Irkutsk) described changes in the molecular and genetic structure of the population of *M. tuberculosis* strains for 2009–2024 an increase in the level of XDR in Beijing B0/W148 strains and genotype S in 2022–2024 (the period of the COVID-19 pandemic), which requires increased control over the effectiveness of treatment.

One work of the branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution is devoted to the effectiveness of the rear “capture” of IOL optics to prevent rotational instability of toric IOLs (Direev A.O. et al., Novosibirsk).

Researchers in the field of demography will be interested to get acquainted with the opinion and suggestions of Leshchenko Y.A. (Angarsk) regarding demographic and migration processes in Russia in the last 30 years.

For citation: Kolesnikov S.I. Editor-in-Chief’s preface to Issue 2, 2025. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие главного редактора к № 2 (2025). Колесников С.И. 5

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

Антропометрические маркеры как корреляты метаболически нездорового фенотипа детей Северной Азии. Бальжиева В.В., Баирова Т.А., Рычкова Л.В. 12

Гетеродимеры Толл-подобных рецепторов (TLR) в патогенезе системного воспаления (Обзор литературы). Прохоренко И.Р., Косякова Н.И. Грачев С.В. 24

Современное состояние и проблемы изучения биологических эффектов ТГц-излучения. Бутикова Е.А., Разумов И.А., Повещенко О.В., Каныгин В.В. 33

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Информативность гомологов фосфатидилэтанола Как маркеров употребления алкоголя. Беляева Е.В., Карачева А.Н., Баирова Т.А., Семёнова Н.В., Бельских А.В., Марьян А.Ю., Новикова Е.А., Никитина О.А., Самбялова А.Ю., Ершова О.А., Немчинова Н.В., Тюменцева Д.П., Колесникова Л.И. 48

Эндокринные химические дизрапторы и репродуктивное здоровье женщины. Обзор литературы. Артымук Н.В., Новикова О.Н., Беглов Д.Е. 57

ДЕМОГРАФИЯ

Демографические процессы в России в свете глобальных тенденций. Лещенко Я.А. 68

Практики заботы о здоровье студенческой молодежи: оценка долгосрочных эффектов пандемии COVID-19. Гордеева С.С., Шляпина А.С., Лебедева-Несевря Н.А. 78

КАРДИОЛОГИЯ

Оценка связи между воздействием профессионального шума и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сейди Джуган С, Хоссейиннежад М, Мохаммади С, Хедмати Хампа Л, Кассири Н 89

Стереотипы пищевого поведения и их связь с основными факторами сердечно-сосудистого риска у работников угольной отрасли. Цыганкова Д.П., Центер И.М., Нахратова О.В., Баздырев Е.Д., Артамонова Г.В. 97

Характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной

CONTENTS

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Editor-in-chief's preface to issue 2, 2025. Kolesnikov S.I. 5

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

Anthropometric markers as correlates of metabolically unhealthy phenotype of children in North Asia. Balzhieva V.V., Bairova T.A., Rychkova L.V. 12

Heterodimers of Toll-like receptors (TLR) in the pathogenesis of systemic inflammation (Review article). Prokhorenko I.R., Kosyakova N.I. Grachev S.V. 24

The current state and problems of studying the biological effects of THz irradiation. Butikova E.A., Razumov I.A., Poveshchenko O.V., Kanygin V.V. 33

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Informative value of phosphatidylethanol homologues as markers of alcohol consumption. Belyaeva E.V., Karacheva A.N., Bairova T.A., Semenova N.V., Belskikh A.V., Marianian A.Yu., Novikova E.A., Nikitina O.A., Sambyalova A.Yu., Ershova O.A., Nemchinova N.V., Tiumentseva D.P., Kolesnikova L.I. 48

Endocrine chemical disraptors and female reproductive health. Literature review. Artymuk N.V., Novikova O.N., Beglov D.E. 57

DEMOGRAPHY

Demographic processes in Russia in the light of global trends. Leshchenko Ya.A. 68

Student health care practices: assessing the long-term effects of the COVID-19 pandemic. Gordeeva S.S., Shlyapina A.S., Lebedeva-Nesevria N.A. 78

CARDIOLOGY

The Interaction of Occupational Noise Exposure with the Cardiovascular Risk Factors. Seydi Joughan S, Hosseininejad M, Mohammadi S, Khedmati Hampa L, Kassiri N 89

Dietary patterns and their relationship with main cardiovascular risk factors in coal industry workers. Tsyganova D.P., Tsender I.M., Nakhratova O.V., Bazdyrev E.D., Artamonova G.V. 97

Characteristics of patients with chronic heart failure with mildly reduced ejection fraction: clinical and

фракцией выброса: клинико-демографический аспект. Дуйшеналиева М.Т., Полупанов А.Г., Рысма-това Ф.Т., Мырзабекова Э.Ж., Эсенбекова Н.Э., Чол-понбекова Н.Ч., Алтымышова Э. Ш., Арыкова А.Т., Ческидова Н.Б., Джишамбаев Э.Дж.

109

demographic aspect. Duishenalieva M.T., Polupanov A.G., Rysmatova F.T., Myrzabekova E.Zh., Esenbekova N.E., Cholponbekova N.Ch., Altymyshova E. Sh., Arykova A.T., Cheskidova N.B., Djyshambaev E.D.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

Оценка масс-спектрометрических показателей обмена органических кислот у детей с саркопенией на фоне белково-энергетической недостаточности. Пилотное исследование. Новикова В.П., Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Струков Е.Л., Кукес И.В., Лунегов Т.Д.

119

Assessment of mass spectrometric indicators of organic acids metabolism in children with sarcopenia on the background of protein-energy insufficiency. Pilot study. Novikova V.P., Zavyalova A.N., Yakovleva M.N., Strukov E.L., Kukes I.V., Lunegov T.D.

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у мужчин с ожирением по результатам оздоровительной программы. Митюкова Т.А., Басалай А.А., Кохан С.Б., Полулях О.Е., Костюченко Н.С., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Семенова Н.В., Колесникова Л.И.

130

Heart rate variability dynamics in obese men following the results of the health improvement programme. Mityukova T.A., Basalai A.A., Kokhan S.B., Poluliakh O.Y., Kastsyuchenka M.S., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Kolesnikova L.I.

Уровень 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина и антиоксидантный статус в динамике физиологической беременности. Никитина О.А., Семёнова Н.В., Новикова Е.А., Карачева А.Н., Лесная А.С., Колесников С.И., Марьян А.Ю., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И.

140

8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine level and antioxidant status in the dynamics of physiological pregnancy. Nikitina O.A., Semenova N.V., Novikova E.A., Karacheva A.N., Lesnaya A.S., Kolesnikov S.I., Marianian A.Yu., Protopopova N.V., Kolesnikova L.I.

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Основы персонализированного подхода к профилактике инсульта у городских и сельских жителей субъекта арктического макрорегиона Черных Е.М., Хасанова Н.М., Карякин А.А., Карякина О.Е., Попов В.В.

150

Basics of a personalized approach to stroke prevention in urban and rural residents of the arctic macro-region. Chernykh E.M., Khasanova N.M., Karyakin A.A., Karyakina O.E., Popov V.V.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

OPHTHALMOLOGY

Задний «захват» оптики ИОЛ как способ повышения ротационной стабильности торических интраокулярных линз. Диреев А.О., Егорова Е.В., Талалаев М.А.

164

The posterior optic capture as a way to increase the rotational stability of toric intraocular lenses. Direev A.O., Egorova E.V., Talalaev M.A.

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

Динамическая оценка иммунного статуса у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Москалева Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Новикова Е.А., Козлова И.В., Колесникова Л.И.

172

The dynamic assessment of immune status in children after a new coronavirus infection. Moskaleva E.V., Petrova A.G., Rychkova L.V., Novikova E.A., Kozlova I.V., Kolesnikova L.I.

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

Развитие кинестетической и пространственной основы движений в городской и сельской популяции детей. Поляков В.М., Рычкова Л.В., Прохорова Ж.В., Вотинева А.С., Черевикова И.А.

180

Development of kinesthetic and spatial basis of movement in urban and rural populations of children. Polyakov V.M., Rychkova L.V., Prokhorova Zh.V., Votina A.S., Cherevikova I.A.

ФТИЗИАТРИЯ

Эффективность и безопасность комплексного лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с применением деламанида. *Тихонов А.М., Тарасов Р.В., Полякова А.С., Ковалевская М.Н., Шорохова В.А., Мерзликина П.Д.* 191

PHTHISIOLOGY

The effectiveness and safety of complex treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis using delamanide. *Tikhonov A.M., Tarasov R.V., Polyakova A.S., Kovalevskaya M.N., Shorokhova V.A., Merzlikina P.D.*

ХИРУРГИЯ

Применение оригинального фибринового покрытия в протезирующей герниопластике у больных с послеоперационными вентральными грыжами. *Лубянский В.Г., Сероштанов В.В., Леонтьев С.В., Штыров Д.М., Подковыров С.А.* 202

SURGERY

Application of an original fibrin coating in prosthetic hernioplasty in patients with postoperative ventral hernias. *Lubyansky V.G., Seroshtanov V.V., Leontyev S.V., Shtyrov D.M., Podkovyrov S.A.*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Antibacterial activity of photocatalytic TiO_2 spherical particles with 100–200 nm sizes synthesized by the perocho method. *Maslennikova I.L., Mihailovskaya V.S., Kuznetsova M.V.* 209

EXPERIMENTAL RESEARCHES

Антибактериальная активность фотокаталитических сферических частиц TiO_2 размером 100-200 нм, синтезированных пероксометодом. *Масленникова И.Л., Михайловская В.С., Кузнецова М.В.*

Изучение нейропротекторной активности обогащенного белкового концентрата на экспериментальной модели холодового стресса. *Лебедева С.Н., Щёкотова А.В., Атласова Д.В., Аюшеева Р.Б., Жамсаранова С.Д., Котова Т.И.* 217

Study of neuroprotective activity of enriched protein concentrate on an experimental model of cold stress. *Lebedeva S.N., Shchekotova A.V., Atlasova D.V., Ayusheeva R.B., Zhamsaranova S.D., Kotova T.I.*

Исследование параметров электрокардиограммы крыс в сахарозной модели метаболического синдрома. *Филиппов Ю.А., Степанов А.В., Карнишкина О.Ю., Панов А.А., Чистякова О.В., Добрецов М.Г.* 229

Study of electrocardiogram parameters in rats in the sucrose model of metabolic syndrome. *Filippov Yu.A., Stepanov A.V., Karnishkina O.Yu., Panov A.A., Chistyakova O.V., Dobretsov M.G.*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Изменения в молекулярно-генетической структуры *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) за 2009–2024 годы: распространение субтипа Beijing B0/W148. *Жданова С.Н., Винокурова М.К., Кондратов И.Г., Евдокимова Н.Е., Синьков В.В., Алексеева Г.И., Кулинич С.В., Зорина С.П., Кондратьева О.Д., Прокопьев Е.С., Огарков О.Б., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И.* 239

EPIDEMIOLOGY

Changes in the molecular genetic structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Republic Sakha (Yakutia) in 2009–2024: spread of Beijing B0/W148 subtype. *Zhdanova S.N., Vinokurova M.K., Kondratov I.G., Evdokimova N.E., Sinkov V.V., Alekseeva G.I., Kulnich S.V., Zorina S.P., Kondratieva O.D., Prokopyev E.S., Ogarkov O.B., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I.*

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ

К юбилею члена-корреспондента РАН Евгения Георгиевича Григорьева 249

HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

On the anniversary of the Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Evgeny Grigoriev

СПИСОК ОПЕЧАТОК

ERRATUM: Протопопов В.А., Секунов А.В., Мугизов А.М., Свидерский И.В., Брындина И.Г. Влияние ингибитора кислой сфингомиелиназы на окислительный стресс, конечные продукты гликирования и миозиновый фенотип камбаловидной мышцы крыс в условиях функциональной разгрузки. *Acta biomedica scientifica.* 2025; 10(1): 123-135. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.13 252

ERRATUM

ERRATUM: Protopopov V.A., Sekunov A.V., Mugizov A.M., Svidersky I.V., Bryndina I.G. The effect of acid sphingomyelinase inhibitor on oxidative stress, advance glycation end products and myosin phenotype of rat soleus muscle under conditions of functional unloading. *Acta biomedica scientifica.* 2025; 10(1): 123-135. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.13

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

ANTHROPOMETRIC MARKERS AS CORRELATES OF METABOLICALLY UNHEALTHY PHENOTYPE OF CHILDREN IN NORTH ASIA

**Balzhieva V.V.,
Bairova T.A.,
Rychkova L.V.**

Scientific Center for Family Health and
Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str., 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Varvara V. Balzhieva,
e-mail: varvara.balzhieva@yandex.ru

RESUME

Introduction. Stratification of anthropometric indices to identify metabolically unhealthy phenotype in Mongoloid adolescents with different weight status carried out.

The aim. To identify anthropometric parameters that differentiate between metabolically healthy phenotype (MHP) and metabolically unhealthy phenotype (MUHP) in adolescent northern mongoloid populations.

Materials and methods. A single-center cross-sectional study conducted in 02.2015–10.2016 in the territory of the Republic of Buryatia and Irkutsk region: anthropometric examination and determination of blood glycemia level, lipidogram analysis, calipometry and measurement of girth parameters. In total 227 children were selected for the study: 137 boys and 90 girls.

Results. All adolescents with metabolically unhealthy phenotype had abnormal HDL levels. Comparison of anthropometric parameters and indices in samples of boys with metabolic disorders showed statistically significant differences in WC, HC, WC/HC, subcutaneous fat thickness in all measured locations and roundness index in overweight boys. Comparative analysis of anthropometric parameters and indices in girls of the studied groups did not reveal statistically significant differences between girls with MHP and MUHP. The most informative parameters of metabolically unhealthy phenotype in Asian boys are visceral obesity index (AUC = 0.92), SDS BMI (AUC = 0.73), abdominal subcutaneous fat thickness (AUC = 0.73) and on the anterior surface of the upper arm (AUC = 0.74). The optimal SDS BMI cutoff value for predicting metabolic disorders is 2.29 c.u.; abdominal subcutaneous fat thickness more than 3.5 cm and on the anterior surface of the upper arm more than 1.0 cm. Northern Mongoloid girls had the largest areas under the curve for visceral obesity index (AUC = 0.84), hip circumference (AUC = 0.7) and taper index (AUC = 0.7).

Conclusion. Visceral adiposity index in adolescents of both sexes is the most informative indicator of metabolic abnormalities. For North Asian boys SDS BMI is a good indicator for verification of metabolically unhealthy phenotype. For girls, hip circumference and taper index can be used to screen metabolically unhealthy phenotype.

Key words: anthropometry, childhood obesity, skinfold thickness, obesity phenotypes, visceral obesity index, ethnic groups

Received: 20.12.2024
Accepted: 21.03.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Balzhieva V.V., Bairova T.A., Rychkova L.V. Anthropometric markers as correlates of metabolically unhealthy phenotype of children in North Asia. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.2

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАК КОРРЕЛЯТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВОГО ФЕНОТИПА ДЕТЕЙ СЕВЕРНОЙ АЗИИ

**Бальжиева В.В.,
Баирова Т.А.,
Рычкова Л.В.**

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

Автор, ответственный за переписку:
Бальжиева Варвара Васильевна
e-mail: varvara.balzhieva@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Проведена стратификация антропометрических показателей для выявления метаболически нездорового фенотипа у подростков-монголоидов с разным статусом веса.

Цель. Поиск антропометрических параметров, позволяющих дифференцировать метаболически здоровый фенотип (МЗФ) и метаболически нездоровый фенотип (МНЗФ), у подростков – северных монголоидов.

Материалы и методы. Одноцентровое кросс-секционное исследование проведено в 02.2015–10.2016 гг. на территории Республики Бурятия и Иркутской области: антропометрическое обследование и определение уровня гликемии крови, анализ липидограммы, калипометрия и измерение обхватных параметров. Итого в исследование отобраны 227 детей: 137 мальчиков и 90 девочек.

Результаты. Сравнение антропометрических параметров и индексов в выборках мальчиков с метаболическими нарушениями показали статически значимые различия ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, толщины подкожно-жировой клетчатки во всех измеряемых локациях и индекса округлости у мальчиков с избыточной массой тела. Аналогичный анализ у девочек изучаемых групп не выявил статистически значимых различий между девочками с МЗФ и МНЗФ. Наиболее информативными параметрами метаболически нездорового фенотипа у мальчиков-азиатов являются индекс висцерального ожирения ($AUC = 0,92$), SDS IMT ($AUC = 0,73$), толщины подкожно-жировой клетчатки возле пупка ($AUC = 0,73$) и на передней поверхности плеча ($AUC = 0,74$). Оптимальное значение отсечки SDS IMT для прогнозирования метаболических нарушений составляет 2,29 у.е.; толщины подкожно-жировой клетчатки возле пупка более 3,5 см и на передней поверхности плеча более 1,0 см. У девочек-северных монголоидов наибольшие площади под кривой для индекс висцерального ожирения ($AUC = 0,84$), окружности бедер ($AUC = 0,7$) и индекса конусности ($AUC = 0,7$).

Заключение. Индекс висцерального ожирения у подростков обоих полов является самым информативным показателем метаболических отклонений. Для мальчиков-северных азиатов SDS IMT – хороший показатель для верификации метаболически нездорового фенотипа, для девочек – окружность бедер и индекс конусности.

Ключевые слова: антропометрия, детское ожирение, толщина кожной складки, фенотипы ожирения, индекс висцерального ожирения, этнические группы

Статья поступила: 06.02.2024
Статья принята: 21.03.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Бальжиева В.В., Баирова Т.А., Рычкова Л.В. Антропометрические маркеры как корреляты метаболически нездорового фенотипа детей Северной Азии. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.2

INTRODUCTION

Childhood obesity is a global problem due to the increasing prevalence of obesity in regions that previously had traditionally low rates of overweight and obesity. In East and South Asia, there has been a steady increase in the prevalence of overweight among both boys and girls, from 0.7 % (0.4–1.2) in 1975 to 5.6 % (4.8–6.5) in 2016 in girls and from 0.9 % (0.5–1.3) to 7.8 % (6.7–9.1) in boys, respectively [1]. China and India, countries with a lower prevalence of obesity, are registering a paradoxical increase in the number of patients with diabetes mellitus [2]. The according to N. Kapoor [3], this paradox is largely due to altered body composition with increased visceral adipose tissue and decreased muscle mass, resulting in a unique phenotype of «obesity with normal weight».

The normal weight obesity phenotype defined as the presence of an increased percentage of body fat in an individual with a normal body mass index (BMI) [4]. This obesity phenotype, independent of BMI, is associated with the risk of cardiometabolic disorders [5], insulin resistance [6] and has a direct association with a high risk of cardiovascular mortality [7].

Based on 3D-visualization results, the East Asian children have a higher percentage of body fat than the Caucasian children with equivalent BMI [8, 9]. Similar to studies conducted in an adult cohort, Zhao Y. et al. [8] suggest the possibility of a high risk of obesity-related metabolic dysfunction in the Asian children at lower BMI values [8]. The Asian populations (Indonesians of Malay and Chinese origin, Singaporean Chinese, Malays and Indians, and Hong Kong Chinese) had higher percentages of body fat at lower BMIs compared with the population of the European countries. At the same BMI, their percentage of abdominal obesity was 3–5 % points higher [9].

Anthropologically, the Buryats are typical representatives of the Central Asian type of mongoloids. They live on the territory of Northern Asia, a region of temperate and cold climate. Cold stress determines the formation of animal husbandry type of farming, disposing to high-calorie diet with high specific content of proteins and fats [10].

According to the All-Russian census in 2020, there are 295,273 thousand Buryats in Buryatia, including 48,106 thousand children and 43,686 thousand adolescents. Most of the available studies have been conducted with the participation of Western Asian populations. For a complete scientific understanding, it is necessary to study the metabolic phenotypes of obesity in other ethnonyms.

In the world literature there is no any information on the trends of overweight and obesity and associated metabolic disorders in the territory of North Asia. There is no information about the presence of threshold values («cut-off points») of anthropometric indicators characterizing the type of fat deposition and associated metabolic phenotype of obesity in Mongoloid adolescents living in North Asia. Therefore, **the aim of our study** was to find anthropometric parameters that allow differentiating between metabolically healthy phenotype (MHP)

and metabolically unhealthy phenotype (MUHP) in the adolescents of the northern Mongoloids.

MATERIALS AND METHODS

Study design: cross-sectional. The study includes data, obtained during the examination of the children and the adolescents aged 10–17 years, for 11 months, 29 days, living in the territory of the Republic of Buryatia and Irkutsk region. The research conducted in 2015–2016. The selection carried out during the dispensary examination, by the method of continuous sampling from 1356 children. In total 227 children were included in the study: 137 boys and 90 girls.

Inclusion criteria: 11–17 years of age; Mongoloid; informed voluntary consent of parents / legal representatives of adolescents, as well as adolescents themselves over 15 years of age to participate in the study.

Non-inclusion criteria: delayed physical development ($SDS \leq 2$ for the given age and sex according to the reference tables of the World Health Organization, WHO); presence of acute and chronic diseases; secondary genesis of obesity: hypothalamic obesity, obesity in neuroendocrine diseases, iatrogenic obesity (caused by long-term use of glucocorticoids, antidepressants and other drugs); monogenic obesity, syndromal obesity.

The distribution of metabolically healthy (MHP) and metabolically unhealthy phenotypes (MUHP) based on the results of triglyceride and glucose levels, as well as reduced HDL cholesterol levels:

1. Fasting blood glucose level ≤ 5.6 mmol/L;
2. Dyslipidemia: presence of two or more «high» and / or «low» values: cholesterol ≥ 5.2 mmol/L; triglycerides > 1.3 mmol/L (for children under 10 years of age); ≥ 1.7 (for children over 10 years of age) mmol/L; high-density lipoprotein (HDL) levels ≤ 0.9 (boys) and ≤ 1.03 (girls) mmol/L.

In the work with adolescents, we observed the ethical principles required by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964. All study participants over 15 years of age, parents (legal representatives) informed about the scientific orientation of the study and gave their consent to participate in the joint work.

As a part of the study, the linear growth and the body weight were measured; and BMI (kg/m^2) was calculated. The subjects were weighed to the nearest 0.1 kg in standard light clothing and without shoes on platform hand scales. The height was measured with a stationary height meter to the nearest 0.1 cm. BMI calculated as a person's weight in kg divided by their height in m^2 . Adolescents' height – weight parameters were estimated using WHO reference values, using the AnthroPlus calculator. Standard Deviation Score (SDS) values determined for height and BMI. Overweight was considered if it was a body weight with BMI between 25.0–29.9 kg/m^2 , obesity was considered with ≥ 30 kg/m^2 .

The waist circumference was measured using a flexible the measuring tape at the level of the navel, with an accuracy of 0.1 cm.

The measurement of skinfold thickness (SFT) was performed according to GOST R 52623.1-2008:

1. In the area of the biceps, muscle («SFT on the shoulder») – 1 cm above the middle of the distance between the tip of the acromial process of the scapula and the ulnar process of the ulna, along the anterior surface of the shoulder;

2. In the subscapular region («SFT on the back») – under the lower angle of the scapula;

3. On the lateral surface of the thorax («SFT on the chest») – along the middle axillary line at the level of the fifth intercostal space;

4. In the area of the middle of the thigh («SFT on the thigh») – at the middle of the distance between the lower part of the gluteal crease and the crease located immediately behind the patella;

5. In the abdominal region («abdominal SFT») – under the sternum, 5 cm to the left of the sternal line.

Anthropometric indices [11-13]:

WC / height = OT (cm): height (cm), c.u. – conventional units.

Taper index = $WC (m) / 0.109 \sqrt{(weight, kg) / (height, m)}$, c.u.

Shape index = $\frac{WC}{BMI_3^{2/3} \cdot height_2^{1/2}}$, c.u.

Roundness index = $364.2 - 365.5 \cdot \sqrt{1 - \frac{1}{\pi^2}}$, c.u.

VAI for men and women was calculated using the following formulas:

Men: $VAI = (WC/39.68 + (1.88 \times BMI)) \times TG/1.03 \times 1.31/HDL$

Women: $VAI = (WC/36.58 + (1.89 \times BMI)) \times TG/0.81 \times 1.52/HDL$

Triponderal index = $weight (kg) / height (m)^3$, c.u.

Ethical expertise. The conduct of the study approved by the Ethical Committee of the «Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems» (protocol N 9 of October 08, 2014).

Statistics. To process the obtained data we used the methods of mathematical statistics implemented in the licensed integrated statistical package of complex data processing STATISTICA 23. The sample size was not calculated. Data analysis performed using the statistical software package STATISTICA v. 23.1 (StatSoft Inc., USA). The normality of distribution checked using the Kolmogorov – Smirnov criterion. Quantitative variables described with the median [Q1, Q3]. Continuous variables were expressed as median, 25th percentile, 75th percentile Me [Q1:Q3], nominal variables expressed as frequencies and percentages (standard error). The Kruskal – Wallis test for independent samples used to assess differences between groups of adolescents with normal and overweight (including obesity) on continuous variables.

Statistical analysis of the AUC difference between analyzed anthropometric parameters and indices performed using software ROC analysis, assessing the optimal threshold of anthropometric parameters for predicting two

or more MS components. Calculations adjusted for multiple testing by calculating 95 % confidence intervals (CI). The value of the area under the AUC curve was estimated following the recommendations of Perkins and Shisterman, interpreted as follows: if the anthropometric parameter has an AUC between 0.65 and 1.00, the test is considered «highly accurate», and if the anthropometric parameter has an AUC between 0.50 and 0.65, the test is considered «moderately accurate». AUC = 0.5 indicates that the screening test is no better than a random test, i.e., uninformative. In addition to the area under the ROC curve, the sensitivity and specificity of the classifier model were analyzed and the optimal cut-off threshold was estimated using the Iodine index (optimal cut-off value). Differences considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Adolescents were classified as metabolically unhealthy (MUHP) if they had ≥ 2 cardio-metabolic abnormalities listed above and as metabolically healthy (MHP) if they did not meet the above criteria (0 – 1 cardio-metabolic deviation from reference).

Four groups of boys (total 137 boys) were identified:

- Normal body weight without metabolic abnormalities – 53 (38.69 %),
 - Normal body weight with metabolic disorders – 4 (2.92 %),
 - Overweight without metabolic disorders – 64 (46.72 %),
 - Overweight with metabolic disorders – 16 (11.69 %);
- And 4 groups of girls (90 girls in total):
- Normal body weight without metabolic disorders – 40 (44.44 %),
 - Normal body weight with metabolic disorders – 5 (5.56 %),
 - Overweight without metabolic disorders – 40 (44.44 %),
 - Overweight with metabolic disorders – 5 (5.56 %).

Adolescents divided into two subgroups according to SDS BMI: normal weight and overweight. Due to the small number of obese adolescents, overweight and obese adolescents combined into one group (Table 1).

When comparing body weight, no statistically significant differences were found between boys and girls ($p = 0.088$).

TABLE 1

BODY WEIGHT GRADING OF ADOLESCENTS ACCORDING TO THE CLINICAL GUIDELINES “OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS”, 2014

Parameter	SDS BMI	Boys (n = 137)	Girls (n = 90)
Normal	$\pm 1,0$	57 (41,61 %)	45 (50,00 %)
Overweight	1.0–2.0	17 (12,41 %)	16 (17,78 %)
SDS BMI I	2.0–2.5	39 (28,47 %)	19 (21,11 %)
SDS BMI II	2.6–3.0	18 (13,13 %)	8 (8,89 %)
SDS BMI III	3.1–3.9	6 (4,38 %)	2 (2,22 %)

The characteristics of the analyzed groups presented in Table 2 (boys and girls).

Among the 227 adolescents included in the study, 197 (86.78 %) adolescents were free of metabolic disorders, including 117 boys (85.40 %) and 80 (88.88 %) girls. In the sample of adolescents with normal body weight, 9 adolescents had two or more features to classify them as metabolically unhealthy, including 4 (3.92 %) among boys and 5 (4.90 %) among girls. All adolescents with the metabolically unhealthy phenotype had an abnormal HDL level (100 % atherosclerosis risk). Due to the small number of adolescents in these samples, assessment of static significance is limited. No statistically significant age differences were found in the samples of boys ($p = 0.332$) and girls ($p = 0.399$).

Comparisons of anthropometric parameters in boys with different weight status, with and without metabolic disorders presented in Table 3.

When comparing the studied parameters in boys without excess body weight but with different metabolic status, no statistically significant differences in the analyzed anthropometric indicators and anthropometric indices found. Analogous regularity registered in boys with excessive body weight. Comparison of anthropometric parameters and indices in samples of boys with metabolic disorders but with different weight status

showed statistically significant differences in WC, HC, and WC/HC, subcutaneous fat thickness in all measured locations and roundness index in boys with excess body weight. At the same time, there are no statistically significant differences in WC / height as one of the informative screening indicators of cardio-metabolic risk in both adults [14] and children [15].

To assess the diagnostic significance of the analyzed anthropometric parameters and indices, as well as to determine their optimal values, we performed ROC-analysis (Table 4), one of the parameters of which is the area under the curve (AUC), which is a measure of the diagnostic power of the test. An ideal test should have an AUC equal to 1.0, an AUC value equal to 0.5 means that the test works no better than a random test.

The most informative parameters of metabolically unhealthy phenotype in Asian boys are visceral obesity index (AUC = 0.92; sensitivity = 90 %; specificity = 81 %), SDS BMI (AUC = 0.73), subcutaneous fat thickness near the umbilicus (AUC = 0.73) and subcutaneous fat thickness on the anterior surface of the upper arm (AUC = 0.74). The optimal SDS BMI cutoff value for predicting metabolic disorders is 2.29 c.u; subcutaneous fat thickness near the umbilicus more than 3.5 cm and on the anterior surface of the upper arm more than 1.0 cm.

TABLE 2

DESCRIPTION OF THE GROUPS OF ADOLESCENTS

Body mass	Normal body mass, SDS BMI $\pm$ 1,0 (1)			Overweight, SDS BMI $\geq$ 1,0 (2)		
	Boys, n = 137					
Metabolic disorders	MHP ^{1a}	MUHP ^{1b}	All ¹	MHP ^{2a}	MUHP ^{2b}	All ²
Numbers, n	53	4	57	64	16	80
Age, years	14,22 [12,69; 15,89]	12,67 [12,00; 14,50]	13,45 [12,36; 15,28]	12,84 [11,83; 14,59]	12,89 [12,00; 15,33]	12,87 [11,86; 14,72]
% cholesterol $\geq$ 5,2 mmol/l, %	3 (5,66 %)	0	3 (5,26 %)* ¹⁻²	1 (1,56 %)	5 (31,25 %)	6 (7,50 %)* ¹⁻²
% high TG > the reference	3 (5,66 %)	2 (50,00 %)	5 (8,77 %)* ¹⁻²	3 (4,69 %)* ^{2a-2b}	12 (75,00 %)	15 (18,75 %)* ¹⁻²
% HDL < the reference	7 (13,29 %)	4 (100,00 %)	11 (19,30 %)	18 (28,13 %)* ^{2a-2b}	11 (68,75 %)* ^{2a-2b}	29 (36,25 %)
% glucosa $\geq$ 5,6 mmol/l	7 (13,29 %)	2 (50,00 %)	9 (15,79 %)	2 (3,13 %)* ^{2a-2b}	5 (31,25 %)* ^{2a-2b}	7 (8,75 %)
	Girls, n = 90					
Numbers, n	40	5	45	40	5	45
Age, years	13,64 [12,42; 15,50]	14,00 [12,75; 15,25]	13,82 [12,63; 15,55]	13,71 [12,09; 15,00]	13,33 [11,75; 15,00]	13,58 [12,04; 15,00]
% cholesterol $\geq$ 5,2 mmol/l, %	0	1 (20,00 %)	1 (2,22 %)	0	0	0
% high TG > the reference	2 (4,44 %)	4 (80,00 %)	6 (13,33 %)* ¹⁻²	8 (20,00 %)* ^{2a-2b}	5 100,00 %)* ^{2a-2b}	13 (28,89 %)* ¹⁻²
% HDL < the reference	3 (7,50 %)* ^{1a-1b}	5 (100,00 %)* ^{1a-1b}	8 (17,78 %)	8 (20,00 %)* ^{2a-2b}	5 (100,00 %)* ^{2a-2b}	13 (28,89 %)
% glucosa $\geq$ 5,6 mmol/l	3 (7,50 %)* ^{1a-1b}	1 (20,00 %)* ^{1a-1b}	4 (8,89 %)	1 (2,50 %)* ^{2a-2b}	2 (40,00 %)* ^{2a-2b}	3 (6,67 %)

Note. Fisher's exact test (two-sided), ^{*} $p > 0.05$.

TABLE 3

ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN THE STUDIED GROUPS OF BOYS, ME [Q1:Q3]

Parametres	Normal weight		Overweight		p-value
	MHP ^{1a} , n = 53	MUHP ¹⁶ , n = 4	MHP ^{2a} , n = 64	MUHP ²⁶ , n = 16	
SDS height	-0,22 [-0,45:0,48]	-0,75 [-0,02:1,05]	0,06 [-0,67:0,43]	0,75 [-0,27:1,07]	$p_{1a-16}=0,28$ $p_{2a-26}=0,22$ $p_{1a-2a}=0,27$ $p_{16-26}=0,5$
SDS BMI	0,03 [-0,51:0,41]	-0,25 [-0,48:0,27]	2,23 [2,01:2,57]	2,62 [2,31:2,90]	$p_{1a-16}=0,23$ $p_{2a-26}=0,30$ $p_{1a-2a}=0,05$ $p_{16-26}=0,001$
WC, percentile	35,71 [5,96:54,53]	2,33 [1,00:6,50]	95,08 [89,41:97,22]	96,75 [92,00:98,56]	$p_{1a-16}=0,14$ $p_{2a-26}=0,26$ $p_{1a-2a}=0,048$ $p_{16-26}=0,03$
HC, percentile	69,44 [42,36:90,07]	50 [20,00:66,67]	98,00 [89,00:99,28]	98,4 [91,66:99,56]	$p_{1a-16}=0,18$ $p_{2a-26}=0,48$ $p_{1a-2a}=0,05$ $p_{16-26}=0,05$
WC/HC, c.u.	0,77 [0,72:0,80]	0,71 [0,68:0,80]	0,94 [0,87:0,97]	0,96 [0,92:0,98]	$p_{1a-16}=0,47$ $p_{2a-26}=0,49$ $p_{1a-2a}=0,048$ $p_{16-26}=0,046$
WC/height, c.u.	0,4 [0,37:0,41]	0,34 [0,32:0,36]	0,53 [0,50:0,57]	0,57 [0,53:0,62]	$p_{1a-16}=0,23$ $p_{2a-26}=0,48$ $p_{1a-2a}=0,22$ $p_{16-26}=0,38$
SFT on the chest, cm.	0,34 [0,23:0,56]	0,35 [0,25:0,70]	2,08 [1,68:2,51]	2,2 [1,96:3,07]	$p_{1a-16}=0,49$ $p_{2a-26}=0,21$ $p_{1a-2a}=0,001$ $p_{16-26}=0,001$
SFT on the back, cm.	0,51 [0,39:0,79]	0,46 [0,40:0,55]	1,95 [1,49:2,66]	3,1 [1,66:4,60]	$p_{1a-16}=0,47$ $p_{2a-26}=0,03$ $p_{1a-2a}=0,001$ $p_{16-26}=0,001$
Abdominal SFT, cm.	0,85 [0,62:1,01]	0,76 [0,70:0,90]	3,12 [2,29:4,11]	5,75 [3,70:7,12]	$p_{1a-16}=0,47$ $p_{2a-26}=0,22$ $p_{1a-2a}=0,001$ $p_{16-26}=0,001$
SFT on the thigh, cm.	0,28 [0,18:0,59]	0,2 [0,06:0,73]	1,52 [1,13:1,82]	1,97 [1,60:2,26]	$p_{1a-16}=0,22$ $p_{2a-26}=0,35$ $p_{1a-2a}=0,001$ $p_{16-26}=0,001$
SFT on the shoulder, cm.	0,15 [0,03:0,48]	0,2 [0,14:0,73]	1,41 [0,96:1,59]	1,66 [1,26:2,80]	$p_{1a-16}=0,24$ $p_{2a-26}=0,38$ $p_{1a-2a}=0,001$ $p_{16-26}=0,001$
Taper index, c.u.	1,07 [1,00:1,11]	0,92 [0,85:0,96]	1,17 [1,06:1,24]	1,24 [1,10:1,29]	$p_{1a-16}=0,22$ $p_{2a-26}=0,41$ $p_{1a-2a}=0,30$ $p_{16-26}=0,27$
Shape index, c.u.	0,071 [0,068:0,073]	0,06 [0,05:0,06]	0,073 [0,067:0,077]	0,076 [0,069:0,079]	$p_{1a-16}=0,23$ $p_{2a-26}=0,48$ $p_{1a-2a}=0,49$ $p_{16-26}=0,23$
Roundness index, c.u.	1,64 [1,40:1,93]	0,9 [0,62:1,13]	3,92 [3,13:4,87]	4,74 [3,96:5,97]	$p_{1a-16}=0,87$ $p_{2a-26}=0,41$ $p_{1a-2a}=0,05$ $p_{16-26}=0,001$
VAI	0,95 [0,89:1,07]	1,78 [0,76:2,96]	0,99 [0,86:1,37]	2,73 [2,52:3,19]	$p_{1a-16}=0,017$ $p_{2a-26}=0,006$ $p_{1a-2a}=0,66$ $p_{16-26}=0,033$
TMI	11,87 [11,27:12,52]	11,84 [11,60:12,07]	17,71 [16,38:18,75]	18,77 [17,02:19,65]	$p_{1a-16}=0,91$ $p_{2a-26}=0,49$ $p_{1a-2a}=0,001$ $p_{16-26}=0,001$

TABLE 4

ROC ANALYSIS: MARKER SELECTION AND ANTHROPOMETRIC THRESHOLD FOR IDENTIFYING MONGOLOID MALE SUBJECTS WITH METABOLIC DISORDERS

Parameters	AUC	95CI	Sensitivity	Specificity	Cut-off
SDS BMI	0,73	0,65–0,80	70,0	77,8	2,29
WC, percentile	0,66	0,57–0,74	75,0	58,9	89,0
HC, percentile	0,62	0,53–0,70	55,0	63,9w	95,00
WC/HC, c.u.	0,69	0,60–0,76	85,5	56,8	0,86
WC/height, cu.	0,67	0,58–0,75	60,0	75,0	0,53
SFT on the chest, cm.	0,69	0,60–0,76	75,0	61,2	1,7
SFT on the back, cm.	0,69	0,59–0,76	45,0	88,4	2,8
Abdominal SFT, cm.	0,73	0,64–0,80	65,0	76,8	3,5
SFT on the thigh, cm.	0,72	0,63–0,79	60,0	80,4	1,7
SFT on the shoulder, cm.	0,74	0,66–0,82	80,0	64,3	1,0
Taper index, c.u.	0,63	0,54–0,71	45,0	87,2	1,24
Shape index, c.u.	0,55	0,46–0,63	45,0	76,9	0,07
Roundness index, c.u	0,68	0,60–0,76	60,0	80,3	4,17
VAI	0,92	0,86–0,96	90,0	81,2	1,71
TMI	0,67	0,54–0,80	80,0	62,5	12,16

Comparative analysis of anthropometric parameters and indices in girls with different weight status, with metabolically healthy and metabolically unhealthy phenotype presented in Table 5.

Statistically significant differences in parameters of circumferences (WC, HC) and subcutaneous fat thickness in all analyzed locations found between samples of girls with different weight status. There were no statistically significant differences in WC / HC, WC / height, as well as taper index and shape index when comparing girls with different weight status. There are no statistically significant differences in the studied anthropometric parameters when comparing MHP and MUHP both in the sample of children with normal and excessive body weight.

Table 5 presents the results of ROC curve analysis of male subjects, Table 6 – for female subjects.

In Northern Mongoloid girls the largest areas under the curve are diagnosed for visceral obesity index (AUC = 0.84; sensitivity = 90 %; specificity = 88.7 %). The presented indices of hip circumference (AUC = 0.7; sensitivity = 66 %; specificity = 63 %) and taper index (AUC = 0.7; sensitivity = 60 %, specificity = 85 %), evaluated as “good” and they differ from the indices presented in Northern Mongoloid boys. The presented indices can be evaluated as “good” and they differ from the indices presented in Northern Mongoloid boys.

Thus, for adolescents of both sexes, identical patterns of absence of statistically significant differences

in anthropometric indicators and indices between MHP and MUHP adolescents in the sample of overweight and non-overweight adolescents revealed. The visceral adiposity index in adolescents of both sexes is the most informative indicator of metabolic abnormalities.

DISCUSSION

Childhood obesity is increasing at an alarming rate and recognized as an important global public health problem in many countries around the world, including countries with traditionally low obesity rates: India, Singapore, China, Malaysia and Vietnam. A. Misra et al. (2010) [16] consider rapid changes in lifestyle and diet among Asians as one of the reasons for this trend.

A higher level of excess body weight in South Asians is associated with hyperinsulinemia, dyslipidemia, hyperleptinemia, high levels of CRP, endothelial dysfunction, forming earlier onset and early realization of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. At the same time, these co-morbid diseases in South Asians registered at lower body weight and waist circumference. This has led to evidence that ethnic difference in fat distribution taken into account when assessing body type. So Julie-Anne Nazare et al [17] on a sample of 4504 patients from 29 countries, including 2011 whites, 166 blacks from Africa and the Caribbean, 381 natives of Latin America, 1192 natives of East

TABLE 5

ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN THE STUDIED GROUPS OF GIRLS, ME [Q1:Q3]

Parameters	Normal body mass		Overweight		p-value
	MHP ^{1a} , n = 40	MUHP ^{1b} , n = 5	MHP ^{2a} , n = 40	MUHP ^{2b} , n = 5	
SDS height	0,14 [0,08:0,96]	0,12 [0,12:0,42]	0,34 [-0,37:1,33]	0,25 [-0,76:0,74]	$p_{1a-1b} = 0,46$, $p_{2a-2b} = 0,42$, $p_{1a-2a} = 0,32$, $p_{1b-2b} = 0,34$
SDS BMI	0,26 [-0,09:0,56]	0,17 [-0,30:0,50]	2,47 [2,17:2,62]	2,66 [2,39:3,91]	$p_{1a-1b} = 0,39$, $p_{2a-2b} = 0,41$, $p_{1a-2a} = 0,001$, $p_{1b-2b} = 0,001$
WC, percentile	49,87 [24,75:72,05]	55,00 [14,25:83,50]	94,88 [82,75:97,84]	97,33 [95,00:98,60]	$p_{1a-1b} = 0,17$, $p_{2a-2b} = 0,25$, $p_{1a-2a} = 0,021$, $p_{1b-2b} = 0,023$
HC, percentile	47,92 [17,50:75,00]	17,50 [10,00:25,00]	94,2 [72,08:98,78]	98,45 [97,25:99,23]	$p_{1a-1b} = 0,06$, $p_{2a-2b} = 0,35$, $p_{1a-2a} = 0,03$, $p_{1b-2b} = 0,01$
WC/HC, c.u.	0,76 [0,72:0,79]	0,73 [0,71:0,75]	0,82 [0,77:0,93]	0,95 [0,82:0,98]	$p_{1a-1b} = 0,48$, $p_{2a-2b} = 0,46$, $p_{1a-2a} = 0,46$, $p_{1b-2b} = 0,43$
WC/height, c.u.	0,41 [0,38:0,44]	0,41 [0,39:0,41]	0,52 [0,47:0,58]	0,6 [0,54:0,64]	$p_{1a-1b} = 0,5$, $p_{2a-2b} = 0,23$, $p_{1a-2a} = 0,44$, $p_{1b-2b} = 0,24$
SFT on the chest, cm.	0,39 [0,24:0,74]	0,40 [0,31:0,52]	1,5 [0,95:2,25]	2 [1,20:3,47]	$p_{1a-1b} = 0,23$, $p_{2a-2b} = 0,23$, $p_{1a-2a} = 0,001$, $p_{1b-2b} = 0,001$
SFT on the back, cm.	0,54 [0,36:1,14]	0,30 [0,20:0,40]	1,66 [1,47:2,97]	2,8 [1,50:4,91]	$p_{1a-1b} = 0,36$, $p_{2a-2b} = 0,43$, $p_{1a-2a} = 0,04$, $p_{1b-2b} = 0,001$
Abdominal SFT, cm.	0,80 [0,61:0,99]	0,65 [0,50:0,80]	2,26 [1,70:3,95]	3,76 [3,02:5,66]	$p_{1a-1b} = 0,44$, $p_{2a-2b} = 0,28$, $p_{1a-2a} = 0,001$, $p_{1b-2b} = 0,001$
SFT on the thigh, cm.	0,33 [0,19:1,40]	0,25 [0,20:0,30]	2,1 [1,85:2,45]	2,3 [2,01:2,90]	$p_{1a-1b} = 0,43$, $p_{2a-2b} = 0,14$, $p_{1a-2a} = 0,001$, $p_{1b-2b} = 0,001$
SFT on the shoulder, cm.	0,22 [0,02:0,75]	0,251 [0,21:0,30]	1,27 [0,94:1,84]	1,7 [1,12:2,25]	$p_{1a-1b} = 0,22$, $p_{2a-2b} = 0,26$, $p_{1a-2a} = 0,04$, $p_{1b-2b} = 0,04$
Taper index, c.u.	1,07 [1,02:1,13]	1,04 [1,02:1,05]	1,13 [1,06:1,21]	1,19 [1,14:1,29]	$p_{1a-1b} = 0,35$, $p_{2a-2b} = 0,40$, $p_{1a-2a} = 0,34$, $p_{1b-2b} = 0,25$
Shape index, c.u.	0,07 [0,06:0,07]	0,068 [0,069:0,07]	0,07 [0,067:0,074]	0,074 [0,068:0,080]	$p_{1a-1b} = 0,23$, $p_{2a-2b} = 0,23$, $p_{1a-2a} = 0,5$, $p_{1b-2b} = 0,47$
Roundness index, c.u.	1,81 [1,46:2,31]	1,76 [1,64:1,87]	3,78 [2,92:5,13]	5,43 [4,20:6,57]	$p_{1a-1b} = 0,48$, $p_{2a-2b} = 0,36$, $p_{1a-2a} = 0,03$, $p_{1b-2b} = 0,001$
VAI	1,29 [1,23:1,45]	3,71 [2,84:4,22]	1,45 [1,22:1,81]	3,57 [0,82:5,44]	$p_{1a-1b} = 0,01$, $p_{2a-2b} = 0,03$, $p_{1a-2a} = 0,51$, $p_{1b-2b} = 0,20$
TMI	12,31 [11,69:12,92]	12,60 [11,96:13,19]	18,00 [16,73:19,27]	18,20 [17,45:18,70]	$p_{1a-1b} = 0,92$, $p_{2a-2b} = 0,96$, $p_{1a-2a} = 0,03$, $p_{1b-2b} = 0,04$

TABLE 6

ROC ANALYSIS: MARKER SELECTION AND ANTHROPOMETRIC THRESHOLD FOR IDENTIFYING FEMALE MONGOLOID SUBJECTS WITH METABOLIC DISORDERS

Parameters	AUC	95CI	Sensitivity	Specificity	Cut-off
SDS BMI	0,50	0,40–0,61	80,0	33,75	2,00
WC, percentile	0,62	0,51–0,72	44,4	86,8	25,0
HC, percentile	0,70	0,59–0,79	66,7	63,2	50,0
WC/HC, c.u.	0,52	0,41–0,63	44,4	81,6	0,89
WC/height, c.u.	0,61	0,50–0,71	44,4	80,3	0,39
SFT on the chest, cm.	0,51	0,39–0,62	71,4	50,0	0,7
SFT on the back, cm.	0,52	0,41–0,63	71,4	48,6	0,95
abdominal SFT, cm.	0,50	0,39–0,62	0,0	86,5	0,65
SFT on the thigh, cm.	0,55	0,43–0,66	85,7	39,2	1,0
SFT on the shoulder, cm.	0,49	0,39–0,61	14,2	63,5	0,15
Taper index, c.u.	0,70	0,60–0,79	60,0	85,0	0,99
Shape index, c.u.	0,69	0,59–0,79	50,0	92,5	0,06
Roundness index, c.u.	0,62	0,51–0,72	50,0	78,7	1,52
VAI	0,84	0,75–0,91	90,0	88,75	2,88
TMI	0,52	0,33–0,71	50,0	47,5	14,92

Asia and 347 natives of Southeast Asia showed that East Asians have a greater accumulation of abdominal visceral fat and less subcutaneous fat. Earlier Lear SA et al. (2007) [18], based on the analysis of computed tomography data of Aboriginal Canadians, Chinese and South Asians, confirmed a higher visceral fat content in Asians compared to Caucasians with the same waist circumference.

M.Y. Ogarkov et al. [19] based on a survey of 1395 people living in Gornaya Shoria, including 631 indigenous Shorians and 764 non-indigenous (Caucasians), found a higher prevalence of abdominal obesity among non-indigenous residents (17.9 % vs. 2.2 % among Shorians), but no statistically significant differences in the prevalence of abdominal obesity among young adults (18–39 years old).

Anthropometry is an important, easy-to-use marker of health in both adults and children. However, the use of some anthropometric parameters in pediatric practice is limited due to their significant variability at different ages, in children of different sexes and child height, as well as depending on ethnicity. Such parameters include waist circumference. Xi B. et al. [20], based on a survey of 113.453 children and adolescents aged 4 to 20 years from 8 countries in different regions (Bulgaria, China, Iran, Korea, Malaysia, Poland, Seychelles and Switzerland). Evaluated the informativeness of WC in relation to cardiovascular risk and showed that the area under the curve [AUC WC] = 0.69 for boys; 0.63 for girls, which, according to the authors, is comparable to that of adolescents in the United States,

whose AUC WC was 0.71 for boys and 0.68 for girls. Moreover, there are currently no unified criteria for assessing waist circumference for children. Meanwhile, Sivasubramanian R. (2021) [6] found that Asian populations tend to develop diabetes at a younger age and have lower BMI levels than Caucasians, including the phenotype of «metabolic obesity with normal weight». In our study of North Asian Mongoloid adolescents, the informativeness of AUC WC in males was 0.66 and 0.62 in females. In previously published studies in adolescent Caucasians of North Asia, AUC WC informativity in boys is 0.65 ($p = 0.92$), in girls – 0.71 ($p = 0.51$). In other words, the informativeness of WC in assessing the phenotype of «metabolic obesity with normal weight» in Northern Mongolian girls is lower than in Northern Mongolian boys and lower than in Northern Asian Caucasian girls.

Body mass index (BMI) is a widely used index. Limitations of BMI use in pediatric practice are the need to analyze this index taking into account the age, sex, height of the child, as well as the inability to assess the topography of adipose tissue based on BMI. Flegal K.M. and Ogden C.L. [21] suggest that there is no linear relationship between cardiometabolic risk and SDS BMI in children. A study of 403 children and adolescents of Caucasian race with obesity of 7–20 years showed that in boys over 10 years of age the best prognostic ability has SDS BMI with a cut-off point = 2.79 c.u., the risk of cardiometabolic disorders is realized in adolescents with obesity of II degree. In the presented

study, Asian boys in the presented study have an MUHP cut-off point of SDS BMI of 2.29 (AUC SDS BMI = 0.73) versus 2.36 in Caucasian boys (AUC SDS BMI = 0.67). In Northern Mongoloid girls, SDS BMI as a marker of a metabolic unhealthy phenotype is uninformative indicator (AUC SDS BMI = 0.50). In contrast, in China, BMI is highly informative for both boys and girls: AUC SDS BMI = 0.88 for girls and 0.92 for boys [22].

One of the anthropometric indicators diagnostically informative in relation to metabolic syndrome is the WC / height ratio. The threshold value for the WC / height ratio is universal and is 0.5 for different groups of adults. In adolescents of different populations, it varies from 0.44 for boys and 0.43 for girls 10–19 years old in Korea, 0.47 in Spain, 0.51 for boys and 0.50 for girls in Japan, 0.55 for boys and girls in Brazil in a study [23–25]. In our study, the AUC of WC / height in boys was 0.67 and in girls, the AUC of WC / height was 0.39, indicating the low diagnostic informativeness of WC / height as an indicator of MUHP in adolescents of Northern Mongoloids. Widjaja N.A. et al. [26] indicate the low informativeness of this indicator: the threshold value of WC / height for boys with metabolic risks was 0.53 (AUC WC / height = 0.67), for girls – 0.39 (AUC WC / height = 0.61), which, according to the authors, indicates the need for additional research. In China, in adolescents 6–17 years old, the informative value of WC / height is not high: AUC WC / height = 0.59, the threshold value of WC / height for boys is 0.50 and for girls (0.47). WC / height > 0.6 was associated with a higher risk of metabolic syndrome and pre-diabetes among obese Italian children and adolescents, WC / height > 0.65 at ages 12–39 years, increases the risk of death before age 55 years by 139 % [22], confirming the importance of determining this index in childhood in some populations of the world.

The WC / HC ratio widely used in adults to assess abdominal obesity in children is inappropriate because the ratio is highly age-dependent. A study by Chen G., 2019 [22] found that WC / HC is a poor predictor of pediatric abdominal obesity, the results of which are consistent with other studies. The results of the presented study showed the low informativeness of WC / HC for both boys and girls.

Although skinfold thickness measurements are of less use in pediatric practice, they may still be useful for estimating total body fat mass in screening studies [25, 26]. There is relatively little information on skinfold structure in Asian children and adolescents. Significant correlations between increased skinfold thickness and increased risk of cardiometabolic disease and metabolic syndrome have been published. In Turkey, the mean values of triceps, biceps, and subscapular and suprailiac fold thickness were higher in girls than in boys at all ages except 6 years [27]. In Indonesian boys between the ages of 7 and 18 years, there was a slight increase in the central portions of the skinfolds, compared to a significant increase in the peripheral portions [28]. In Colombia, the results of ROC analysis in school children aged 9–17.9 years showed that the values of the subscapular and triceps skinfolds have a high

discriminatory power in detecting overweight and obesity [29]. ROC plots generated to analyze the optimal threshold value and information accuracy of skinfold thickness in both girls and boys. None of the analyzed SFTs demonstrated informational accuracy for assessing the metabolic unhealthy phenotype in Asian girls. For Northern Mongoloid boys in our study, the SFTs on the abdomen (AUC = 0.73) and shoulder (AUC = 0.74) had good informativeness. In comparison, the previously presented results of the analogous study in adolescent-Europeans living in this territory testify to the diagnostic efficiency of SFT estimation both for boys-Europeans (AUC on the shoulder = 0.68, AUC on the back = 0.67) and for girls (AUC on the abdomen = 0.71).

Among the analyzed indicators, the visceral adiposity index (VAI), a new marker of cardiometabolic risk reflecting the distribution of abdominal fat and dyslipidemia [30], is the most informative with regard to metabolic unhealthy. According to Amato M.C., et al (2010) [31] visceral adiposity index is a useful marker to detect metabolic syndrome in children and adolescents. In 2019, Ejtahed H-S., et al. [32] presented VAI threshold values in predicting metabolic disorders as 1.30 in boys and 1.78 in girls based on survey data of 3843 children and adolescents from urban and rural areas of 30 provinces of Iran aged 7 to 18 years. Somewhat different VAI threshold values found by a team of researchers from medical centers in Italy in children and adolescents diagnosed with obesity aged 8–15 years. According to the results of the observational study, the optimal visceral obesity index thresholds were 1.685 and 1.875 for boys and girls, respectively. Dong Y, et al (2021) [33] in Chinese children and adolescents of 12–18 years old found that VAI performed better in predicting metabolically unhealthy phenotype than traditional measures of obesity, the area under the curve (AUC) was 0.808 and 0.763 for normal-weight boys and girls, 0.829 and 0.816 for overweight and obese boys and girls. In our study, the area under the curve (AUC) for visceral obesity index calculated 0.92 and 0.84 for boys and girls, respectively. The optimal VAI thresholds for detecting metabolically unhealthy phenotype were 1.71 in boys and 2.88 in girls.

CONCLUSION

In general, the analysis of areas under ROC curves (AUC) in adolescent northern mongoloids assessed the discriminatory accuracy of the analyzed anthropometric parameters and indices in relation to metabolically healthy and metabolically unhealthy phenotypes. For adolescents of both sexes, the visceral obesity index was the most informative index. The sequence of AUC ranks for metabolic disorders in boys included visceral obesity index (AUC = 0.92, threshold value 1.71 c.u.) > subcutaneous fat thickness on the upper arm (AUC = 0.74, threshold value 1.0 cm.) and abdomen (AUC = 0.73, threshold value 3.5 cm.) > SDS BMI (AUC = 0.73, threshold value 2.29 c.u.), in girls – visceral obesity index (AUC = 0.73, threshold value

2.29 c.u.), in girls – visceral obesity index (AUC = 0,84, threshold value 2,88 c.u.) > OB (AUC = 0,70, threshold value 50 cm.) = conicity index (AUC = 0,70, threshold value 0,99 c.u.), diagnostic informativeness of anthropometric parameters in assessing the risk of metabolic disorders in boys and girls – northern mongoloids does not differ significantly.

Thus, visceral adiposity index (VAI) is a diagnostic informative parameter for differentiation of metabolically healthy and metabolically unhealthy phenotypes in adolescent northern mongoloids.

Conflicts of interest

No potential conflict of interest relevant to this article reported.

Acknowledgments

Ayurova ZG researched the data.

Limitations

We included a self-selected sample of Northern Mongoloid adolescents. Our results are not necessarily applicable to other ethnic groups and need to increase the sample of children of the study age and prolong the observation to assess the validity of the obtained results.

REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). World-wide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390(10113): 2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
2. Kapoor N, Furler J, Paul TV, Thomas N, Oldenburg B. Normal Weight Obesity: An underrecognized problem in individuals of South Asian Descent. *Clinical therapeutics*. 2019; 41(8): 1638–1642. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.05.016
3. Kapoor N. Thin Fat Obesity: The Tropical Phenotype of obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; March 14, 2021.
4. Kapoor N, Lotfaliany M, Sathish T, Thankappan KR, Thomas N, Furler J, et al. Prevalence of normal weight obesity and its associated cardio-metabolic risk factors – Results from the baseline data of the Kerala Diabetes Prevention Program (KDPP). *PloS one*. 2020; 15: e0237974. doi: 10.1371/journal.pone.0237974
5. Osorio Manyari AA, Armas Alvarez AL, Osorio Manyari JD, Caballero FG, Pouwels S. “Metabolic surgery in Asian patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index less than 30 kg/m²: a systematic review”. *Obes Pillars*. 2024; 12: 100145. doi: 10.1016/j.obpill.2024.100145
6. Sivasubramanian R, Malhotra S, Fitch AK, Singhal V. Obesity and metabolic care of children of South Asian Ethnicity in Western Society. *Children (Basel)*. 2021; 8(6): 447. doi: 10.3390/children8060447
7. Wijayatunga NN, Dhurandhar EJ. Normal weight obesity and unaddressed cardiometabolic health risk-a narrative review. *Int J Obes (Lond)*. 2021; 45(10): 2141–2155. doi: 10.1038/s41366-021-00858-7
8. Zhao Y, He L, Marthias T, Ishida M, Anindya K, Desloge A, D’Souza M, et al. Out-Of-Pocket Expenditure associated with physical inactivity, excessive weight, and obesity in China: Quantile regression approach. *Obes Facts*. 2022; 15(3): 416–427. doi: 10.1159/000522433
9. Wang L, Hui SS. Diagnostic accuracy of different body weight and height-based definitions of childhood obesity in identifying overfat among Chinese children and adolescents: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2015; 15: 802. doi: 10.1186/s12889-015-2152-0
10. Bairova TA, Dolgikh VV, Kolesnikova LI, Pervushina OA. Nutritciogenetics and risk factors of cardiovascular disease: associated research in eastern Siberia populations. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 4(92): 87–92.
11. Piqueras P, Ballester A, Durá-Gil JV, et al. Anthropometric Indicators as a tool for diagnosis of obesity and other health risk factors: A Literature Review. *Front Psychol*. 2021; 12: 631179. doi: 10.3389/fpsyg.2021.631179
12. Vizzuso S, Del Torto A, Dilillo D, Calcaterra V, Di Profio E, Leone A, et al. Visceral Adiposity Index (VAI) in Children and Adolescents with obesity: no association with daily energy intake but promising tool to Identify Metabolic Syndrome (MetS). *Nutrients*. 2021; 13(2): 413. doi: 10.3390/nu13020413
13. Leone A, Vizzuso S, Brambilla P, Mameli C, Ravella S, De Amicis R, et al. Evaluation of different adiposity indices and association with Metabolic Syndrome Risk in obese Children: Is there a Winner? *Int J Mol Sci*. 2020; 21(11): 4083. doi: 10.3390/ijms21114083
14. Zhang J, Olsen A, Halkjær J, Petersen KE, Tjønneland A, Overvad K, et al. Self-reported and measured anthropometric variables in association with cardiometabolic markers: A Danish cohort study. *PLoS One*. 2023; 18(7): e0279795. doi: 10.1371/journal.pone.0279795
15. Choi DH, Hur YI, Kang JH, Kim K, Cho YG, Hong SM, et al. Usefulness of the Waist Circumference-to-Height Ratio in screening for obesity and Metabolic Syndrome among Korean Children and Adolescents: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010–2014. *Nutrients*. 2017; 9(3): 256. doi: 10.3390/nu9030256
16. Misra A, Khurana L. Obesity-related non-communicable diseases: South Asians vs. White Caucasians. *Int J Obes (Lond)*. 2011; 35(2): 167–87. doi: 10.1038/ijo.2010.135
17. Nazare JA, Smith JD, Borel AL, Haffner SM, Balkau B, Ross R, et al. Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardio metabolic risk profile: the International Study of Prediction of Intra-Abdominal Adiposity and Its Relation-ship with Cardiometabolic Risk/Intra-Abdominal Adiposity. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96(4): 714–26. doi: 10.3945/ajcn.112.035758
18. Lear SA, Humphries KH, Kohli S, Chockalingam A, Frohlich JJ, Birmingham CL. Visceral adipose tissue accumulation differs according to ethnic back-ground: results of the Multicultural Community Health Assessment Trial

(M-CHAT). *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 353–359. doi: 10.1093/ajcn/86.2.353

19. Ogarkov MYu, Barbarash OL, Kazachek YAV, Kvitkova LV, Policutina AL, Barbarash LS. The metabolic syndrome main components prevalence of aboriginal and non-aboriginal population of Gornaya Shoria. *Bulletin SORAMN.* 2004; 1(111): 105-108.

20. Xi B, Zong X, Kelishadi R, Litwin M, Hong YM, Poh BK, et al. International waist circumference percentile cutoffs for central obesity in Children and Adolescents Aged 6 to 18 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(4): e1569–83. doi: 10.1210/clinem/dgz195

21. Flegal KM, Ogden CL. Childhood Obesity: are we all speaking the same language? *Adv. Nutr.* 2011; 2: 159S–166S. doi: 10.3945/an.111.000307

22. Chen G, Yan H, Hao Y, Shrestha S, Wang J, Li Y, et al. Comparison of various anthropometric indices in predicting abdominal obesity in Chinese children: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1): 127. doi: 10.1186/s12887-019-1501-z

23. Choi D-H, Hur Y-I, Kang J-H, et al. Usefulness of the Waist Circumference-to-Height Ratio in Screening for Obesity and Metabolic Syndrome among Korean Children and Adolescents: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010–2014. *Nutrients.* 2017; 9: 256. doi: 10.3390/nu9030256

24. Perona JS, Rio-Valle JS, Ramírez-Vélez R, et al. Waist circumference and abdominal volume index are the strongest anthropometric discriminators of metabolic syndrome in Spanish adolescents. *Eur. J. Clin. Invest.* 2019; 49(3): e13060. doi: 10.1111/eci.13060

25. Lee J, Kang SC, Kwon O, Hwang SS, Moon JS, Kim J. Reference values for waist circumference and Waist-Height Ratio in Korean Children and Adolescents. *J Obes Metab Syndr.* 2022; 31(3): 263–271. doi: 10.7570/jomes22033

26. Widjaja NA, Arifani R, Irawan R. Value of waist-to-hip ratio as a predictor of metabolic syndrome in adolescents with obesity. *Acta Biomed.* 2023; 94(3): e2023076. doi: 10.23750/abm.v94i3.13755

27. Soylu M, Şensoy N, Doğan İ, Doğan N, Mazıcıoğlu MM, Öztürk A. Four-site skinfolds thickness percentiles of schoolchildren and adolescents in Turkey. *Public Health Nutr.* 2021; 24(16): 5414–5425. doi: 10.1017/S1368980021003323

28. Hastuti J, Rahmawati NT, Suriyanto RA, Wibowo T, Nurani N, Julia M. Patterns of body mass index, percentage body fat, and skinfold thicknesses in 7- to 18-year-old Children and Adolescents from Indonesia. *Int J Prev Med.* 2020; 11: 129. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_388_19

29. Ramírez-Vélez R, López-Cifuentes MF, Correa-Bautista JE, González-Ruiz K, González-Jiménez E, Córdoba-Rodríguez DP, et al. Triceps and subscapular skinfold thickness percentiles and cut-offs for overweight and obesity in a population-based sample of schoolchildren and adolescents in Bogota, Colombia. *Nutrients.* 2016; 8(10): 595. doi: 10.3390/nu8100595

30. Štěpánek L, Horáková D, Cibičková L, Vavřková H, Karásek D, Nakládalová M, et al. Can Visceral Adiposity Index Serve as a Simple Tool for Identifying Individuals with Insulin Resistance in Daily Clinical Practice? *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(9): 545. doi: 10.3390/medicina55090545

31. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010; 33(4): 920–2. doi: 10.2337/dc09-1825

32. Ejtahed H-S, Kelishadi R, Hasani-Ranjbar S, Angoorani P, Motlagh ME, Shafiee G, et al. discriminatory ability of visceral adiposity index as an indicator for modeling cardio-metabolic risk factors in pediatric population: The CASPIAN-V Study. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2019; 11: 280–286. doi: 10.15171/jcvtr.2019.46

33. Dong Y, Bai L, Cai R, Zhou J, Ding W. Visceral adiposity index performed better than traditional adiposity indicators in predicting unhealthy metabolic phenotype among Chinese children and adolescents. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 23850. doi: 10.1038/s41598-021-03311-x

Information about the authors

Varvara V. Balzhieva – graduate student, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: varvara.balzhieva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2031-3456>

Tatyana A. Bairova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sci. (Med.), Professor; Corresponding member of the RAS, director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rychkova.nc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

ГЕТЕРОДИМЕРЫ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (TLR) В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Прохоренко И.Р.¹,
Косякова Н.И.¹,
Грачев С.В.²

¹ Больница Пущинского научного центра
РАН (142290, Московская область,
г. Пущино, ул. Институтская, д.1, Россия)

² Первый Московский государственный
медицинский университет имени
И.М. Сеченова. (119991, Москва, ГСП-1,
ул. Трубецкая, д.8, стр.2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Косякова Нинель Ивановна,
e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

За последние десятилетия фундаментальные открытия в биологии и медицине позволили по-новому взглянуть на основные патофизиологические механизмы формирования системного воспаления при многих патологических состояниях, как инфекционной, так и не инфекционной этиологии. Семейство TLRs действует как мостик, связывающий врождённый и приобретённый иммунитет, опосредуют начальные реакции врожденного иммунитета и необходимы для развития адаптивного иммунного ответа.

Цель обзора. Привлечь внимание специалистов к роли гетеродимеров TLR в развитии воспаления и показать, что они могут стать новыми мишенями в разработке лекарственных препаратов.

Материалы и методы. При написании обзора была проанализирована отечественная и зарубежная литература в системах Google, PubMed и eLIBRARY (1998-2024 гг.).

Результаты и их обсуждение. TLRs распознают своими внеклеточными лектинами-богатыми повторяющимися доменами (LRR) широкий спектр различных родственных лигандов, запуская передачу сигнала внутрь клетки-мишени через последовательную активацию цитоплазматических адапторных молекул, киназ и ядерного фактора транскрипции. Представлены литературные данные по гетеродимерам TLRs, в состав которых входят TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 и TLR10. Формирование и состав гетеродимеров определяются структурой патогена. Функционально гетеродимеры обеспечивают оптимальный ответ клетки, в том числе синтез эффекторных молекул: про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, воспалительных медиаторов. В связывании гетеродимеров TLR со специфическим лигандом участвуют ко-рецепторы, в частности CD14/CD36.

Заключение. Анализ литературных данных показал важную роль гетеродимеров TLR и активируемых ими сигнальных путей в патогенезе многих заболеваний. Понимание этих молекулярных механизмов могло бы способствовать разработке более эффективной стратегии лечения. Особый интерес представляет создание новых таргетных лекарственных препаратов, воздействующих на систему Toll-рецепторов, что является новым направлением в лечении аллергии, аутоиммунной патологии, хронического воспаления.

Ключевые слова: Хроническое системное воспаление, строение TLR, гетеродимеры Толл-рецепторов, ко-рецепторы CD14, CD36

Статья поступила: 05.12.2024
Статья принята: 11.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Прохоренко И.Р., Косякова Н.И.1. Грачев С.В. Гетеродимеры Толл-подобных рецепторов (TLR) в патогенезе системного воспаления (Обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 24-32. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.3

HETERODIMERS OF TOLL-LIKE RECEPTORS (TLR) IN THE PATHOGENESIS OF SYSTEMIC INFLAMMATION (REVIEW ARTICLE)

**Prokhorenko I.R.¹,
Kosyakova N.I.¹,
Grachev S.V.²**

¹ The Hospital of the Pushchinsky Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (Institutskaya str., 1, Moscow region, Pushchino, 142290 Russian Federation)

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, GSP-1, 119991 Russian Federation)

Corresponding author:

Ninel I. Kosyakova,
e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru

RESUME

In recent decades, fundamental discoveries in biology and medicine have allowed for a new look at the main pathophysiological mechanisms of systemic inflammation formation in many pathological conditions, both infectious and non-infectious etiology. The TLRs family acts as a bridge linking innate and acquired immunity, mediates the initial innate immune responses, and is necessary for the development of an adaptive immune response.

The aim. *To draw the attention of specialists to the role of TLR heterodimers in the development of inflammation and to show that it can become new targets in drug development.*

Materials and methods. *Writing the review, domestic and foreign literature of the Google, PubMed and eLibrary systems (1998-2024) was analyzed.*

The results and discussion. *TLRs recognize a wide range of different related ligands with their extracellular leucine-rich repeating domains (LRRs), triggering signal transmission inside the target cell through sequential activation of cytoplasmic adapter molecules, kinases, and nuclear transcription factor. The literature data on TLRs heterodimers, which include TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, and TLR10, are presented. The formation and composition of heterodimers are determined by the structure of the pathogen. Functionally, heterodimers provide an optimal cell response, including the synthesis of effector molecules: pro- and anti-inflammatory cytokines, chemokines, and inflammatory mediators. Co-receptors, in particular CD14 / CD36, are involved in binding TLR heterodimers to a specific ligand.*

Conclusion. *An analysis of the literature data had shown the important role of TLR heterodimers and the signaling pathways activated by them in the pathogenesis of many diseases. Understanding these molecular mechanisms could contribute to the development of a more effective treatment strategy. Of particular interest is the creation of new targeted drugs that affect the Toll-receptor system, which is a new direction in the treatment of allergies, autoimmune pathology, and chronic inflammation.*

Keywords: *CSI, TLR, heterodimers of Toll-like receptors, CD14, CD36 co-receptors*

Received: 05.12.2024
Accepted: 11.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Prokhorenko I.R., Kosyakova N.I., Grachev S.V. Heterodimers of Toll-like receptors (TLR) in the pathogenesis of systemic inflammation (Review article). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 24-32. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.3

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия фундаментальные открытия в биологии и медицине позволили по-новому взглянуть на основные патофизиологические механизмы формирования системного воспаления при многих патологических состояниях, как инфекционной, так и не инфекционной этиологии, которые характеризуются продолжительным течением и являются результатом воздействия комбинации генетических, физиологических, биологических, химических, физических, экологических и поведенческих факторов. В патогенезе таких хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), злокачественные новообразования (ЗНО), хронические респираторные заболевания, сахарный диабет (СД) и другие [1, 2], ведущую роль играет хроническое системное воспаление [3]. Сущность хронического системного воспаления заключается в генерализации всех, предназначенных для местного использования воспалительных механизмов непосредственно в очаге воспаления. В этом случае программа развития воспалительного процесса теряет свою протективную основу и принимает характер системного воспаления [4]. При изучении патогенеза Long-ковида, исследователи обратили внимание на то, что даже у тех пациентов, которые в остром периоде имели достаточно легкое или даже бессимптомное течение заболевания, впоследствии наблюдались повышенные уровни маркеров системного воспаления (СРБ, ИЛ-6, ферритина, Д-димера), лимфопения и тяжелые нарушения со стороны сердечно-сосудистой, нервной систем, желудочно-кишечного тракта, в основе которых лежало системное воспаление. Отсроченное развитие мультисистемного воспалительного синдрома подтверждало значимость дисрегуляции врожденного и адаптивного иммунитета [5].

В настоящее время воспаление рассматривается как неотъемлемая часть иммунного механизма, запускаемого в ответ на угрозу гомеостазу, с целью нейтрализации чужеродных агентов и инициирования восстановления поврежденных тканей [6].

Воспаление, являясь общим механизмом в развитии патологических состояний, часто иницируется глюкозой, белками, бактериальными липополисахаридами (ЛПС) и липоолигосахаридами, известными как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (pathogen-associated molecular pattern (PAMPs)) [7]. Молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (damage-associated molecular pattern (DAMPs)), к которым относят алармины (ядерный белок HMGB1 (high mobility group box 1), группы кальций-связывающих белков S100, белки теплового шока (heat shock proteins HSP), мочевую и гиалуроновую кислоты, фибриноген и другие также участвуют в воспалении. Развивается синдром системного воспалительного ответа, представляющего собой комплекс цитокин-опосредованных системных морфологических, функциональных и биохимических изменений в организме. Эти изменения возникают на фоне развития

воспалительно-деструктивных процессов инфекционной, аллергической, онкологической, травматической природы, стрессорного воздействия [8]. Многочисленные индукторы воспаления связываются с белками-рецепторами, такими как TLRs, и активируют биологические реакции в резидентных клетках [9].

Толл-подобные рецепторы (TLRs) были описаны в середине 1990-х годов, а в 2011 году была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине доктору Жюлю А. Хоффманну и доктору Брюсу А. Бейтлеру за их открытие роли TLRs во врожденном иммунитете (3 октября 2011 г). TLRs являются генетически кодируемыми рецепторами врожденной иммунной системы, играющими важную роль при воспалении и ответах клеток врожденного иммунитета [10]. TLRs экспрессируются не только на миелоидных клетках и лейкоцитах, но и на эпителиальных клетках кишечника [11]. Семейство TLRs действует как мостик, связывающий врожденный и приобретенный иммунитет, опосредуют начальные реакции врожденного иммунитета и необходимы для развития адаптивного иммунного ответа [12]. TLRs, локализованные в разных компонентах клетки, активируются также эндогенными лигандами, представляющими группу молекул, происходящих из клеток или тканей хозяина [13]. Эти эндогенные молекулы активируют TLR-сигналинг и индуцируют стерильные воспалительные ответы. Эндогенные TLR-лиганды часто называют аларминами, которые служат ранними сигналами предупреждения для врожденной и адаптивной иммунной систем. Люди с дефицитом функции одного или нескольких TLRs, или молекул, опосредующих сигнализацию TLR, демонстрируют повышенную восприимчивость к различным инфекциям [13].

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Представить вниманию специалистов информацию о TLR-гетеродимерах и показать, что они могут стать новыми мишенями при разработке лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании обзора была проанализирована отечественная и зарубежная литература в системах Google, PubMed, eLIBRARY.ru (1998-2024 гг.). Поиск проводился по ключевым словам: хроническое системное воспаление, строение Toll-рецепторов, гетеродимеры Toll-рецепторов, ко - рецепторы CD14, CD36.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Толл-рецепторы представляют собой интегральные трансмембранные гликопротеины I типа, состоящие из консервативного внутриклеточного домена гомолога рецептора Toll-интерлейкина-1 (TIR), одного

трансмембранного спирального домена и соленоидного эктодомена [14]. У человека обнаружено 10 TLRs, распознающих разнообразные патогены [15]. Трансмембранные рецепторы TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10 экспрессируются на поверхности клеток, а TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 являются внутриклеточными рецепторами. Toll-подобные рецепторы 1, 2, 6 и 10 составляют подсемейство TLR1 [16]. TLRs 1, 6 и 10 имеют высокую гомологию в аминокислотной последовательности и, кодирующие их области, группируются вместе на хромосоме 4p14 [17].

TLRs распознают самый широкий спектр разнообразных родственных микробных лигандов своими внеклеточными лейцин-богатыми повторяющимися доменами (LRR) [18]. Распознавание лигандов и модуляция иммунной системы усиливаются за счет образования гетеродимеров между TLRs. Например, TLR2 участвует в распознавании большого количества микробных лигандов, в том числе липопептидов грамположительных бактерий, TLR4 необходим для распознавания липополисахаридов грамотрицательных бактерий, а TLR5 распознает флагеллин. Эндосомальные TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 специализируются на распознавании нуклеиновых кислот, которые вырабатываются, в частности, во время вирусных инфекций. Все TLR, за исключением TLR3, используют общий адаптер MyD88, содержащий TIR-домен, который присоединяется к димеризованным на плазматической мембране TLR, приводя к активации ядерного фактора-κB (NF-κB) и других факторов транскрипции, и вызывают экспрессию различных воспалительных цитокинов [19]. Гетеродимеризация TLR рецепторов происходит после их активации и приводит к последующей передаче сигнала внутрь клетки, так как все TLR используют одинаковую принципиальную схему передачи активационного сигнала в ядро.

Связывание соответствующего лиганда со специфическим участком цитоплазматического LRR-домена Толл-рецептора индуцирует образование гомо- или гетеродимера. Это приводит к изменению пространственной ориентации цитозольной части TIR-доменов и внутриклеточному сигналингу [20], либо привлекает сигнальные молекулы к его внутриклеточному домену, что приводит к активации ядерного фактора κB (NF-κB) и секреции провоспалительных цитокинов [21]. Узнавание лигандов внеклеточными лейцин-обогащенными повторностями (LRR) каждого TLR приводит, в частности, к димеризации C-терминальных гомологичных TIR-доменов. Димеризованные TIR-домены формируют основу для привлечения других цитозольных адаптерных молекул, содержащих TIR-домены, которые передают внутриклеточные сигналы [22, 23].

TLR2 может рассматриваться как самый универсальный TLR, поскольку этот рецептор распознает широкий спектр лигандов из различных патогенных источников и взаимодействует с большим количеством других рецепторов. TLR2 экспрессируется на иммунных, эндотелиальных и эпителиальных клетках [24]. TLR2 распознаёт, в частности, липопептиды

и пептидогликаны Грам(+) и Грам(-) бактерий, а также липотейхоевые кислоты Грам(+) бактерий. Структурными родственниками TLR2 являются рецепторы TLR1 и TLR6 [25]. TLR2 образует с этими рецепторами гетеродимеры, которые участвуют в распознавании тонких изменений в липидной части липопротеинов [21, 26]. Гетеродимеризация TLR2 с TLR1 или с TLR6 эволюционно развивалась для расширения спектра лигандов. Это позволяло врожденной иммунной системе распознавать многочисленные различные структуры липопротеинов, присутствующих в различных патогенах [27]. Чтобы связаться со специфическим лигандом, гетеродимеры TLR2 / TLR6 и TLR2 / TLR1 нуждаются в различных ко-рецепторах, в частности RP105 и CD14 / CD36, CD14 / CD36 / MBL, CD14 / дектин-1 и CD14 [28].

Первой стадией в узнавании липопротеинов или липопептидов (ЛП) является их связывание с CD14, индуцирующее физическое сближение CD14 и ЛП с TLR2/TLR1, и образование TLR2 сигнального комплекса [29]. CD36 - скавенджер рецептор 11-класса также способствует распознаванию диацилированных липопептидов комплексом TLR2/6 [30, 31].

TLR1 / TLR2, TLR2 / TLR6

Гетеротипическая ассоциация TLR2, цитоплазматический домен которого в зависимости от природы антигена формирует функциональную пару с TLR1 или с TLR6, была впервые показана на линии клеток макрофагов мышей. Каждый TLR имеет свои собственные специфические характеристики. Когда TLR1 и TLR2 димеризуются, их пространственные конфигурации изменяются, и они образуют общий гидрофобный карман. Триацилированные липопептиды сигнализируют через комплекс TLR1 / TLR2, а диацилированные – через TLR2 / TLR6. Формирование этих комплексов приводит к индукции синтеза цитокинов. Авторы исследования заключили, что цитоплазматические фрагменты TLRs функционально не эквивалентны, поэтому некоторым TLR требуется сборка в гетеромерные комплексы. Такое межрецепторное взаимодействие существенно для эффективного связывания лиганда с TLR2 и для различия между три- и диацилированными липопептидами из различных бактерий [32, 33]. Предполагается, что трансмембранные домены TLR2, TLR6 и TLR1 включаются в регуляцию активности рецепторов [34].

TLR1 / TLR4

TLR1 является одним из наиболее широко экспрессируемых представителей семейства TLR. Экспрессия TLR1 и TLR4 по-разному регулируется на уровне мессенджера в моноцитах. В ответ на ЛПС моноциты быстро снижают регуляцию TLR4 и увеличивают экспрессию TLR1, что предполагает механизм, в котором чувствительность к ЛПС контролируется взаимными изменениями уровней экспрессии этих двух TLR [35].

Экспериментально на эндотелиальных клетках человека было показано, что физическая ассоциация TLR1 с TLR4 снижает ответ клеток на ЛПС. Предполагается, что TLR1 блокирует TLR4-сигналинг, формируя неактивный гетерокомплекс TLR1 / TLR4 вместо активного сигнального комплекса гомодимера TLR4. TLR1 взаимодействует с TLR4 на обеих сторонах плазматической мембраны, но только взаимодействие рецепторов на внешней стороне клетки блокирует функцию TLR4 [36].

TLR2 / TLR4

Формирование гетеродимера TLR2 / TLR4 было впервые описано в работе Wang Y.C et al (2014) [37] на модели внутримозгового кровоизлияния (ICH), играющего решающую роль во вторичном повреждении мозга. Клинические исследования показали, что как TLR2, так и TLR4 могут участвовать в дополнительном повреждении мозга, вызванном кровоизлиянием у пациентов с хронической ишемической болезнью головного мозга. Гемоглобин, высвободившийся при кровоизлиянии, индуцирует сборку гетеродимера TLR2 / TLR4, который опосредует последующую внутриклеточную передачу сигнала к синтезу провоспалительных цитокинов. Авторы считают, что вмешательство в сборку этого гетеродимера может стать новой целью для лечения [38].

В исследованиях *in vitro* на клетках HEK293 показано, что для реализации сигналинга матриксная металлопротеиназа 2 (MMP2) связывается как с TLR2, так и с TLR4, тем самым подтверждая, что TLR2 и TLR4 могут образовывать гетеродимер и запускать MyD88-зависимый сигнальный каскад [39].

В работе Good DW et al (2012) было высказано предположение о возможности одновременной, через рецепторы TLR2 и TLR4, активации клеток почек эндотоксином из *Escherichia coli* K12, что приводило к более выраженному нарушению функции почечных канальцев. Авторы показали, что активация ERK и ингибирование поглощения бикарбоната клетками зависят от взаимодействия между TLR4 и TLR2 [40].

Гетеродимеризацию TLR2 / TLR4 могут индуцировать также низкотоксичные атипичные ЛПС. С помощью FRET-анализа на линии клеток мышиных макрофагов J774 показано, что низкотоксичный атипичный по составу ЛПС из оппортунистического патогена *Ochrobactrum intermedium*, содержащий в составе липида А ненасыщенную ацильную цепь, проявляет слабую воспалительную активность в сравнении с активностью ЛПС из *Escherichia coli*, активирует образование гетеродимерного комплекса TLR2 / TLR4/MD-2 [41].

TLR2 / TLR10

Экспрессия TLR10 показана на клетках селезенки, лимфатических узлов, моноцитах и нейтрофилах человека [42]. TLR10 является трансмембранным белком I-го типа с 3-мя доменами. Второй трансмембранный

домен формирует гетеродимер между TLR10 и другими TLRs, в частности между TLRs 2 и 10 [34, 43]. Лиганды, которые взаимодействуют с TLR2, также считаются лигандами для TLR10. К ним относятся в частности, Pam3Cys и FSL-1. Предполагается, что *Borrelia burgdorferi*, внутриклеточный возбудитель болезни Лайма, которая часто приобретает хроническое течение, является источником PAMP для TLR10.

Regan T. с соавторами (2013) [44] полагают, что гетеродимеризация TLR10 с TLR2 ответственна за сильные ответы на другую хроническую инфекцию, вызванную внутриклеточным возбудителем *Listeria monocytogenes*. TLR10 модулирует TLR2-опосредованные ответы через образование гетеродимеров с TLR1 или TLR6 [45]. Гетеродимеризацию TLR2 / TLR10 могут индуцировать также атипичные ЛПС. Исследуя активацию NF-κB клеток HEK-Null, HEK-TLR2, HEK-TLR1, HEK-TLR6, HEK-TLR10, HEK-TLR2 / TLR1, HEK-TLR2 / TLR6, HEK-TLR2 / TLR10 и относительные уровни mRNA *IL-8* и *TNF* в них, индуцированную ЛПС из *Helicobacter pylori*, авторы установили, что активация NF-κB в HEK-TLR2 / TLR10 клетках была выше, чем в клетках, экспрессирующих другие HEK-TLR комбинации [46].

TLR4 / TLR6

При атеросклерозе и болезни Альцгеймера отложение измененных собственных компонентов окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и амилоида-β запускает затяжную стерильную воспалительную реакцию. Болезнь Альцгеймера ассоциируется с TLRs, в частности с TLR2 и TLR4, которые после связывания с фибриллами амилоидных пептидов (Aβ) играют ведущую роль в развитии нейровоспаления [47]. При болезни Альцгеймера активация микроглии через TLR-рецепторы повышает уровень провоспалительных медиаторов, но снижает их способность к клиренсу Aβ [34, 48]. В литературе имеются доказательства формирования гетерокомплекса TLR4 / TLR6, обеспечивающего внутриклеточный воспалительный сигналинг при болезни Альцгеймера. Процесс гетеродимеризации TLR4 / TLR6 происходит с участием сканенджер-рецептора CD36 и образованием функционального комплекса TLR4 / TLR6 / CD36 [49]. TLR6 совместно с его ко-рецепторами активируют адаптер TIRAP, что приводит к индукции MyD88-зависимого сигнального пути активации NF-κB и к продукции воспалительных цитокинов [50]. Ключевую роль в димеризации рецепторов TLR4 и TLR6 играют трансмембранные домены (ТМД) рецепторов. Liraz S.-G. et al (2017) показали, что нейродегенерацию можно ослабить путем специфического вмешательства в димеризацию TLR4 / TLR6 в микроглиях. Это исследование установило ключевую роль димера TLR4 / TLR6 в генерации гибели нейронов, опосредованной воспалением [51].

Действие ЛПС на TLR4, как правило, обладает протективными свойствами по отношению к развитию воспалительного процесса при бронхиальной астме (БА)

путем стимуляции и привлечения Т-хелперов 1-го типа (Th1). Однако чрезмерное поступление ЛПС в организм ингаляционным путем, или путем транслокации из кишечника, вызывает обратный эффект, приводя к дисбалансу Th1 / Th2-иммунного ответа и к ухудшению течения заболевания [52]. По данным метаанализа, наличие полиморфного участка rs4986791 гена *TLR4* связано с повышенным риском развития БА [53-55].

Образуя гомодимеры или гетеродимеры, TLR способны распознавать молекулярные паттерны патогенных бактерий, вирусов и грибов и вызывать прямые и опосредованные иммунологические эффекты [56]. TLR также влияют на поляризацию и развитие Т-клеток, что является ключевым событием в индукции и сохранении астмы и атопии [57, 58]. Функционально значимые варианты TLR1 и TLR6 напрямую участвуют в развитии астмы. Защитные эффекты при атопической астме были выявлены для однонуклеотидных полиморфизмов в TLR1, TLR6 и TLR10, которые способны образовывать гетеродимеры с TLR2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования последних десятилетий подтверждают важную роль Toll-рецепторов в патогенезе различных хронических неинфекционных и инфекционных заболеваний человека, аллергических, аутоиммунных заболеваниях и многих других патологических состояниях. Все чаще обострения хронических неинфекционных заболеваний человека провоцируются вирусами, ассоциациями вирусов, бактерий и грибов, что активирует образование гетеродимеров для формирования адекватной защиты организма от патогенов. Например, TLR2 образует гетеродимеры с TLR1 или TLR6 в зависимости от лиганда, а TLR1-TLR2 гетеродимеризация активирует дендритные клетки, В-клетки, NK-клетки, тучные клетки и кератиноциты, активно влияя на функции врожденного и адаптивного иммунитета. Доступная информация о функционировании системы Toll-рецепторов поможет уточнить дефекты в системе врожденного иммунитета и провести комплексную их оценку, что стало основной целью настоящего обзора.

Как отмечалось выше, гетеротипическая ассоциация TLR запускает синтез эффекторных молекул (про- и противовоспалительные цитокины, хемокины, воспалительные медиаторы). Нарушение регуляции их активности может приводить к развитию неконтролируемого воспаления, что влияет на течение и прогрессирование воспалительных заболеваний. Однако до сих пор многие моменты в реализации TLR-зависимых сигнальных путей и в развитии последующих эффектов гетеродимеров TLR остаются не вполне изученными. Возможно, появление в скором будущем новых данных, позволит получить ответ на роль гетеродимеров TLR и активируемых ими сигнальных путей не только в патогенезе, но и в эффективности лечения. Понимание этих молекулярных механизмов, могло бы способствовать разработке более эффективной стратегии

лечения и улучшению качества жизни пациентов. Особый интерес представляет создание новых таргетных лекарственных препаратов, воздействующих на систему Toll-подобных рецепторов, что является новым направлением в лечении аллергии, аутоиммунной патологии, хронического воспаления. Однако, несмотря на то, что методы лечения, основанные на регуляции активности TLR и их гетеродимеров, имеют огромный потенциал и предполагают многообещающие результаты, требуются дальнейшие исследования, до применения таких препаратов в общеклинической практике.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках Государственного задания 2020-2024 гг., номер темы 0576-2020-0002.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Старовойтова Е.А., Малых Р.Д., Балаганская М.А. и др. Хронические неинфекционные заболевания: эффекты сочетанного влияния факторов риска. Профилактическая медицина. 2019; 22(2): 45-50. [Kobyakova OS, Deev IA, Kulikov E, Starovoytova E, Malykh R, Balaganskaya M, et al. Chronic noncommunicable diseases: combined effects of risk factors. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019; 22(2): 45-50. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20192202145
2. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(4): 32-35. [Prevention of chronic noncommunicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2022; 21(4): 32-35. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
3. Nejatzadeh A, Eftekhari E, Shekari M, Farshidi H, Davoodi S, Shahmoradi M, et al. Cohort profile: Bandar Kong prospective study of chronic non-communicable diseases. *PLoS One*. 2022; 17(5): e0265388. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0265388
4. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. Медицинская иммунология. 2012; 14(1-2): 9-20. [Chereshnev VA, Gusev EY. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Medical immunology*. 2012; 14(1-2): 9-20].
5. Amato M-K, Hennessy C, Shah K, Mayer J. Multi-system Inflammatory Syndrome in an Adult. *J Emerg Med*. 2021; 61(1): e1-e3. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.02.007
6. Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation*. 2018; 41(4): 1115–1127. doi: 10.1007/S10753-018-0739-1

7. Krejsek J. Defensive and damaging inflammation: basic characteristics. *Vnitr Lek.* 2019; 65(2):76-80.
8. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Бизенкова М.Н., ПолUTOва Н.В. Воспаление – как типовой патологический процесс, лежащий в основе развития различных нозологических форм патологии. Научное обозрение. Реферативный журнал. 2018; 1: 124-128. [Chesnokova NP, Morrison VV, Bizenkova MN, Polutova NV. Inflammation as a typical pathological process underlying the development of various nosological forms of pathology. *Scientific review. Abstract journal.* 2018; 1: 124-128. (In Russ.)]. URL: <https://abstract.science-review.ru/ru/article/view?id=1877>
9. Zielen S, Trischler J, Schubert R. Lipopolysaccharide challenge: immunological effects and safety in humans. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015; 11(3): 409-418. doi: 10.1586/1744666X.2015.1012158
10. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997; 388(6640): 394-397. doi: 10.1038/41131
11. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, et al. The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. *J Physiol.* 2005; 563(3): 945-955. doi: 10.1113/jphysiol.2004.081224
12. Lundin A, Bok CM, Aronsson L, Bjorkholm B, Gustafsson JA, Pott S, et al. Gut flora, toll-like receptors and nuclear receptors: a tripartite communication that tunes innate immunity in large intestine. *Cell Microbiol.* 2008; 10(5): 1093-103. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.01108.x
13. Gay NJ, Gangloff M. Structure and Function of Toll Receptors and Their Ligands. *Ann. Review Biochem.* 2007; 76(1): 141-145. doi: 10.1146/annurev.biochem.76.060305.151318
14. Li Yu, Wang LT, Chen SW. Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance. *J. Cell. Mol. Med.* 2010; 14(11): 2592-2603. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01127.x
15. Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 388: 621-625. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.08.062
16. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 335-376. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141126
17. Roach JC, Glusman G, Rowen L, Kaur A, Purcell MK, Smith KD, et al. The evolution of vertebrate Toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(27): 9577-9582. doi: 10.1073/pnas.0502272102
18. Veltkamp M, van Moorsel CH, Rijkers GT, Ruven HJ, Grutters JC. Genetic variation in the Toll-like receptor gene cluster (TLR10-TLR1-TLR6) influences disease course in sarcoidosis. *Tissue Antigens.* 2012; 79: 25-32. doi: 10.1002/ijc.23826
19. Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Adv Immunol.* 2001; 78: 1-56. Doi: 10.1016/s0065-2776(01)78001-7
20. Lin S-C, Lo Yu-C, Wu H. Helical assembly in the MyD88- IRAK4-IRAK2 complex in TLR/IL-1R signaling. *Nature.* 2010; 465(7300): 885-890. doi: 10.1038/nature09121
21. Manavalan B, Basith S, Choi S. Similar Structure but Different Roles – an Updated Perspective on TLR Structures. *Front. Physiol.* 2011; 2: 1-13. doi: 10.3389/fphys.2011.00041
22. Oliveira-Nascimento L, Massari P, Wetzler LM. The Role of TLR2 in Infection and Immunity. *Front. Immunol.* 2012; 18: 79. doi: 10.3389/fimmu.2012.00079
23. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol.* 2014; 5: 461. doi: 10.3389/fimmu.2014.00461
24. Gay NJ, Symmons MF, Gangloff M, Bryant CE. Assembly and localization of Toll-like receptor signaling complexes. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14: 546-558. doi: 10.1038/nri3713
25. Flo TH, Halaas O, Torp S, Ryan L, Lien E, Dybdahl B, et al. Differential expression of Toll-like Receptor 2 in human cells. *J. Leukoc. Biol.* 2001; 69(3): 474-481. doi: 10.1189/jlb.69.3.474
26. Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, et al. TLR6: a novel member of an expanding Toll-like receptor family. *Gene.* 1999; 231: 59-65. doi: 10.1016/S0378-1119(99)00098-0
27. Long EM, Millen B, Kubes P, Robbins SM. Lipoteichoic Acid Induces Unique Inflammatory Responses When Compared to Other Toll-like Receptor 2 Ligands. *PLoS ONE.* 2009; 4: e5601. doi: 10.1371/journal.pone.0005601
28. Farhat K, Riekenberg S, Heine H, et al. Heterodimerization of TLR2 with TLR1 or TLR6 expands the ligand spectrum but does not lead to differential signaling. *J. Leukocyte Biol.* 2008; 83(3): 692-701. doi: 10.1189/jlb.0807586
29. Matsushima BN, Takatsuka S, Miyashita H, Kretsinger RH. Leucine rich repeat proteins: 8sequences, mutations, structures and diseases. *Protein and Peptide Letters.* 2019; 26(2): 108-131. doi: 10.2174/0929866526666181208170027
30. Manukyan M, Triantafilou K, Triantafilou M, Mackie A, Nilsen N, et al. Binding of Lipopeptide to CD14 Induces Physical Proximity of CD14, TLR2 and TLR1. *Eur. J. Immunol.* 2005; 35: 911-921. doi: 10.1002/eji.200425336
31. Chávez-Sánchez L, Garza-Reyes MG, Espinosa-Luna JE, Chávez-Rueda K, Legorreta-Haquet MV, Blanco-Favela F. The Role of TLR2, TLR4 and CD36 in Macrophage Activation and Foam Cell Formation in Response to OxLDL in Humans. *Hum. Immunol.* 2014; 75: 322-329. doi: 10.1016/j.humimm.2014.01.012
32. Hoebe K, Georgel P, Rutschmann S, Du X, Mudd S, Crozat K, et al. CD36 is a sensor of diacylglycerides. *Nature.* 2005; 433: 523-527. doi: 10.1038/nature03253
33. Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, Hajjar AM, Smith KD, et al. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between Toll-like receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000; 97: 13766-13771. doi: 10.1073/pnas.250476497
34. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011; 34: 637-50. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.006

35. Reuven EM, Fink A, Shai Y. Regulation of innate immune responses by transmembrane interactions: lessons from the TLR family. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1838: 1586–1593. doi: 10.1016/j.bbammem.2014.01.020
36. Visintin A, Mazzoni A, Spitzer JH, Wyllie DH, Dower SK, Segal DM. Regulation of Toll like receptors in human monocytes and dendritic cells. *J. Immunol.* 2001; 166: 249–255. doi: 10.4049/jimmunol.166.1.249
37. Spitzer JH, Visintin A, Mazzoni A, Kennedy MN, Segal DM. Toll-like receptor 1 inhibits Toll-like receptor 4 signaling in endothelial cells. *Eur. J. Immunol.* 2002; 32: 1182–1187. doi: 10.1002/1521-4141(200204)32:4<1182::AID-IMMU1182>3.0.CO;2-9
38. Wang YC, Zhou Y, Fang H, Lin S, Wang PF, Xiong RP, et al. Toll-like Receptor 2/4 .Heterodimers Mediates Inflammatory Injury In Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol.* 2014; 75: 876–889. doi: doi.org/10.1002/ana.24159
39. Muniz-Bongers LR, McClain CB, Saxena M, Bongers G, Merad M, Bhardwaj N. MMP2 and TLRs Modulate Immune Responses in the Tumor Microenvironment. *JCI Insight.* 2021; 6: e144913. doi: 10.1172/jci.insight.144913
40. Good DW, George T, Watts BA. Toll-Like Receptor 2 is required for LPS Induced Toll-like Receptor 4 Signaling and Inhibition of Ion Transport in Renal Thick Ascending Limb. *J Biol Chem.* 2012; 287(24): 20208–20. doi: 10.1074/jbc.M111.33625536
41. Francisco S, Billod J-M, Merino J, Punzón C, Gallego A, Arranz A, et al. Induction of TLR4/TLR2 Interaction and Heterodimer Formation by Low Endotoxic Atypical LPS. *Front. Immunol.* 2021; 12: 748303. doi: 10.3389/fimmu.2021.748303
42. Chuang TH, Ulevitch RJ. Identification of hTLR10: a novel human Toll-like receptor preferentially expressed in immune cells. *Biochim Biophys Acta.* 2001; 1518(1-2): 157–161. doi: 10.1016/S0167-4781(00)00289-X
43. Godfroy JI, Roostan M, Moroz YS, Korendovych IV, Yin H. Isolated Toll-like receptor transmembrane domains are capable of oligomerization. *PLoS One.* 2012; 7: e48875. doi: 10.1371/journal.pone.0048875
44. Regan T, Ken Nall K, Ruaidhri Carmody R, et al. Identification of TLR10 as a key mediator of the inflammatory response to *Listeria monocytogenes* in intestinal epithelial cells and macrophages. *J Immunol.* 2013; 191: 6084–6092. doi: 10.4049/jimmunol.1203245
45. Oosting M, Cheng S-C, Bolscher MJ, et al. Human TLR10 is an anti-inflammatory pattern-recognition receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(42): E4478–E4484. doi: 10.1073/pnas.1410293111
46. Nagashima H, Iwatani S, Cruz M, et al. Toll-like Receptor 10 in *Helicobacter pylori* Infection. *J. Infect. Diseases.* 2015; 212: 1666–76. doi: 10.1093/infdis/jiv270
47. Landreth GE, Reed-Geaghan EG. Toll-like receptors in Alzheimer's disease. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2009; 336: 137–153. doi: 10.1007/978-3-642-00549-7_8
48. Kim C, Ho D-H, Suk J-E, et al. Neuron-Released Oligomeric α -Synuclein Is an Endogenous Agonist of TLR2 for Paracrine Activation of Microglia. *Nat. Commun.* 2013; 4: 1562. doi: 10.1038/ncomms2534
49. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, van Gils JM, Deng JSh, Halle A, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat. Immunol.* 2010; 11: 155–161. doi: doi.org/10.1038/ni.1836
50. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology.* 2010; 11: 373–384. doi: doi.org/10.1038/ni.1863
51. Shmuel-Galia L, Klug Y, Porat Z, Charni M, Zarmi B, Shai Y. Intramembrane attenuation of the TLR4-TLR6 dimer impairs receptor assembly and reduces microgliamediate. Intramembrane attenuation of the TLR4-TLR6 dimer impairs receptor assembly and reduces microglia-mediated neurodegeneration. *J. Biol. Chem.* 2017; 292(32): 13415–13427. doi: 10.1074/jbc.M117.784983
52. Simpson A, Martinez FD. The role of lipopolysaccharide in the development of atopy in humans. *Clin. Exp. Allergy.* 2010; 40(2): 209–23. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03391.x
53. Zhao JL, Shang HH, Cao XP, Huang YaL, Fang XYu, Zhang ShD, et al. Association of polymorphisms in TLR2 and TLR4 with asthma risk: an update meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(35): 7909. doi: 10.1097/MD.00000000000007909
54. Li ShJ, Xie XM, Song Ya, Jiang HX, Wu XJ, Su XF, et al. Association of TLR4 (896A/G and 1196C/T) gene polymorphisms with asthma risk: a metaanalysis. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 3591–9. doi: 10.12659/msm.895380
55. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Association of single nucleotide polymorphisms in toll-like receptor genes with asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2015; 7(2): 130–40. doi: 10.4168/aaair.2015.7.2.130
56. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol.* 2001; 2: 675–80. doi: 10.1038/90609
57. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997; 388: 394–7. doi: 10.1038/41131
58. Cohn L, Tepper JS, Bottomly K. IL-4-independent induction of airway hyperresponsiveness by Th2, but not Th1, cells. *J Immunol.* 1998; 161: 3813–6.

Сведения об авторах

Прохоренко Изабелла Рувимовна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Больница Пущинского научного центра РАН»; e-mail: isabella03@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0787-7679>

Косякова Нинель Ивановна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по науке, заведующая отделением аллергологии и иммунологии ФГБУЗ «Больница Пущинского научного центра РАН»; e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6541-9887>

Грачёв Сергей Витальевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры Патологической физиологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; e-mail: grachevscience@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4280-3920>

Information about the authors

Isabella R. Prokhorenko – Dr. Sc. (Bio.), Hospital of Pushchino Scientific Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: isabella03@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0787-7679>

Ninel I. Kosyakova – Dr. Sc. (Med), Hospital of Pushchino Scientific Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6541-9887>

Sergey V. Grachev – Dr. Sc. (Med), Member of the Russian Academy of Sciences, e-mail: grachevscience@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4280-3920>

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТГц-ИЗЛУЧЕНИЯ

**Бутикова Е.А.^{1,2},
Разумов И.А.^{1,3},
Повещенко О.В.²,
Каныгин В.В.¹**

¹ Новосибирский Государственный Университет (630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2, Россия)

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН (630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2, Россия)

³ Институт цитологии и генетики СО РАН (630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бутикова Екатерина Алексеевна,
e-mail: katabutikova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. Терагерцовое излучение (ТГцИ) занимает диапазон 0.1–10 ТГц и долгое время было малоизученным из-за сложности создания источников и детекторов. Недавние достижения в полупроводниках и нанотехнологиях способствовали развитию ТГц-технологий в связи, медицине и безопасности, но возникают вопросы о возможном воздействии на здоровье и окружающую среду.

Цель. Обобщить текущее состояние исследований в области клеточных эффектов, возникающих при воздействии ТГцИ. Особое внимание уделено применению омиксных технологий, в частности метаболомики, протеомики, транскриптомики для изучения воздействия ТГцИ на живые системы. Обзор также направлен на анализ ключевых паттернов биологических эффектов, вызванных ТГцИ, и оценку перспектив дальнейших исследований и применения ТГцИ в биомедицинских и биотехнологических контекстах, а также особенности организации экспериментов по изучению влияния ТГцИ. Для написания обзора был произведен поиск научных публикаций с использованием источников PubMed, Google Scholar, Scopus, IEEE Xplore за период с 2000 по 2024 годы.

Обсуждение. Исследования ТГцИ показывают нетепловые эффекты на клетки, включая генотоксичность и изменение экспрессии генов, но результаты разнятся. Большинство данных получено *in vitro* на разных клеточных линиях, где эффекты зависят от параметров излучения. Для эпителиальных клеток и фибробластов цитотоксичность мала до 1 ТГц, но возможны генотоксические эффекты. ТГцИ может снижать метилирование ДНК опухолевых клеток, что перспективно для диагностики. Омиксные технологии помогают изучать молекулярные механизмы воздействия, но требуется стандартизация методов для точного разграничения тепловых и нетепловых эффектов.

Заключение. Обзор подчеркивает актуальность исследований ТГцИ и его влияние на живые системы, но существующие данные ограничены и разрознены. Для понимания механизмов нетеплового воздействия необходимы более детализированные экспериментальные исследования, включая метаболомные подходы для анализа биохимических реакций на ТГц-излучение.

Ключевые слова: ТГц-излучение, клеточная биология, терагерцовое излучение, омиксные технологии, ТГцИ, ТГц

Статья поступила: 22.06.2024
Статья принята: 17.03.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Бутикова Е.А., Разумов И.А., Повещенко О.В., Каныгин В.В. Современное состояние и проблемы изучения биологических эффектов ТГц-излучения. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 33–47. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.4

THE CURRENT STATE AND PROBLEMS OF STUDYING THE BIOLOGICAL EFFECTS OF THz IRRADIATION

**Butikova E.A.^{1,2},
Razumov I.A.^{1,3},
Poveshchenko O.V.²,
Kanygin V.V.¹**

¹ Novosibirsk State University
(Pirogova str., 2, Novosibirsk 630090, Russian Federation)

² Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology - Branch of IC&G SB RAS, (Timakova Str., 2, Novosibirsk 630060, Russian Federation)

³ Institute of Cytology and Genetics SB RAS
(Acad. Lavrentiev Ave., 10, Novosibirsk 630090, Russian Federation)

Corresponding author:
Ekaterina A. Butikova,
e-mail: katabutikova@gmail.com

RESUME

Background. Terahertz radiation (THz), which occupies the frequency range from 0.1 to 10 THz, has been a topic of limited research for a long time due to the difficulty in creating sources and detecting it. Recent advancements in semiconductor and nanotechnology, however, have led to the development of THz technologies in areas such as communications, medicine, and safety. Nevertheless, there are concerns about the potential health and environmental effects of these technologies.

The aim. Summarize the current state of research in the field of cellular effects arising from exposure to THz. Special attention is paid to the use of omics technologies, in particular metabolomics, proteomics, transcriptomics to study the effects of THz on living systems. The review also aims to analyze key patterns of biological effects caused by THz and assess the prospects for further research and application of THz in biomedical and biotechnological direction and also features of the experiment organization by research influence of THz. To write the review, a search for scientific publications was carried out using PubMed, Google Scholar, Scopus, IEEE Xplore sources for the period from 2000 to 2024.

Discussion. THz studies have shown non-thermal effects on cells, including genotoxicity and changes in gene expression. However, the results vary depending on the study conditions and cell types used. Most of the research has been conducted in vitro on various cell lines, and the effects depend on radiation parameters such as wavelength and intensity. For epithelial cells and fibroblasts, the cytotoxicity is generally low at 1 THz, although genotoxic effects cannot be ruled out. THz has also been shown to reduce DNA methylation in tumor cells, which could be useful for diagnosis. Omics technologies are helping to study the molecular mechanisms underlying these effects, but standardizing methods is crucial to accurately differentiate between thermal and non-thermal mechanisms.

Conclusion. The review emphasizes the importance of THz research and its impact on living systems. However, the available data is limited and dispersed. To comprehend the mechanisms of non-thermal effects, further detailed experimental investigations are required, including metabolomics approaches for analyzing biochemical responses to THz radiation.

Key words: THz irradiation, cell biology, THz, omics technologies

Received: 22.06.2024
Accepted: 17.03.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Butikova E.A., Razumov I.A., Poveshchenko O.V., Kanygin V.V. The current state and problems of studying the biological effects of THz irradiation. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 33-47. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.4

ВВЕДЕНИЕ

Терагерцовое излучение (субмиллиметровое излучение, Т-лучи, Т-волны, ТГцИ) находится между микроволновой и инфракрасной областями электромагнитного спектра, диапазон которого определяется от частот 100 ГГц до 10 ТГц (соответственно длины волн 3 мм–30 мкм) [1].

В связи с этим исследования данного диапазона начались лишь в 60-е года двадцатого века с предположения о том, что электромагнитное излучение данного диапазона способно оказывать влияние на клеточные структуры и внутриклеточные процессы. Предположение заключалось в том, что биологические системы имеют собственные колебательные моды в частотном диапазоне между 10^{11} – 10^{12} Гц [2]. Т-лучи являются частью электромагнитного излучения и могут быть испущены любым веществом, имеющим ненулевую температуру по шкале Кельвина [3]. Помимо этого, в середине прошлого века было открыто реликтовое излучение (космическое широкополосное фоновое тепловое излучение, обладающее очень низкой интенсивностью). Реликтовое излучение равномерно заполняет вселенную и его происхождение объясняется в рамках теории Большого взрыва. Оно преимущественно распространяется в частотном диапазоне терагерцового излучения и достигает плотности максимума потока при частоте около 0.16 ТГц. Кроме того, ТГцИ испускается Солнцем и некоторыми другими астрономическими объектами [4].

ТГцИ практически полностью поглощается атмосферой, что предполагает отсутствие контакта живых систем с ним и выработанных в процессе эволюции защитных механизмов, поэтому изучение воздействия ТГц-излучения на биологические системы является важным вопросом для безопасной разработки и использования большого числа его практических приложений.

Научные исследования и технологические инновации, за последние несколько лет позволили разработать как новые источники, так и их приёмники, что позволило использовать эту область спектра в таких областях, как ТГц-визуализация [5], системы гражданской безопасности [6], фармацевтика [7] и передача данных нового поколения связи 6G [8].

Первым масштабным проектом, направленным на изучение биологических эффектов ТГцИ, был проект «THz-BRIDGE» (*Tera-Hertz radiation in Biological Research, Investigation on Diagnostics and study of potential Genotoxic Effects*), закончившийся в 2004 году. Результатом данного проекта стало заключение, что ТГц-излучение условно безопасно для человека [9]. В 2015 году было опубликовано заключение о потенциальных последствиях электромагнитного излучения на здоровье человека научным комитетом по возникающим и вновь выявленным рискам для здоровья (*Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR)*). В данном документе сообщали о росте использования ТГц-излучения в различных сферах жизни человека, а также рекомендовали

сделать акцент влияния ТГцИ на клетки кожи и роговицы, так как они являются барьерными тканями и поглощают данный вид излучения [10].

В данном обзоре описываются результаты, которые иллюстрируют эффекты воздействия ТГцИ на клетки с акцентом на выявление эффектов непосредственно ТГц-излучения, а не его теплового воздействия за счет его высокого поглощения водой. В частности, генотоксический эффект, а также влияние ТГцИ на клеточную пролиферацию. Несмотря на то, что большинство представленных результатов не показали существенного изменения в клетках из-за ТГцИ, в некоторых исследованиях [11–13] были обнаружены доказательства генотоксических эффектов и воздействия на клеточные мембраны. Таким образом для лучшего понимания биоэффектов терагерцового излучения необходимо разрабатывать и совершенствовать методологию постановки эксперимента и проводить дальнейшие молекулярно-биологические исследования. Поиск научных публикаций был проведен с использованием источников *PubMed*, *Google Scholar*, *Scopus*, *IEEE Xplore* за период с 2000 по 2024 годы. Широкий временной диапазон выбран в связи с прерывистым характером исследований ТГцИ, а также значительным вкладом крупных научных проектов, сосредоточенных на изучении его биологических эффектов. Для поиска использовались ключевые слова: «терагерцовое излучение», «ТГц», «клеточные эффекты ТГц», «ТГц-спектроскопия». Отобранные работы освещают воздействие ТГцИ на барьерные ткани и опухолевые клетки, а также использование омиксных технологий в исследованиях ТГцИ.

ТИПЫ ИСТОЧНИКОВ, ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРИМЕНЕНИЕ

Терагерцовое излучение обладает рядом уникальных преимуществ в сравнении с другими электромагнитными диапазонами, такими как рентгеновское, инфракрасное или микроволновое излучение. В ТГц-диапазоне доминирует молекулярный резонанс, поэтому это единственная область в электромагнитном спектре, которая помогает идентифицировать молекулярные колебания и вращения.

Для изучения воздействия ТГцИ на биологические объекты необходимо учитывать параметры источника и облучения. Основными параметрами, которые должны учитываться при воздействии ТГцИ на биологическую ткань – это продолжительность воздействия, интенсивность, пространственное распределение энергии, размер пятна, средняя мощность и спектральная характеристика излучения.

Источники ТГц-излучения можно условно разделить на три основные категории.

Представителями первой категории являются мощные CO₂-лазеры для накачки, возбуждающие колебательные уровни молекул газов, таких как метанол. Метанол имеет переходы в ТГц-диапазоне, и для их генерации часто используется нелинейное

преобразование частоты или разностная частотная генерация, основанная на работе CO₂-лазеров в инфракрасном диапазоне. Данные установки работают в дальнем инфракрасном диапазоне и обладают рядом достоинств, как генерация когерентного и монохроматического излучения в диапазоне от 10 ТГц и средней мощностью около 100 мВт. Источники данного типа были использованы в работах [14–16].

Во вторую категорию источников входят электронные устройства, генерирующие непрерывное излучение средней мощности в частотном диапазоне менее 1 ТГц. Данные системы имеют довольно сложное строение и обладают рядом преимуществ, такие как компактность и надежность. На них также был проведен ряд работ [17–19].

Третья категория объединяет источники ТГцИ на основе ускорения электронов, такие как лазеры на свободных электронах (ЛСЭ). Эти устройства используют механизм замедления электронов в электромагнитном поле [20]. Лазеры на свободных электронах обладают возможностью работы, как в непрерывном, так и в импульсном режимах, и способны перестраиваться в широком частотном диапазоне, однако их высокая стоимость является значительным недостатком. Экспериментальные исследования воздействия ТГцИ на биологические системы, как *E. Coli* [21–23], *Geobacillus icigianus* [24], эмбриональные стволовые клетки человека [25] активно ведутся в Институте ядерной физики им Г.И. Будкера СО РАН в Новосибирске. Воздействию терагерцового излучения могут подвергаться сотрудники лабораторий, космонавты, а также широкие слои населения, особенно в связи с развитием новых стандартов связи 6G.

Кроме того, на данный момент проведено множество исследований, использующих уникальные характеристики ТГц-излучения для разработки ТГц-биомедицинских технологий. ТГц-спектроскопия во временной области (THz-TDS) является оптическим, не инвазивным и не требующим меток и реагентов, методом, который может быть использован для обнаружения и идентификации живых клеток [26]. Различные биомолекулы могут быть успешно идентифицированы и описаны на основе их уникальных спектроскопических характеристик, полученных с помощью спектрального анализа. ТГц-спектроскопия обладает явными преимуществами по сравнению с другими методами. ТГц-спектры могут выявлять трехмерную молекулярную организацию молекул и их характерное низкочастотное поглощение [27].

ТГц-спектроскопия при частоте 1.65 ТГц может быть использована для снижения степени аномального метилирования, которое обнаруживается в раковых клетках [28, 29]. ТГц-излучение диссоциирует связи метил-ДНК, что приводит к снижению степени метилирования [30]. При терагерцовом деметилировании метильные группы удаляются из молекул ДНК с использованием резонансной энергии, связанной с мощным ТГц-излучением [29].

Также с помощью систем THz-TDS возможна детекция *in vitro* аминокислот, углеводов и других

метаболитов, которые можно определять и дифференцировать с высокой скоростью и микромолярной чувствительностью [31]. В работе [32] наблюдалось изменение спектров аминокислот в терагерцовом и субтерагерцовом диапазонах частот. Например, в работе [33] был разработан метод визуализации, который может быть использован для обнаружения количества определённого вещества в лекарственной форме.

Одним из свойств ТГц-излучения является то, что оно поглощается полярными молекулами, такими как молекулы воды. Это делает ТГц-волны чувствительными к содержанию и состоянию воды в изучаемом объекте, но именно это свойство ограничивает глубину проникновения ТГцИ в биологическую ткань сотнями или даже десятками микрон, в зависимости от частоты излучения и типа ткани. По сравнению с длиной волны инфракрасного или видимого излучения длина волны терагерцового излучения значительно больше, следовательно, ТГц-излучение меньше рассеивается в биологической ткани.

ТГц-технологии применяются в разработке медицинских устройств, в частности, используются для диагностики заболеваний крови *in vitro*, например, в поиске маркеров глиобластомы [34]. Помимо этого, ТГцИ может быть использовано в качестве технологии для клинического применения и помогать при диагностике сахарного диабета. Был представлен метод тестирования образцов плазмы крови пациентов с сахарным диабетом, в диапазоне частот 0.2–1.4 ТГц [35].

Наиболее распространенным биомедицинским применением ТГц-технологии, использующим свойства данного излучения, является выявление отличий тканей по содержанию воды, что успешно может применяться в тканесохраняющей хирургии [36]. В нескольких других работах были разработаны субтерагерцовые и терагерцовые биосенсоры для определения концентраций глюкозы, альбумина и анализа клеточных компонентов крови в биологических жидкостях организма (моче и плазме крови) для диагностики таких заболеваний, как рак предстательной железы, рак щитовидной железы и рак кожи [37–39]. С помощью ТГцИ в [40] были оценены иссеченные ткани молочной железы для оценки стадии рака молочной железы (РМЖ) и в сравнении с гистопатологическими данными удалось классифицировать РМЖ с точностью до 92 %, а также были разработаны ТГц-зонды для интраоперационной оценки и проходят клинические исследования [41]. THz-TDS также была проведена на тканях толстой кишки человека. Данный метод демонстрировал 82 % чувствительности и 77 % специфичности при отличии здоровой ткани от опухолевой, и 89 % чувствительности и 71 % специфичности при отличии диспластической ткани от здоровой.

В настоящее время ТГц-визуализация успешно применяется в диагностике меланомы и рака полости рта. Благодаря высокой способности терагерцового излучения к поглощению воды, этот метод демонстрирует эффективность и быстроту, становясь перспективным инструментом для диагностики данных заболеваний.

С помощью ТГц-визуализации, можно обнаружить *in vivo* развивающуюся базалиому, скрытую верхними слоями эпидермиса. Данная технология была апробирована в клиническом исследовании пациентов с базальноклеточной карциномой [42]. Показано, что применение ТГц в установке терагерцового пульсирующего сигнала (TPI) может быть использована для определения структуры зубов вместо рентгенографии. Это имеет преимущества в разрешающей способности и снижению лучевой нагрузки на пациента [43].

Ведется разработка терагерцовых эндоскопов (бронхоскоп, отоскоп, лапароскоп). Была представлена конструкция системы ТГц-визуализации в виде одноканального источника непрерывной волны, и была протестирована возможность его использования при эндоскопии тканей толстой кишки [44]. Например, был разработан терагерцовый отоскоп, который диагностирует средний отит и потенциально может иметь клиническое применение [45].

Таким образом, главные преимущества ТГц включают:

1. ТГц – это неионизирующее излучение. Оно испускает фотоны с низкой энергией, которые не вызывают повреждения от ионизации. Это излучение идеально подходит для медицинской визуализации, поскольку позволяет проводить диагностику *in vivo* в режиме реального времени без ионизации тканей;
2. Длины волн ТГц (30–1000 мкм) намного длиннее длин волн видимого (0.38–0.75 мкм) и ближнего и среднего инфракрасного света (0.75–3 мкм), что приводит к минимальным потерям при рассеивании в биологических тканях;
3. Методы ближнепольной спектроскопии, основанные на пространственно-временной динамике ТГц-излучения, обеспечивают пространственное разрешение в несколько микрометров и временное разрешение от субпикосекунд до пикосекунды. Эта особенность ТГц-спектроскопии позволяет с беспрецедентной чувствительностью изучать коллективные моды колебаний биомолекул в растворе с временным разрешением;
4. Конформационные колебания биомолекул лежат в терагерцовой области, следовательно, спектральные сигнатуры ТГц-частоты используются для идентификации биомолекул путем измерения их характерных движений;
5. Терагерцовый диапазон частот может быть использован для выявления материала, который непрозрачен в видимом и ближнем инфракрасном диапазоне, но прозрачен в терагерцовой области. Благодаря этому свойству ТГц-излучения, опасное вещество можно легко обнаружить без вскрытия упаковки;
6. Сильное поглощение в ТГц-диапазоне наблюдается в полярных молекулах, таких как вода. Это позволяет отличить определенные виды опухолей как аденокарциномы от нормальных благодаря различному содержанию в них воды. Кроме того,

терагерцовое излучение позволяет быстро и легко определять уровни гидратации микроорганизмов, используя характерные полосы поглощения [46].

Независимо от того факта, что население не подвергается интенсивному воздействию ТГц-излучения, необходима разумная оценка потенциальной опасности и последствий для здоровья в результате профессионального использования и воздействия на население в целом.

ТЕПЛОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ТГц-ИЗЛУЧЕНИЯ И МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТГц С БИОЛОГИЧЕСКИМИ ТКАНЯМИ

Молекулы воды образуют водородные связи со своими соседями, образуя водную сеть с предполагаемой тетраэдрической структурой. Очевидно, что как высокая плотность центров водородных связей, так и равное количество доноров и акцепторов протонов делают воду уникальной среди всех жидкостей [47]. Особое значение имеет взаимодействие молекул воды с растворенными в ней биологическими молекулами. В настоящее время воду можно разделить на свободную воду и связанную воду, таким образом, в растворе значительная часть молекул воды находится в виде гидратационной оболочки [48, 49]. THz-TDS охватывает спектральный диапазон отклика водородных связей воды [50], хотя сильное поглощение затрудняет его измерение. Все известные процессы в полярных растворах с частотой ниже десятков ТГц имеют широкополосные отклики, поэтому важно комбинировать несколько экспериментальных методов, каждый из которых для своего собственного спектрального диапазона, чтобы получать спектры во многих диапазонах. Специфической особенностью ТГц-спектроскопии растворов является очень сильное поглощение и диспергирование самим растворителем (полярной жидкостью).

Стоит заметить, что ТГц-диапазон примыкает к высокочастотной части ИК-диапазона. Это позволяет использовать теорию эффективной среды для описания взаимодействия ТГц с тканями. С другой стороны, многочисленные структурные компоненты ткани сравнимые с длинами волн ТГц-диапазона становятся источником рассеяния Ми. Это создает сложную проблему подходящих моделей ТГц-волн взаимодействия с биологической тканью [46].

В общем случае необходимо использовать приближение эффективной среды для всего спектра. В более упрощенном случае следует учитывать объемные доли трех компонентов раствора с различными спектральными характеристиками:

1. Молекулы растворенного вещества, не подверженные интенсивным процессам релаксации, которые обычно сопровождаются значительным увеличением диэлектрической проницаемости на низких частотах;
2. Связанная вода, формирующая гидратную оболочку вокруг каждой молекулы растворенного вещества;

3. Оставшаяся свободная вода, сохраняющая исходные свойства – её вклад в терагерцовый спектр раствора остается доминирующим даже при высокой концентрации растворенного вещества [51].

Безусловно, вследствие того, что ТГцИ может взаимодействовать с биологической тканью несколькими физическими способами встает вопрос о его высоком поглощении водой. Данная особенность ставит остро вопрос возникновения теплового эффекта ТГц-излучения.

Например, в работе [14] было показано, что при воздействии ТГцИ в определенных режимах повышение температуры клеток достигало 3°C, при этом сохранялась их жизнеспособность на уровне выше 90 %. Уровни экспрессии белков теплового шока были сопоставимы с контрольной группой клеток, инкубированной при 40°C. Анализ экспрессии мРНК не выявил изменений в экспрессии генов, ассоциированных с тепловым шоком, в экспериментальных группах [43]. Согласно результатам работы [12], не наблюдалось статистически значимых изменений при оценке генотоксичности, морфологии клеток и экспрессии белков теплового шока. ТГцИ не вызывало стрессовых реакций, таких как изменение экспрессии HSP70, хотя клетки демонстрировали высокую чувствительность к ультрафиолетовому излучению и тепловому шоку [17]. В эпителиальных клетках роговицы человека (*HCE-T*) также не было выявлено изменений в экспрессии белков теплового шока (*HSP 27*, *HSP 70*, *HSP 90a*) [52]. Проведенные исследования показали, что появление очагов фосфорилирования гистона $\gamma\text{H}_2\text{AX}$ не связано с тепловым воздействием терагерцового излучения [53].

Таким образом, тепловые эффекты ТГцИ возникают из-за поглощения энергии ТГцИ молекулами воды, что может вызывать нагрев, особенно в тканях, содержащих большое её количество. Нетепловые же эффекты связаны с изменением клеточных функций и структур, а именно ТГц может влиять на клеточную мембрану и процессы, происходящие в ДНК. Несмотря на высокий коэффициент поглощения ТГц излучения водой, в ряде данных работ было показано, что при заранее заданных параметрах ТГц не индуцируется тепловой шок. В представленных ранее работах был проведен температурный контроль и это, отчасти, объясняет отсутствие активации теплового шока. В работах по ТГц излучению критически важно соблюдать оптимальную температуру для исследуемого объекта, чтобы четко и достоверно дифференцировать эффекты терагерцового излучения от тепловых эффектов, а также сохранять оптимальные условия для модельного объекта облучения.

Разграничение тепловых и нетепловых эффектов является одной из наиболее сложных задач в исследовании ТГц-излучения. Природа терагерцового диапазона связана с низкоэнергетическими квантами, которые могут вызывать колебания молекул без явного повышения температуры (нетепловые эффекты). Эти квантовые колебания способны напрямую воздействовать на внутримолекулярные связи и структуры, особенно

в крупных биомолекулах, таких как ДНК и белки, влияя на их конформационные состояния. Тем не менее, даже низкие интенсивности ТГц-излучения могут частично преобразовываться в тепло за счёт микроскопических резонансов и трения внутри клеточных структур. Для отделения этих эффектов мы используем методики с четким контролем температуры и оптимизацией параметров мощности.

ОСОБЕННОСТИ ПОСТАНОВКИ ЭКСПЕРИМЕНТА ПРИ ИЗУЧЕНИИ ТГЦИ НА КЛЕТКИ

Для изучения биологических эффектов воздействия ТГц-излучения на живые системы необходимо правильно спланировать эксперимент и интерпретировать результаты эксперимента.

Отмечается критика постановки экспериментов при изучении ТГц-излучения в ряде работ. Установлено, что в работах по данной тематике допущены ошибки в постановке эксперимента, такие как отсутствие контроля температуры [15] и положительного контроля [52, 54]. Остается актуальной проблемой наличия отрицательного контроля, так как установки для облучения и используемые линии клеток сильно разнятся в экспериментах. Также в некоторых работах при пересчете средней плотности мощности данные расчета и данные, заявленные авторами, не совпадают, что вызывает сомнения в достоверности результатов.

При проведении эксперимента необходимо:

1. Управлять и контролировать параметры ТГц-излучения;
2. Управлять и контролировать температуру исследуемых образцов;
3. Учитывать, что глубина проникновения ТГц-излучения в биологических жидкостях составляет не более сотни микрон и зависит от длины волны;
4. Лабораторная посуда для экспериментов с ТГц-излучением должна быть прозрачной в ТГц-диапазоне. Например, для облучения клеток используются чашки Петри или культуральные матрасы, проверенные в ТГц-диапазоне на проницаемость излучения;
5. Облучение объекта должно осуществляться в естественной для них среде. Например, клетки необходимо облучать в питательной среде с максимальным приближением условий содержания клеток к нормальным.

Для правильной интерпретации результатов:

1. Необходим положительный контроль для ТГц-облучения. Применение агентов / субстанций для активации каких-либо функций клеток, которое адекватно модулирует воздействие ТГц-излучения на клетки;
2. Необходим отрицательный контроль;
3. Необходимо достаточное количество повторов для воспроизводимого и достоверного эксперимента.

При проведении исследований также важно учитывать отдаленные последствия влияния ТГц-излучения на клетки. В каждом конкретном случае необходимо

проанализировать диапазон проявления эффектов, так как эффекты могут протекать вне времени наблюдения, следовательно, такой параметр, как временные интервалы между началом / концом воздействия ТГц и анализом результатов, в значительной степени варьируется в разных исследованиях. Они могут варьироваться от нескольких минут до нескольких дней или даже месяцев.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТГЦИ В КЛЕТКАХ КОЖИ И РОГОВИЦЫ *IN VITRO*

Биологические эффекты воздействия ТГц на живые системы зависят от параметров облучения и выбора модельного объекта. При действии на многоклеточные организмы ТГц-излучение, ввиду малой длины поглощения, первоначально воздействует на барьерные ткани и органы, такие как эпителий кожи и роговицы. В качестве самых изучаемых, доступных и применимых в таких экспериментах модельных эпителиальных клеток для изучения ТГц-излучения были использованы кератиноциты [15] и фибробласты [14]. Также модельным объектом исследований помимо эпителиальных клеток кожи являются эпителиальные клетки роговицы и клетки пигментного эпителия сетчатки [12]. Были проведены работы по оценке воздействия ТГц-излучения на клеточную линию на подложке и на трехмерный образец искусственной кожи человека, который имитирует структуру ткани кожи человека [55].

ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТГЦИ ЧАСТОТОЙ 0.1 – 1 ТГц

В представленных далее работах отражены эффекты ТГцИ, в основном, на эпителиальные клетки кожи и глаза человека, поскольку именно эти клетки поглощают большую часть ТГцИ за счет высокого содержания воды и являются частью барьерных тканей человека.

Обращаясь к пилотным результатам [17], полученным в рамках проекта *THz-BRIDGE* на первичных кератиноцитах человека, которые были облучены ТГцИ в диапазоне частот 0.1–3 ТГц со временем экспозиции 10–30 минут, была проведена оценка жизнеспособности клеток и способности к дальнейшей дифференцировке. Для оценки жизнеспособности использовался тест восстановления резазурина, который не выявил отличий между группой контроля и экспериментальной группой. Дифференцировка клеток оставалась нормальной в течение всего времени эксперимента. В работе было использовано два типа источников, один из которых испускал импульсы с частотой 80 МГц (длительность импульса 20–30 пс, диапазон 0.2–3 ТГц), а другой источник работал с частотой импульсов 250 кГц (0.1–2.7 ТГц).

Наиболее часто правомерно используемой линией для исследования влияния ТГцИ является

клеточная линия эпителиальных клеток роговицы (*HCE-T*).

В продолжение цикла исследований авторы работы [12] использовали в своих экспериментах 2 клеточные линии: эпителиальные клетки роговицы (*HCE-T*) и пигментного эпителия сетчатки глаза человека (*ARPE-19*). Они были облучены широкополосным ТГцИ с помощью линейного ускорителя *ALICE* (Великобритания) с частотой порядка 0.5 ТГц. Результатом данного исследования стало отсутствие признаков цитотоксичности, изменений в морфологии клеток, а также пролиферации. Нельзя исключить, что клетки, находящиеся для себя в стандартных условиях культивирования способны компенсировать воздействие ТГцИ. В работе [52] была исследована частота 0.12 ТГц с мощностью излучения 5 мВт/см² и продолжительностью воздействия 24 часа на клетках *HCE-T*. По данным статистического анализа не было зафиксировано генотоксических эффектов, изменений клеточной морфологии и увеличения экспрессии белков теплового шока. Помимо этого, была проведена оценка морфологии и пролиферации клеток *ARPE-19* после 3- и 6-часового облучения ТГц-излучением со средней плотностью мощности 0.14–0.18 мВт/см². В результате эксперимента экспериментальная и группа контроля не имели различий.

В похожем эксперименте были исследованы кератиноциты человека (клеточная линия *NHK*) и *HCE-T*. Воздействие производилось импульсным ТГцИ с частотой 0.14 ТГц при различной экспозиции от 10 мин. до 24 ч. В качестве положительного контроля проводилось сравнение с эффектами воздействия *UVA* (длина волны от 315 до 400 нм) и *UVB* (от 280 до 315 нм), а также с эффектами индуцированного теплового шока при температуре 43°C. Не было обнаружено существенных изменений в активности клеток (жизнеспособности и пролиферации) и дифференцировке в случаях однократного воздействия ТГц (продолжительностью до 24 ч) и двукратного (с 48-часовым интервалом между 24-часовым воздействием). В то же время все изученные параметры клеток были чувствительны к воздействию ультрафиолетового излучения и теплового шока [56].

Таким образом, клетки линии *HCE-T* подходят для изучения ТГцИ и оценке его эффектов, однако следует учитывать параметры источника, время и условия воздействия. Также популярной клеточной линией для оценки воздействия являются дермальные фибробласты (*HDF*) и кератиноциты (*HaCaT*).

Авторами в работе [54] оценивалось воздействие ТГцИ частотой 0.106 ТГц на *HDF* и *HaCaT* с различными временами экспозиции 2–24 ч. По результатам статистических измерений оценки одно- и двухцепочечных разрывов ДНК не было выявлено статистически значимых изменений, которые соответствовали бы повреждению ДНК и хромосом. Также не было выявлено изменения пролиферации в облученных клетках в сравнении с контролем. При этом увеличение средней плотности мощности до 2 мВт/см² и времени экспозиции до 24 ч также не привело к достоверным повреждениям ДНК в клетках указанных линий.

Одним из наиболее комплексных и полных исследований потенциальных биоэффектов ТГцИ является исследование [11], где были облучены фетальные фибробласты человека линии HFFF2. Облучение данных клеток проводили при времени экспозиции 20 мин. с плотностью мощности 0.40 мВт/см^2 , источником же излучения был лазер на свободных электронах с диапазоном частот $0.1\text{--}0.15 \text{ ТГц}$. Для исследований повреждений ДНК был использован метод комет через 2 и 24 часа и не было выявлено различий между экспериментальной и контрольной группами. Помимо этого, по данным вестерн-блоттинга не было изменений экспрессии исследуемых белков теплового шока, цитоскелета и апоптоза. Примечательно, что определение фосфорилированной формы гистона $\gamma\text{H}_2\text{AX}$ спустя 30 мин, 2 и 24 ч. после облучения не продемонстрировало различий между облученными клетками и группой контроля. С помощью электронной микроскопии было продемонстрировано увеличение полимеризации актина, что может объяснять развитие анеуплоидии после ТГцИ.

Авторами [57] было проведено облучение фибробластов высокоинтенсивным широкополосным ТГцИ ($0.2\text{--}3 \text{ ТГц}$). Была оценена генотоксичность после 30-минутного облучения с помощью оценки очагов фосфорилирования гистона $\gamma\text{H}_2\text{AX}$ в Ser 139. По данным анализа не было зафиксировано генотоксических эффектов ТГцИ, кроме случаев, если пиковая интенсивность и напряженность электрического поля не превышали 21 ГВ/см^2 и 2.8 МВт/см^2 соответственно.

В работе [58] образцы искусственной кожи подверглись воздействию ТГц-излучения с энергией импульсов 1 мкДж и 0.1 мкДж , что привело к значительной индукции фосфорилирования $\gamma\text{H}_2\text{AX}$ и увеличению экспрессии белков, участвующих в репарации ДНК (p53, p21, p16, p27, KU70). Эти изменения могут указывать на активацию системы восстановления ДНК. Также было зафиксировано снижение экспрессии генов, связанных с эпидермальным дифференцированием, апоптозом и кожными заболеваниями (псориаз, атопический дерматит), что позволяет рассматривать ТГц-излучение как возможное средство лечения кожных болезней. В работе [53] было изучено высокоинтенсивное ТГцИ (с пиковой интенсивностью 30 ГВт/см^2) на фибробласты кожи человека. Была также проведен анализ количества очагов фосфорилирования гистонов $\gamma\text{H}_2\text{AX}$ в зависимости от времени облучения, а также от энергии терагерцового импульса. Проведенные исследования показали, что появление очагов не связано ни с окислительным стрессом (клетки сохраняют свою морфологию, структуру цитоскелета, а содержание активных форм кислорода не превышает контрольных значений), ни с тепловым воздействием терагерцового излучения. Длительное облучение фибробластов также не привело к снижению их пролиферативного индекса.

В исследовании [18] было показано, что воздействие ТГцИ может влиять на изменения в численности и синхронизации репликации хромосом,

в особенности 11 и 17 хромосом. При этом авторы предполагают, что генотоксический эффект заключается в отставании хромосом в анафазе, а не путем разрыва нитей ДНК.

Были изучены нетепловые эффекты ТГцИ на модели фибробластов кожи человека в работе [59]. Было использовано непрерывное излучение малой мощности ($\sim 10 \text{ мкВт}$ на 0.1 ТГц , 3 мкВт на 0.3 ТГц) для длительного облучения клеток (в течение 3, 70 и 94 ч). В результате проведенных исследований было показано, что не происходило изменений пролиферации при сравнении экспериментальной и контрольных групп. Цитотоксические эффекты были проанализированы с использованием МТТ-теста после экспозиции в течение 3 и 70 часов, при этом значимых изменений не выявлено.

Таким образом, фибробласты, кератиноциты кожи, а также эпителиальные клетки роговицы являются наиболее широко изученными типами клеток. На данный момент в современной науке диапазон частот $0.1\text{--}1 \text{ ТГц}$ не обладает ярко выраженными эффектами цитотоксичности и лишь незначительно снижает жизнеспособность. Возвращаясь к генотоксическим эффектам, то ТГцИ оказывает влияние на ДНК, так как в некоторых работах показана индукция фосфорилирования $\gamma\text{H}_2\text{AX}$ или увеличение частоты микроядер. На данный момент имеющиеся данные об эффектах ТГц-излучения разрозненны и требуют более детального изучения и применения более точных и глубоких методов анализа для установления механизмов воздействия ТГц-излучения с системами клетки.

ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТГцИ ЧАСТОТОЙ 1–3 ТГц

Ключевой работой по исследованию биологических эффектов ТГцИ на клеточные линии стало исследование Wilms et al, где авторами проводилось облучение дермальных фибробластов (клеточная линия HDF) с частотой ТГц-излучения 2.52 ТГц и временами экспозиции 15 с, 1 и 2 мин. [60]. Затем группу клеток, окрашивали при использовании флуоресцентных красителей: иодиотопропидия и аннексина, а также анализировали на конфокальном сканирующем микроскопе. В результате была установлена высокая жизнеспособность клеток в каждой из исследуемых групп. Авторы работы [14] провели анализ экспрессии генов, отвечающих за клеточный стресс, выявив незначительное повышение экспрессии генов, связанных с провоспалительными цитокинами, при облучении в течение 1 и 2 минут. В другой работе фибробласты кожи (линия HDF) подвергали воздействию ТГц-излучения с частотой 2.52 ТГц на протяжении 5, 10, 20, 40 и 80 минут. Оценку жизнеспособности клеток проводили с помощью МТТ-теста, а экспрессию белков теплового шока и генов репарации ДНК определяли методом количественной ПЦР.

В качестве контроля авторы брали клетки, которые подвергали воздействию повышенной температуры

и ультрафиолетового излучения. Воздействие ТГц-излучения в течение 5-20 мин. не приводило к статистически значимому уменьшению количества живых клеток, а более длительное воздействие незначительно снижало его. В то же время наблюдалось некоторое увеличение клеточной пролиферации.

В двух группах, облученных ТГц-излучением, не было зафиксировано повышения экспрессии генов, связанных с репарацией ДНК. В контрольной группе клеток, подвергнутых УФ-излучению, наблюдалось 40-кратное увеличение экспрессии гена CCNE2, который ингибирует активность белка p53. Авторы предположили, что ТГц-излучение с частотой 2,52 ТГц вызывает в основном тепловые эффекты, подтвержденные маркерами гипертермического стресса. Гено-токсические и цитотоксические эффекты ТГц-излучения выявлены не были. Аналогичные отрицательные результаты были получены в [15] с использованием той же линии клеток, но с другими ТГц-излучателями и параметрами (частотами 0.38 и 2.52 ТГц и интенсивностью излучения в диапазоне от 0.03 до 0.9 мВт/см² с продолжительностью экспозиции 2 и 8 ч).

В исследовании Korenstein-Ilan et. al. [49] изучалось воздействие ТГц-излучения на частотах 1.4, 2.52, 3.11 ТГц на клеточную линию HEK001. Облучение длилось 20 минут, и через 4 часа после него с помощью МТТ-теста не было обнаружено значительных изменений жизнеспособности клеток по сравнению с контролем.

Омиксные технологии позволяют проводить полную характеристику и количественную оценку биомолекул, влияющих на структуру, функции и динамику организма, что привело к революционным изменениям в понимании метаболических процессов и существенно упростило анализ больших объемов данных, связанных с биологическими системами [61, 62]. Одним из перспективных направлений является метаболомика — активно развивающаяся концепция в биоаналитической химии, направленная на количественную оценку малых молекул (молекулярная масса менее 1,5 кДа) в различных физиологических состояниях [63]. Классическими объектами исследований в метаболомике являются биологические жидкости и ткани, а также активно развивается метаболомика единичных клеток и клеточных линий [64, 65].

Для первичной оценки эффектов излучения полезно использовать таргетированную метаболомику, которая, благодаря высокому покрытию метаболитов, позволяет с высокой точностью детектировать химически охарактеризованные и биохимически аннотированные метаболиты с помощью масс-спектрометрии [66]. С помощью этого подхода была подтверждена актуальность создания вакцин от SARS-CoV-2 на основе неструктурных белков вируса, участвующих в патогенезе [67], а также разработаны методы ранней диагностики, позволяющие выявлять бессимптомное течение заболеваний и предотвращать тяжелые последствия, как в случае с инфекцией *C. trachomatis* [68].

Стоит отметить неоднозначные результаты для оценки эффектов ТГц-излучения при применении

стандартных методов клеточной и молекулярной биологии, что требует более детализированного исследования биохимических путей. Для определения малых изменений в живой системе после облучения может использоваться метаболомный подход с реконструкцией метаболических путей [69]. Например, в работе [70] было показано, что связанные с ионизирующим излучением изменения в метаболитах сухих пятен крови, полученных от облученных мышей на 1, 4 и 11 день после облучения, происходили с первых дней облучения, когда общий анализ крови не показывал достоверных изменений. Можно заключить, что изменения, которые начали происходить в организме мыши еще с 1 дня не удавалось выявить с помощью общего анализа крови.

На данный момент в литературе нами не было выявлено публикаций, оценивающих метаболомные эффекты ТГц-излучения на клетки человека. Несмотря на то, что метаболом не был оценен, были проведены протеомные и транскриптомные исследования данных модельных объектов (клеток).

Были изучены профили экспрессии мРНК для клеток, облученных с частотой 1.4 ТГц, 2.5 ТГц и 3.1 ТГц. Результаты показали, что кератиноциты человека, подвергшиеся воздействию ТГц излучения на данных частотах, выявляли многочисленные сверхэкспрессированные и недоэкспрессированные гены. По сравнению с sham-контролем (контрольная группа, которая проходит все процедуры эксперимента, кроме ключевого воздействия, чтобы исключить эффект плацебо и убедиться, что результаты связаны именно с тестируемым фактором) анализ выявил, что 6, 17 и 12 канонических путей были значимыми при частотах 1.4 ТГц, 2.5 ТГц и 3.1 ТГц соответственно.

При облучении частотами 2.5 и 3.1 ТГц происходили общие для данных частот изменения в регуляции внеклеточного сигнала киназы 5 (*ERK 5*). Специфические клеточные реакции на ТГцИ включали индукцию проапоптатических путей, путей иммунного ответа, клеточного роста и передачи сигналов фактора роста при облучении с частотой 1.4 ТГц, индукцию путей иммунного ответа и внутриклеточной передачи сигналов и вторичных мессенджеров, передачи сигналов ядерными рецепторами при облучении с частотой 2.5 ТГц. Значимые канонические пути для частоты 3.1 ТГц включали два метаболических пути деградации жирных кислот и липидов (церамидов) [71].

Группой исследователей был изучен протеомный ответ на ТГц-излучение термофильной бактерии *Geobacillus icigianus*. Культуру *G. icigianus* подвергали ТГц-облучению в течение 15 мин. при 0.23 Вт/см² и частоте 2.3 ТГц. Было показано, что экспрессия нескольких белков изменяется сразу после 15 минут облучения и после 10 минут инкубации после окончания воздействия. В быстром реагировании на ТГц-излучение участвуют метаболические системы переноса электронов, регуляции транскрипции и трансляции, роста клеток и хемотаксиса, синтеза пептидогликанов, рибофлавина, НАДН, ФАД

и ко-факторов пиридоксальфосфата, цикла Кребса, синтеза АТФ, шапероновой и протеазной активности, а также репарации ДНК. В случае после 10-минутной инкубации после окончания облучения развивался ответ антистрессовой защиты клетки, хемотаксиса. Рост культуры *G. icigianus* был восстановлен, но системы дыхания, энергетического метаболизма, синтеза рибофлавина и компонентов системы трансляции оставались затронутыми [24].

Также данной группой было проведено ТГц-облучение клеток *E. coli* в течение 15 мин (2.3 ТГц) с последующей 10-минутной инкубацией. Было показано, что активируется экспрессия генов, ответственных за биосинтез пилей и колановой кислоты, а также генов, контролирующих деление клеток, тем самым приводя к образованию клеток с аномальной морфологией, склонных к агрегации [23].

Использование биологических сенсоров также позволило выявить, что облучение клеток *E. coli* 0.14 ТГц приводит к активации генных сетей, контролирующих реакцию на стресс, ассимиляцию дисахаридов и метаболизм аминокислот в условиях влияния транскрипционных факторов *YdeO* (мультифакторный белок, координирующий адаптацию клеток к разным стрессорным воздействиям), *ChbR* (белок, участвующий в поглощении и метаболизме клеткой дисахаридов хитобиозы и целлобиозы) и *TdcR* (белок, регулирующий экспрессию генов, участвующих в аминокислотном обмене, а именно в метаболизме серина и треонина) [22, 72], однако на более высокой частоте (2.3 ТГц) активируются генные сети, связанные с окислительным стрессом и усиливается гомеостаз переходных металлов [21, 73], а также активируются процессы образования биопленок, контролируемые транскрипционным фактором *Mata* [72].

Воздействие терагерцового излучения частотой 2.3 ТГц вызывало увеличение транскрипции менее 1 % генов. Анализ обогащения функциональных аннотаций дифференциально экспрессируемых генов выявил 15 функциональных классов, которые в основном были связаны с митохондриями [25]. Авторы предполагают, что обогащение ядерных генов, связанных с митохондриями, среди генов, индуцированных ТГц-излучением, может быть связано с более длинной «петлей» обратной связи, участвующей в регуляции ядерных генов, кодирующих митохондриальные белки и РНК. Другими словами, вероятно, потребуется больше времени, чтобы доставить сигнал обратной связи от митохондрий к ядру и восстановить митохондриальный гомеостаз после индуцированного ТГц-излучением усиления транскрипции ядерных генов [25].

Это отличается от двунаправленных изменений в экспрессии генов, наблюдаемых в МСК (мезенхимальных стволовых клеток) мыши [71] и искусственной коже человека [58] после воздействия ТГц. Транскрипционный ответ был оценен при длительном воздействии ТГц-излучения (12 часов) во время дифференцировки МСК. Наблюдалось индуцированное ТГц излучением увеличение транскрипции нескольких генов, включая

регулятор транскрипции *PPAR γ* . Некоторые изменения в экспрессии генов могут быть вторичными по отношению к активации ТГц-излучением генов раннего пути. Данное предположение не объясняет результаты в работе [58], где искусственную кожу человека подвергали воздействию ТГц излучения в течение 10 минут и проводили выделение РНК через 30 минут [71]. В данной работе предполагается, что регуляция этих генов имеет некий общий аспект, лежащий в основе их чувствительности к ТГц излучению.

Омиксные технологии представляют собой мощный инструмент, который используется для изучения мельчайших изменений в биологической системе. Этот инструмент может помочь разобраться в механизмах, которыми регулируются процессы в клетках в ответ на воздействие ТГц-излучения. Кроме того, важность системного подхода к изучению воздействия излучения не может быть недооценена, так как необходимо обнаружить изменения на всех уровнях организации живой системы.

Исходя из имеющихся данных омиксных исследований на таких модельных объектах, как человеческие кератиноциты, *E. coli*, искусственная кожа, мезенхимальные и эмбриональные стволовые клетки, учёные сходятся в одном, что ТГц задевает пути энергетического метаболизма, а также индуцирует изменения в митохондриях. Также идентифицированы различные белки и транскрипты, связанные с ответом на ТГц излучение, которые связанные с апоптозом, метаболизмом липидов, стрессорным ответом, нарушением в процессах транскрипции и трансляции. Данные идентифицированные пути требуют верификации в виде поиска их у других модельных объектов. Требуются полномасштабные исследования, изучение и создание библиотек метаболических путей в живых системах, так как наиболее полно на данный момент исследован ответ *E. coli* на ТГц. Следует предполагать, что ТГц-излучение, скорее всего, способно воздействовать на пути энергетического метаболизма.

Большинство работ по изучению влияния ТГцИ на фибробласты проводилась на частотах от 0.1 до 1 ТГц и не было выявлено критических изменений в клетках, таких как изменение пролиферации, повреждения ДНК или цитотоксичности излучения. Если же говорить о частотах выше 1 ТГц, то открываются новые эффекты ТГц-излучения [65]. Выявлены эффекты, включая изменение экспрессии генов под воздействием тепловых факторов, а также активация генов, чувствительных к определённым частотам ТГц-излучения (1.4, 2.5 и 3.1 ТГц). Примечательно, что некоторые из затронутых метаболических путей перекрывались. Данное наблюдение помогает сделать вывод о специфичности воздействия ТГц-излучением на биохимические пути. Также малое количество работ на таких частотах можно связать с тем, что не все лазеры могут обеспечить такие частоты, а также необходимо и важно и далее изучать различные частоты ТГц, так как характеристика каждой из рабочих частот позволит сложить общую картину понимания биоэффектов ТГц-излучения.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТГЦИ НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ *IN VITRO*

В работе [74] выявили, что метилированный цитидин имеет характерные для терагерцового диапазона энергии, которые приводят к резонансу молекул ДНК с метильными группами при частоте 1.6 ТГц у двух контрольных линий (293T, M-293T) и пяти раковых (рак предстательной железы (PC3), рак кожи (A431), рак легких (A549), рак молочной железы (MCF-7), рак желудка (SNU-1)). ТГц-спектр может служить для оценки метилирования ДНК. В данной работе резонансные пики ТГц-спектра свидетельствуют о наличии и количестве метилированной ДНК, которая может быть мишенью для контроля экспрессии генов.

С помощью резонансного ТГц-излучения была изучена степень метилирования ДНК. Она была значительно снижена при большинстве случаев Т-, В-лимфомы и лимфомы Беркита, хотя коэффициенты деметилирования варьировались в зависимости от клеточной линии (приблизительно 10–70 %) [30].

Скорость деметилирования в ДНК клеточной линии SK-MEL-3 линейно возрастала с увеличением мощности облучения до 48 %. Степень деметилирования увеличивалась при воздействии терагерцового излучения, достигая максимальной степени деметилирования через 10 мин. Хотя деметилирование при ТГц облучении происходило глобально, большая часть деметилирования происходила внутри CpG-островков [75].

В работе [76] была использована линия SK-MEL-3, которую облучали при средней плотности мощности ~ 500 мВт/см² в течение 3 ч и частоте повторения 1 кГц. Была оценена морфология клеток сразу после облучения и проведена проточная цитофлуометрия. Через 3 часа после облучения морфология клеток была сохранена. В результате анализа апоптоза контрольные и облученные клетки не демонстрировали отличий. Полученные результаты показали, что в диапазоне частот от 0.4 до 1.6 ТГц образцы меланомы проявили высокие показатели преломления и коэффициенты поглощения, чем образцы искусственной нормальной кожи. Это происходит главным образом потому, что опухолевые клетки обладают сниженной способностью сокращать коллагеновые решетки, в результате чего образцы меланомы содержат больше воды. Показатель преломления и диэлектрическая проницаемость образцов меланомы имеют большие различия, чем у образцов нормальной кожи, что указывает на то, что клеточная реакция фибробластов и клеток меланомы на импульсное ТГц-излучение значительно отличается [77]. В работе [78] были показаны эффекты ТГц-излучения частотой 2.3 ТГц на энергетическую систему клеток меланомы линии SK-MEL-28 с помощью метаболомного скрининга и генных сетей.

Работ по исследованию клеточного и биохимического отклика раковых клеток довольно мало, так как большинство работ по раковым исследованиям

связано с ТГц-спектроскопией и визуализацией опухолей. Важно понимать биохимический отклик клеток, так как это может дать ответы о потенциальных неинвазивных методах лечения и диагностики опухолей наружной локализации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования в области биологических эффектов ТГцИ являются актуальной и активноразвивающейся областью науки. Исходя из анализа эффектов ТГцИ имеются данные, которые свидетельствуют о нетепловых эффектах ТГцИ на клетки, таких как генотоксические эффекты, активация стрессовых путей, изменение экспрессии генов и модификация процессов, связанных с митохондриями. Важным фактом является то, что результаты исследований разнятся, что усложняет понимание механизмов воздействия терагерцового излучения на биологические системы.

Большинство данных о биологических эффектах ТГцИ на клетки получено в экспериментах *in vitro*, где были использованы различные клеточные линии, которые могут по-разному реагировать в зависимости от используемых параметров источника, таких как частота, мощность и экспозиция облучения. Например, исследования воздействия ТГцИ на эпителиальные клетки роговицы, кератиноциты и фибробласты показывают отсутствие выраженных цитотоксических эффектов при воздействии до 1 ТГц, однако некоторые исследования указывают на потенциальные генотоксические эффекты. Поскольку это может быть связано с тем, что данные клетки, обладают более плотными мембранными структурами и большей площадью поверхности. В то время как клетки крови (например, лимфоциты) менее чувствительны к подобным воздействиям из-за их особенностей морфологии и подвижности. Эти различия объясняются как уровнем содержания воды, так и биофизическими характеристиками мембран и внутриклеточных органелл. Терагерцовые волны взаимодействуют с дипольными молекулами воды и способны вызывать специфические колебания, влияя на мембранные и ядерные структуры. Таким образом, клетки с более высокими уровнями внутриклеточной воды или более плотной мембранной структурой демонстрируют большие изменения при воздействии ТГц-излучения. Эти наблюдения требуют более точного изучения, и текущие исследования направлены на создание клеточных моделей, которые позволят систематизировать данные и разработать стандарты для экспериментов с различными типами клеток.

Также важным направлением исследований является воздействие ТГцИ на опухолевые клетки, где результаты по возможному снижению метилирования ДНК под воздействием ТГцИ открывают перспективы для использования ТГцИ в диагностике, особенно в случаях опухолей с наружной локализацией.

Кроме того, использование омиксных технологий, таких как метаболомика, протеомика и транскриптомика,

открывает новые возможности для изучения молекулярных механизмов воздействия ТГцИ, а также установление биохимических путей, которые могут быть затронуты и нарушены терагерцовым излучением. Применение этих технологий позволяет более точно и комплексно оценить влияние излучения на клеточный метаболизм, что особенно важно для понимания нетепловых эффектов ТГц-излучения.

Необходимо отметить, что текущие данные разрозненны и требуют более детальной систематизации. Важной задачей будущих исследований является разработка и стандартизация экспериментальных подходов, включая контроль температуры и других параметров облучения, для точного разграничения тепловых и нетепловых эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор подчеркивает значимость и актуальность исследований ТГц излучения, особенно в области его влияния на живые системы и метаболические изменения. Однако существующие данные ограничены и разрознены, а их интерпретация и определение механизмов нетермического воздействия остаются неразрешенными задачами. Исследование факторов, влияющих на отклик живых систем на ТГц излучение, требует многочисленных экспериментальных дизайнов, а также описание биохимических откликов биологических систем на ТГц-излучение. Применение метаболического подхода в исследованиях ТГц-излучения представляется перспективным и революционным для получения новых данных при различных экспериментальных условиях. Установление биохимических путей способствует пониманию биологических эффектов терагерцового излучения.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке государственных заданий FSUS-2025-0008, FWNR-2025-0016 и FWNR-2022-0023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ghann W, Uddin J. Terahertz (THz) Spectroscopy: A Cutting-Edge Technology. *Terahertz Spectroscopy – A Cutting Edge Technology*. 2017. doi: 10.5772/67031
2. Frohlich H. Long-Range Coherence and Energy Storage in Biological Systems. 1968; 2(5): 641-649. doi: 10.1002/qua.560020505
3. Li H, Zhe Y, Yu D, Zhou J, Yang H. Study on terahertz radiation test of blackbody. *6th International Symposium on Advanced Optical Manufacturing and Testing Technologies: Optical Test and Measurement Technology and Equipment*. 2012; 8417: 30. doi: 10.1117/12.973731

4. Walker CK. Terahertz Astronomy. *Engineering and Technology, Physical Sciences*. 2015; 351. doi: 10.1201/b19111
5. Up to 30 Gbps. New Chip Enables Record-breaking Wireless Data Transmission Speed. URL: www.techcrunch.com [date of access May 9, 2023].
6. Up to 30 Gbps. Scientists show off the future of Wi-Fi — smash through 3Gbps barrier. URL: <https://www.techradar.com/news/internet/scientists-show-off-the-future-of-wi-fi-smash-through-3gbps-barrier-1080568> [date of access: May 19, 2023].
7. Zeitler JA. Pharmaceutical Terahertz Spectroscopy and Imaging. 2016; 171–222. doi: 10.1007/978-1-4939-4029-5_5
8. Han C, Wu Y, Chen Z, Wang X. Terahertz Communications (TeraCom): Challenges and Impact on 6G Wireless Systems. *Arxiv. Cornell University*. 2019. doi: 10.48550/arXiv.1912.06040
9. Gallerano GP, et al. "THz-BRIDGE: A European project for the study of the interaction of terahertz radiation with biological systems". *Infrared and Millimeter Waves, Conference Digest of the 2004 Joint 29th International Conference on 2004 and 12th International Conference on Terahertz Electronics*. 2004; 817-818. doi: 10.1109/ICIMW.2004.1422345
10. Scientific Committee on Emerging Newly Identified Health Risks. Opinion on potential health effects of exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*. 2015; 36: 480–4. doi: 10.1002/bem.21930
11. De Amicis A, De Sanctis S, Di Cristofaro S, Franchini V, Lista F, Regalbuto E, et al. Biological effects of *in vitro* THz radiation exposure in human foetal fibroblasts. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015; 793: 150–60. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.06.003
12. Williams R, Schofield A, Holder G, Downes J, Edgar D, Harrison P, et al. The influence of high intensity terahertz radiation on mammalian cell adhesion, proliferation and differentiation. *Phys Med Biol*. 2013; 58: 373–91. doi: 10.1088/0031-9155/58/2/373
13. Wilmink GJ, Grundt JE. Invited review article: Current state of research on biological effects of terahertz radiation. *J Infrared Millim Terahertz Waves*. 2011; 32: 1074-1122. doi: 10.1007/s10762-011-9794-5
14. Wilmink GJ, Rivest BD, Roth CC, Ibey BL, Payne JA, Cundin LX, et al. *In vitro* investigation of the biological effects associated with human dermal fibroblasts exposed to 2.52 THz radiation. *Lasers Surg Med*. 2011; 43(2): 152–63. doi: 10.1002/lsm.20960
15. Hintzsche H, Jastrow C, Heinen B, Baaske K, Kleine-Ostmann T, Schwerdtfeger M, et al. Terahertz radiation at 0.380 THz and 2.520 THz does not lead to DNA damage in skin cells *in vitro*. *Radiat Res*. 2013; 179: 38–45. doi: 10.1667/RR3077.1
16. Wilmink GJ, Ibey BL, Roth CL, Vincelette RL, Rivest BD, Horn CB, et al. Determination of death thresholds and identification of terahertz (THz)-specific gene expression signatures. *Optical Interactions with Tissues and Cells XXI*. 2010; 7562: 7562OK. doi: 10.1117/12.844917
17. Clothier RH, Bourne N. Effects of THz Exposure on Human Primary Keratinocyte Differentiation and Viability. *J Biol Phys*. 2003; 29(2-3): 179-85. doi: 10.1023/A:1024492725782

18. Korenstein-Ilan A, Barbul A, Hasin P, Eliran A, Gov-
er A, Korenstein R. Terahertz radiation increases genomic
instability in human lymphocytes. *Radiat Res.* 2008; 170(2):
224-34. doi: 10.1667/RR0944.1
19. Hintzsche H, Jastrow C, Kleine-Ostmann T, Stop-
per H, Schmid E, Schrader T. Terahertz radiation induces
spindle disturbances in human-hamster hybrid cells. *Radi-
at Res.* 2011; 175(5): 569-74. doi: 10.1667/RR2406.1
20. Kulipanov GN, Bagryanskaya EG, Chesnokov EN,
Choporova YY, Gerasimov VV, Getmanov YV, et al. Novo-
sibirsk Free Electron Laser-Facility Description and Recent
Experiments. *IEEE Trans Terahertz Sci and Technol.* 2015;
5(5): 798-809. doi: 10.1109/TTHZ.2015.2453121
21. Demidova EV, Goryachkovskaya TN, Malup TK,
Bannikova SV, Semenov AI, Vinokurov NA, et al. Studying
the non-thermal effects of terahertz radiation on E. coli/
pKatG-GFP biosensor cells. *Bioelectromagnetics.* 2013;
34(1): 15-21. doi: 10.1002/bem.21736
22. Serdyukov DS, Goryachkovskaya TN, Mescheryako-
va IA, Kuznetsov SA, Popik VM, Peltek SE. Fluorescent bacte-
rial biosensor E. coli/pTdcR-TurboYFP sensitive to terahertz
radiation. *Biomed Opt Express.* 2021;12(2): 705-721. doi:
10.1364/boe.412074
23. Peltek S, Meshcheryakova I, Kiseleva E, Oshchep-
kov D, Rozanov A, Serdyukov D, et al. E. coli aggregation
and impaired cell division after terahertz irradiation. *Sci
Rep.* 2021; 11(1): 20464. doi: 10.1038/s41598-021-99665
24. Bannikova S, Khlebodarova T, Vasilieva A, Mescheryako-
va I, Bryanskaya A, Shedko E, et al. Specific Features of the Pro-
teomic Response of Thermophilic Bacterium *Geobacillus aci-
gianus* to Terahertz Irradiation. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(23): 15216.
doi: 10.3390/ijms232315216
25. Bogomazova AN, Vassina EM, Goryachkovska-
ya TN, Popik VM, Sokolov AS, Kolchanov NA, et al. No DNA
damage response and negligible genome-wide transcrip-
tional changes in human embryonic stem cells exposed
to terahertz radiation. *Sci Rep.* 2015; 5: 7749. doi: 10.1038/
srep07749
26. Yu L, Hao L, Meiqiong T, Jiaoqi H, Wei L, Jinying D,
et al. The medical application of terahertz technology
in non-invasive detection of cells and tissues: opportu-
nities and challenges. *RSC Adv.* 2019; 9(17): 9354–63. doi:
10.1039/C8RA10605c
27. Wei L, Yu L, Jiaoqi H, Guorong H, Yang Z, Weiling F.
Application of terahertz spectroscopy in biomolecule de-
tection. *Frontiers in Laboratory Medicine.* 2018; 2(4): 127–
33. doi: 10.1016/j.flm.2019.05.001
28. Cheon H, Yang HJ, Lee SH, Kim YA, Son JH. Tera-
hertz molecular resonance of cancer DNA. *Sci Rep.* 2016; 6:
37103. doi: 10.1038/srep37103
29. Son J-H, Cheon H. Toward cancer treatment using
terahertz radiation: demethylation of cancer cells. *Proc.
SPIE 11390, Next-Generation Spectroscopic Technologies XIII.*
2020; 1139002. doi: 10.1117/12.2557655
30. Cheon H, Paik JH, Choi M, Yang HJ, Son JH. De-
tection and manipulation of methylation in blood cancer
DNA using terahertz radiation. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 6413.
doi: 10.1038/s41598-019-42855-x
31. Son JH, Oh SJ, Cheon H. Potential clinical appli-
cations of terahertz radiation. *J Appl Phys.* 2019; 125(19):
190901. doi: 10.1063/1.5080205
32. Wang W, Zhang Y. Correlations between Terahertz
Spectra and Molecular Structures of 20 Standard α -Amino
Acids. *Acta Phys.-Chim.Sin.* 2009; 25(10): 2074-2079.
33. Danielle M, Katsuhiro A, Jae-Young K, Yuko U.
Chemical Mapping of Pharmaceutical Cocrystals Using
Terahertz Spectroscopic Imaging. *Anal. Chem.* 2013; 85(4):
1980-1984. doi: 10.1021/ac302852n
34. Vrazhnov D, Mankova A, Stupak E, Kistenev Y,
Shkurinov A, Cherkasova O. Discovering Glioma Tissue
through Its Biomarkers' Detection in Blood by Raman
Spectroscopy and Machine Learning. *Pharmaceutics.* 2023;
15(1): 203. doi: 10.3390/pharmaceutics15010203
35. Lykina AA, Nazarov MM, Konnikova MR, Musta-
fin IA, Vaks VL, Anfertev VA, et al. Terahertz spectroscopy
of diabetic and non-diabetic human blood plasma pel-
lets. *J Biomed Opt.* 2021; 26(4): 043006. doi: 10.1117/1.
jbo.26.4.043006
36. Cong MYa. Biomedical application of terahertz
imaging technology: a narrative review. *Quant Imaging
Med Surg* 2023; 13(12): 8768–86. doi: 10.21037/qims-
23-526
37. Emaminejad H, Mir A, Farmani A. Design
and Simulation of a Novel Tunable Terahertz Biosensor
Based on Metamaterials for Simultaneous Monitoring
of Blood and Urine Components. *Plasmonics.* 2021; 16:
1537–48. doi: 10.1007/s11468-021-01399-5
38. Konnikova M, Cherkasova O, Nazarov M, Vrazh-
nov D, Kistenev Y, Shkurinov A. Terahertz spectroscopy
of blood plasma as a promising method for diagnosing
of thyroid cancer. *International Conference on Infrared, Mil-
limeter, and Terahertz Waves, (IRMMW-THz).* 2020; p. 846–7.
doi: 10.1109/IRMMW-THz46771.2020.9370915
39. Zhan X, Liu Y, Chen Z, Luo J, Yang S, Yang X.
Revolutionary approaches for cancer diagnosis by tera-
hertz-based spectroscopy and imaging. *Talanta.* 2023; 259:
124483. doi: 10.1016/j.talanta.2023.124483
40. Fitzgerald AJ. Classification of terahertz-pulsed
imaging data from excised breast tissue. *J Biomed Opt.*
2012; 17(1): 016005. doi: 10.1117/1.jbo.17.1.016005
41. Doradla P, Alavi K, Joseph CS, Giles RH. Develop-
ment of terahertz endoscopic system for cancer detection.
SPIE. 2016; 9747: 97470F. doi: 10.1117/12.2209404
42. Zaytsev KI, Chernomyrdin NV, Kudrin KG, Gav-
dush AA, Nosov PA, Yurchenko SO, et al. *In vivo* terahertz
pulsed spectroscopy of dysplastic and non-dysplastic skin
nevi. *J Phys Conf Ser.*, 2016; 735: 012076. doi: 10.1088/1742-
6596/735/1/012076
43. Kamburoglu K, Yetimoglu NO, Altan H. Character-
ization of primary and permanent teeth using terahertz
spectroscopy. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2014; 43(6):
20130404. doi: 10.1259/dmfr.20130404
44. Reid CB, Fitzgerald A, Reese G, Goldin R, Tekkis P,
O'Kelly PS, et al. Terahertz pulsed imaging of freshly ex-
cised human colonic tissues. *Phys Med Biol.* 2011; 56: 4333–
53. doi: 10.1088/0031-9155/56/14/008
45. Bin JiY, Moon I-S, Bark HS, Kim SH, Park DW,
Noh SK, et al. Terahertz otoscope and potential for diag-

- nosing otitis media. *Biomed Opt Express*. 2016; 7(4): 1201-9. doi: 10.1364/boe.7.001201
46. Cherkasova OP, Serdyukov DS, Nemova EF, Ratushnyak AS, Kucheryavenko AS, Dolganova IN, et al. Cellular effects of terahertz waves. *J Biomed Opt*. 2021; 26(9): 090902. doi: 10.1117/1.jbo.26.9.090902
47. Raicu V, Feldman Yu. Dielectric relaxation in biological systems : physical principles, methods, and applications. *Oxford University Press*. 2015.
48. Laage D, Elsaesser T, Hynes JT. Water Dynamics in the Hydration Shells of Biomolecules. *Chem Rev*. 2017; 117(16): 10694–725. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00765
49. Comez L, Paolantoni M, Sassi P, Corezzi S, Morresi A, Fioretto D. Molecular properties of aqueous solutions: A focus on the collective dynamics of hydration water. *Soft Matter*. 2016; 12(25): 5501–14. doi: 10.1039/c5sm03119b
50. Kindt JT, Schmuttenmaer CA. Far-Infrared Dielectric Properties of Polar Liquids Probed by Femtosecond Terahertz Pulse Spectroscopy. *J. Phys. Chem*. 1996; 100(24): 10373–10379.
51. Smolyanskaya OA, Chernomyrdin NV, Konovko AA, Zaytsev KI, Ozheredov IA, Cherkasova OP, et al. Terahertz biophotonics as a tool for studies of dielectric and spectral properties of biological tissues and liquids. *Prog in Quantum Electronics*. 2018; 62: 1–77. doi: 10.1016/j.pquan-telec.2018.10.001
52. Koyama S, Narita E, Shimizu Y, Shiina T, Taki M, Shinohara N, et al. Twenty four-hour exposure to a 0.12 THz electromagnetic field does not affect the genotoxicity, morphological changes, or expression of heat shock protein in HCE-T cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(8): 793. doi: 10.3390/ijerph13080793
53. Sitnikov DS, Ilina IV, Revkova VA, Rodionov SA, Gurova SA, Shatalova RO, et al. Effects of high intensity non-ionizing terahertz radiation on human skin fibroblasts. *Biomed Opt Express*. 2021; 12(11): 7122-7138. doi: 10.1364/boe.440460
54. Hintzsche H, Jastrow C, Kleine-Ostmann T, Kärst U, Schrader T, Stopper H. Terahertz Electromagnetic Fields (0.106 THz) do Not Induce Manifest Genomic Damage *In Vitro*. *PLoS One*. 2012; 7(9): e46397. doi: 10.1371/journal.pone.0046397
55. Grundt JE, Cerna C, Roth CC, Ibey BL, Lipscomb D, Echchgadda I, et al. Terahertz radiation triggers a signature gene expression profile in human cells. *IEEE*. 2011. doi: 10.1109/irmmw-THz.2011.6104967
56. Bourne N, Clothier RH, D'Arienzo M, Harrison P. The Effects of Terahertz Radiation on human keratinocyte primary cultures and neural cell cultures. *Altern Lab Amin*. 2008; 36(6): 667–84. doi: 10.1177/026119290803600610
57. Sitnikov D, Revkova V, Ilina I, Shatalova R, Komarov P, Struleva E, et al. Sensitivity of Neuroblastoma and Induced Neural Progenitor Cells to High-Intensity THz Radiation. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(7): 6558. doi: 10.3390/ijms24076558
58. Titova LV, Ayesheshim AK, Golubov A, Rodriguez-Juarez R, Woycicki R, Hegmann FA, et al. Intense THz pulses down-regulate genes associated with skin cancer and psoriasis: A new therapeutic avenue? *Sci Rep*. 2013; 3: 2363. doi: 10.1038/srep02363
59. Yaekashiwa N, Otsuki S, Hayashi S, Kawase K. Investigation of the non-thermal effects of exposing cells to 70–300 GHz irradiation using a widely tunable source. *J Radiat Res*. 2018; 59: 116–21. doi: 10.1093/jrr/rrx075
60. Wilmink GJ, Rivest BD, Ibey BL, Roth CL, Bernhard J, Roach WP. Quantitative investigation of the bioeffects associated with terahertz radiation. *Optical Interactions with Tissues and Cells XXI*. 2010; 7562. doi: 10.1117/12.844916
61. Subedi P, Moertl S, Azimzadeh O. Omics in Radiation Biology: Surprised but Not Disappointed. *Radiation*. 2022; 2(1): 124-129. doi: 10.3390/radiation2010009
62. Dai X, Shen L. Advances and Trends in Omics Technology Development. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 911861. doi: 10.3389/fmed.2022.911861
63. Griffiths WJ, Koal T, Wang Y, Kohl M, Enot DP, Deigner HP. Targeted metabolomics for biomarker discovery. *Angewandte Chemie – International Edition* 2010; 49(32): 5426-45. doi: 10.1002/anie.200905579
64. Lanekoff I, Sharma VV, Marques C. Single-cell metabolomics: where are we and where are we going? *Curr Opin Biotechnol*. 2022; 75: 102693. doi: 10.1016/j.cop-bio.2022.102693
65. Ali A, Davidson S, Fraenkel E, Gilmore I, Hanke-meier T, Kirwan JA, et al. Single cell metabolism: current and future trends. *Metabolomics*. 2022; 18(10): 77. doi: 10.1007/s11306-022-01934-3
66. Costanzo M, Caterino M, Ruoppolo M. Targeted metabolomics. *Metabolomics Perspectives, Elsevier*. 2022; 219–36. doi: 10.1016/B978-0-323-85062-9.00006-4
67. Ivanisenko VA, Gaisler EV, Basov NV, Rogachev AD, Cheresiz SV, Ivanisenko TV, et al. Plasma metabolomics and gene regulatory networks analysis reveal the role of nonstructural SARS-CoV-2 viral proteins in metabolic dysregulation in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2022; 12: 19977. doi: 10.1038/s41598-022-24170-0
68. Pronyaeva KA, Basov NV, Butikova EA, Danilova AN, Kolerova AV, Pospelov BA, et al. Modern methods of diagnosis of sexually transmitted infections: from traditional approaches to point-of-care testing technologies. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2023; 22(3): 244-251. doi: 10.17116/klinderma202322031244
69. Basov NV, Rogachev AD, Aleshkova MA, Gaisler EV, Sotnikova YS, Patrushev YV, et al. Global LC-MS/MS targeted metabolomics using a combination of HILIC and RP LC separation modes on an organic monolithic column based on 1-vinyl-1,2,4-triazole. *Talanta*. 2024; 267: 125168. doi: 10.1016/j.talanta.2023.125168
70. Echchgadda I, Cerna CZ, Sloan MA, Elam DP, Ibey BL. Effects of different terahertz frequencies on gene expression in human keratinocytes. *SPIE*. 2015; 9321: 93210Q. doi: 10.1117/12.2082542
71. Alexandrov BS, Phipps LM, Alexandrov LB, Booshehri LG, Erat A, Zabolotny J, et al. Specificity and Heterogeneity of Terahertz Radiation Effect on Gene Expression in Mouse Mesenchymal Stem Cells. *Sci Rep*. 2013; 3: 1184. doi: 10.1038/srep01184
72. Serdyukov DS, Goryachkovskaya TN, Mescheryakova IA, Bannikova SV, Kuznetsov SA, Cherkasova OP, et al.

Study on the effects of terahertz radiation on gene networks of Escherichia coli by means of fluorescent biosensors. *Biomed Opt Express*. 2020; 11(9): 5258-5273. doi: 10.1364/boe.400432

73. Demidova EV, Goryachkovskaya TN, Mescheryakova IA, Malup TK, Semenov AI, Vinokurov NA, et al. Impact of Terahertz Radiation on Stress-Sensitive Genes of E. coli Cell. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol*. 2016; 6(3): 1-7. doi: 10.1109/TTTHZ.2016.2532344

74. Son JH. Terahertz Demethylation of Cancer Cells for Potential Cancer Treatment. *IEEE Computer Society*. 2022; 2022. doi: 10.1109/IRMMW-THz50927.2022.9896023

75. Cheon H, Yang H-J, Choi M, Son J-H. Effective demethylation of melanoma cells using terahertz radiation. *Biomed Opt Express*. 2019; 10: 4931. doi: 10.1364/boe.10.004931

76. Zhou H, Peng XY, Gou Y, Pei D, Zhang X, Zhong JL. Morphological Changes of Melanoma Cells Induced by Pulsed Terahertz Radiation. *J Infrared Millim Terahertz Waves*. 2022; 43: 829-42. doi: 10.1007/s10762-022-00880-4

77. Zhang R, Yang K, Yang B, AbuAli NA, Hayajneh M, Philpott M, et al. Dielectric and Double Debye Parameters of Artificial Normal Skin and Melanoma. *J Infrared Millim Terahertz Waves*. 2019; 40: 657-72. doi: 10.1007/s10762-019-00597-x

78. Butikova EA, Basov NV, Rogachev AD, Gaisler EV, Ivanisenko VA, Demenkov PS, et al. Metabolomic and gene networks approaches reveal the role of mitochondrial membrane proteins in response of human melanoma cells to THz radiation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2025, 1870(2): 159595. doi: 10.1016/j.bbalip.2025.159595

Сведения об авторах

Бутикова Екатерина Алексеевна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН, лаборант лаборатории ядерной и инновационной медицины Новосибирского Государственного Университета; e-mail: katabutikova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0619-4278>

Разумов Иван Алексеевич – доктор биологических наук., старший научный сотрудник лаборатории ядерной и инновационной медицины Новосибирского Государственного Университета, старший научный сотрудник лаборатории генетики лабораторных животных, ИЦиГ СО РАН; e-mail: razumov@bionet.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6756-1457>

Повешенко Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клеточных технологий Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН; e-mail: poveshenkoov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9956-0056>

Каныгин Владимир Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией ядерной и инновационной медицины Новосибирского Государственного Университета; e-mail: kanigin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9220-8663>

Information about the authors

Ekaterina A. Butikova – postgraduate student, Junior researcher in the Laboratory of Cell Technologies of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology - Branch of IC&G SB RAS; Laboratory assistant at the Laboratory of Nuclear and Innovative Medicine of the Physics Faculty at the Novosibirsk State University; e-mail: katabutikova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0619-4278>

Ivan A. Razumov – Dr. Sc. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Nuclear and Innovative Medicine of the Faculty of Physics at the Novosibirsk State University, Senior Researcher at the Laboratory of Genetics of Laboratory Animals of the IC&G SB RAS; e-mail: razumov@bionet.nsc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6756-1457>

Olga V. Poveshchenko – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Cell Technologies of Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology - Branch of IC&G SB RAS; e-mail: poveshenkoov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9956-0056>

Vladimir V. Kanygin – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Nuclear and Innovative Medicine of the Faculty of Physics at the Novosibirsk State University; e-mail: kanigin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9220-8663>

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ГОМОЛОГОВ ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛА КАК МАРКЕРОВ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ

**Беляева Е.В.,
Карачева А.Н.,
Баирова Т.А.,
Семёнова Н.В.,
Бельских А.В.,
Марянян А.Ю.,
Новикова Е.А.,
Никитина О.А.,
Самбялова А.Ю.,
Ершова О.А.,
Немчинова Н.В.,
Тюменцева Д.П.,
Колесникова Л.И.**

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

Автор, ответственный за переписку:
Беляева Елена Владимировна,
e-mail: belyeva_irk@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Внутриутробное воздействие алкоголя связано с неблагоприятными последствиями для здоровья развивающегося плода. Фосфатидилэтанолы (PEth) являются специфическими прямыми биомаркерами алкоголя, которые можно определить в крови человека.

Цель исследования. Провести сравнительную оценку информативности количественного определения гомологов фосфатидилэтанолол 16:0/16:0, 18:1/18:1, 16:0/18:1 в плазме крови беременных женщин на разных сроках гестации.

Материалы и методы. В продольном когортном исследовании участвовало 126 беременных женщин. В плазме крови на разных сроках гестации проводили количественное определение прямых биомаркеров алкоголя PEth 16:0/16:0, 18:1/18:1, 16:0/18:1 методом ВЭЖХ-МС. В зависимости от концентрации 16:0/18:1 PEth выделены группы женщин, употребляющих разные дозы алкоголя: 1-я – PEth < 8 нг/мл (непьющие), 2-я – PEth от 8 до 45 нг/мл (пьющие менее 1 дозы), 3-я – PEth от 45 до 127 нг/мл (пьющие более 1 дозы), 4-я – PEth > 127 нг/мл (пьющие значительно больше 1 дозы).

Результаты. Выявлены значимые отличия концентраций PEth в зависимости от срока гестации для маркера 18:1/18:1 ($\chi^2 = 19,296$; d.f. = 3; $p = 0,001$). На четвертом визите, который соответствует 38-40 неделе гестации, концентрация PEth 18:1/18:1 была значимо меньше чем на первом ($T = 3,54$; $p = 0,0004$), втором ($T = 2,06$; $p = 0,0395$) и третьем визитах ($T = 2,21$; $p = 0,0269$). Показано наличие только трех высоких положительных корреляционных связей: между маркерами PEth 16:0/16:0 и 16:0/18:1 в 1-ой группе женщин на первом визите ($p = 0,71$) и в 3-ей группе на четвертом визите ($p = 0,72$); между маркерами PEth 18:1/18:1 и 16:0/18:1P в 3-ей группе на первом визите ($p = 0,79$). Установлено, что диапазон значений уровней биомаркеров PEth 16:0/16:0 и 18:1/18:1 варьирует в широких пределах и перекрывается, не прослеживаются закономерности в выявлении максимальных значений в зависимости от дозы выпитого алкоголя, также отсутствуют четко прослеживаемые, однонаправленные корреляционные связи в концентрациях трех изученных метаболитов.

Заключение. Определение концентрации маркеров PEth 16:0/16:0 и 18:1/18:1 в крови не может быть использовано для установления факта приема алкоголя. В то время как определение концентрации маркера 16:0/18:1 PEth позволяет установить факт и дозу выпитого алкоголя, что делает его использование универсальным инструментом скрининга.

Ключевые слова: беременность, алкоголь, биомаркеры, фосфатидилэтанол (PEth)

Статья поступила: 06.03.2025
Статья принята: 21.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Беляева Е.В., Карачева А.Н., Баирова Т.А., Семёнова Н.В., Бельских А.В., Марянян А.Ю., Новикова Е.А., Никитина О.А., Самбялова А.Ю., Ершова О.А., Немчинова Н.В., Тюменцева Д.П., Колесникова Л.И. Информативность гомологов фосфатидилэтанолол Как маркеров употребления алкоголя. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 48-56. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.5

INFORMATIVE VALUE OF PHOSPHATIDYLETHANOL HOMOLOGUES AS MARKERS OF ALCOHOL CONSUMPTION

**Belyaeva E.V.,
Karacheva A.N.,
Bairova T.A.,
Semenova N.V.,
Belskikh A.V.,
Marianian A.Yu.,
Novikova E.A.,
Nikitina O.A.,
Sambyalova A.Yu.,
Ershova O.A.,
Nemchinova N.V.,
Tiumentceva D.P.,
Kolesnikova L.I.**

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

Corresponding author:
Elena V. Belyaeva,
e-mail: belyeva_irk@mail.ru

RESUME

Background. Prenatal alcohol exposure is associated with adverse health effects on the developing fetus. Phosphatidylethanol (PEth) are specific direct biomarkers of alcohol that can be detected in human blood.

The aim. To carry out a comparative assessment of the informative value of quantitative determination of phosphatidylethanol homologues 16:0/16:0, 18:1/18:1, 16:0/18:1 in the blood plasma of pregnant women at different gestation periods.

Materials and methods. The longitudinal cohort study involved 126 pregnant women. Direct biomarkers of alcohol PEth were quantified in blood plasma at different gestation periods 16:0/16:0, 18:1/18:1, 16:0/18:1 by the LCMS method. Depending on the concentration of 16:0/18:1 PEth, groups of women who consume different doses of alcohol were identified: 1st – PEth 8 ng/ml (non-drinkers), 2nd – PEth from 8 to 45 ng/ml (drinkers of less than 1 dose), 3rd – PEth from 45 to 127 ng/ml (drinkers of more than 1 dose), 4th – PEth > 127 ng/ml (drinkers of significantly more than 1 dose).

Results. Significant differences in PEth concentrations were revealed depending on the gestation period for the 18:1/18:1 marker ($\chi^2 = 19.296$; d.f. = 3; $p = 0.001$). At the fourth visit, which corresponds to 38-40 weeks of gestation, the PEth concentration of 18:1/18:1 was significantly lower than at the first ($T = 3.54$; $p = 0.0004$), second ($T = 2.06$; $p = 0.0395$) and third visits ($T = 2.21$; $p = 0.0269$). The presence of only three high positive correlations is shown: between PEth markers 16:0/16:0 and 16:0/18:1 in the 1st group of women on the first visit ($p = 0.71$) and in the 3rd group on the fourth visit ($p = 0.72$); between the PEth markers 18:1/18:1 and 16:0/18:1P in the 3rd group on the first visit ($p = 0.79$). It was found that the range of PEth biomarker levels is 16:0/16:0 and 18:1/18:1 vary widely and overlap, there are no patterns in identifying maximum values depending on the dose of alcohol consumed, and there are no clearly traceable, unidirectional correlations in the concentrations of the three studied metabolites.

Conclusion. Determination of the concentration of markers PEth 16:0/16:0 and 18:1/18:1 in blood cannot be used to establish the fact of alcohol intake. While determining the concentration of the 16:0/18:1 PEth marker allows you to establish the fact and dose of alcohol consumed, which makes its use a universal screening tool.

Key words: pregnancy, alcohol, biomarkers, phosphatidylethanol (PEth)

Received: 06.03.2025
Accepted: 21.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Belyaeva E.V., Karacheva A.N., Bairova T.A., Semenova N.V., Belskikh A.V., Marianian A.Yu., Novikova E.A., Nikitina O.A., Sambyalova A.Yu., Ershova O.A., Nemchinova N.V., Tiumentceva D.P., Kolesnikova L.I. Informativeness of phosphatidylethanol homologues as markers of alcohol consumption. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 48-56. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.5

ВВЕДЕНИЕ

Внутриутробное воздействие алкоголя связано с многочисленными неблагоприятными последствиями для здоровья развивающегося плода [1]. Фетальный алкогольный синдром плода (ФАС) является наиболее тяжелым проявлением внутриутробного воздействия этанола и характеризуется проявлением физических, когнитивных и поведенческих нарушений [2]. Показано, что около 10 и 15 % беременных женщин употребляют алкоголь в Канаде и США соответственно, и что около 3 % женщин злоупотребляют алкоголем во время беременности в обеих странах, при этом распространённость ФАС составляет примерно 5 и 15 случаев на 1000 в Канаде и США соответственно [3].

Употребление алкоголя в период беременности повышает риск самопроизвольного прерывания беременности [4] и может оказывать повреждающее воздействие на плаценту, нарушая нормальное развитие органов плода [5]. Метаболизм этанола создает окислительную среду, которая способствует окислению липидов и белков, вызывает повреждение ДНК и способствует дисфункции митохондрий, что приводит к апоптозу и повреждению клеток [6]. Показано, что уровень промежуточных продуктов липопероксидации в группах женщин, употребляющих алкоголь, значительно выше по сравнению с контролем [7].

Для установления факта и количества употребления алкоголя используют метод анкетирования и / или проводят определение биомаркеров. Лабораторные маркеры употребления алкоголя разделяют на группы прямых и непрямых биомаркеров. Прямыми маркерами употребления алкоголя являются этиловые эфиры жирных кислот, фосфатидилэтанол, этилглюкуронид и этилсульфат [8]. Фосфатидилэтанола (PEth) являются специфическими прямыми биомаркерами алкоголя, определяемыми в крови человека [9]. Фосфатидилэтанола (PEth) представляют собой фосфолипиды, которые образуются в клеточных мембранах в результате ферментативной реакции между фосфатидилхолином и этанолом, с участием фосфолипазы D [10]. Показано, что период полураспада PEth составляет от 4 до 10 дней, однако при длительном употреблении алкоголя PEth накапливается в крови, в этом случае, его детектирование возможно в течение 28 суток после последнего приема алкоголя [11]. Концентрация PEth в крови 0,3 мкмоль/л (210 нг/мл) является маркером чрезмерного злоупотребления алкоголем, в то время как значение PEth < 0,05 мкмоль/л (35 нг/мл) связано с низким уровнем потребления алкоголя или же его отсутствию [12]. Известно 48 гомологов PEth, наиболее часто определяемыми из которых являются PEth 16:0/18:1 (38 %) и PEth 16:0/18:2 (24 %) [13]. Одним из наиболее точных методов для определения концентрации PEth является высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-селективной детекцией (ВЭЖХ-МС) [11]. Для установления факта и количества употребления алкоголя часто используют метод определения маркера 16:0/18:1PEth в плазме крови, эффективность

определения других гомологов фосфатидилэтанола менее изучена.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительную оценку информативности количественного определения гомологов фосфатидилэтанола 16:0/16:0, 18:1/18:1, 16:0/18:1 в плазме крови беременных женщин на разных сроках гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Набор пациентов проводился с 01.12.2021 по 28.11.2023 в условиях перинатального приёма в отделении женской консультации ОГАУЗ «ИГКБ № 8» (г. Иркутск). Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и / или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» 04.03.2021, протокол заседания № 2.

Группу исследования составили 126 женщин от 18 до 44 лет, которые обратились в медицинское учреждение для наблюдения во время беременности. На протяжении текущей беременности во время четырех визитов проводился забор крови на исследование маркеров употребления алкоголя: в первый визит (6–12 недель гестации), во второй визит (18–22 недели гестации), в третий визит (28–32 недели гестации) и четвертый (38–40 недель гестации). **Критериями включения пациентов в исследование были:** текущая беременность, отсутствие тяжелой соматической патологии, информированное согласие, готовность участницы соблюдать все процедуры исследования. **Критериями исключения пациентов из исследования были:** наличие тяжелой соматической патологии, отсутствие информированного согласия, отказ соблюдать все процедуры исследования, посещение вне указанных сроков гестации.

Взятие биоматериала проводилось в вакуумные пробирки с ЭДТА (K_2EDTA) объемом 4,0 мл. До транспортировки в лабораторию биоматериал хранился при температуре 4–8 °C. Доставка в лабораторию осуществлялась с соблюдением температурного режима. В лаборатории из образцов крови путем центрифугирования получали плазму, которую переносили в промаркированные криопробирки, до проведения исследования их хранили в медицинском холодильнике при -80 °C. Для выявления факта и количества употребления алкоголя проводили количественное определение

прямых биомаркеров алкоголя PEth 16:0/16:0, 18:1/18:1, 16:0/18:1 в плазме крови методом ВЭЖХ-МС на приборе «Shimadzu LCMS-8060» (Kyoto, Japan). Валидированный нижний предел количественного определения PEth 16:0/16:0, 18:1/18:1, 16:0/18:1 составил 1 нг/мл по всем анализам.

Потребление алкоголя принято измерять в условных единицах — стандартной дозе алкоголя равной 10 г чистого спирта в неделю. В зависимости от концентрации 16:0/18:1 PEth нами были выделены группы женщин, употребляющих разные дозы алкоголя: 1-я группа — концентрация PEth < 8 нг/мл (непьющие), 2-я группа — концентрация PEth от 8 до 45 нг/мл (пьющие менее 1 дозы), 3-я группа — концентрация PEth от 45 до 127 нг/мл (пьющие более 1 дозы), 4-я группа — концентрация PEth > 127 нг/мл (пьющие значительно более 1 дозы) [14, 15].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA, версия 6.1 (StatSoft Inc., США (правообладатель лицензии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН)) и BioStat. Для описания биохимических показателей использовали медиану с размахом в виде первого и третьего квартилей (Me (Q1; Q3)). При анализе различий между группами использовали ранговый дисперсионный анализ Фридмана (χ^2), при обнаружении статистически значимых различий для дальнейшего анализа применяли критерий Уилкоксона (T). Для анализа взаимосвязи концентрации разных маркеров алкоголя применяли непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Силу корреляции оценивали в зависимости от значения коэффициента корреляции ρ . Считали, что при значении ρ от 0,1 до 0,3 сила корреляции слабая, при 0,3–0,5 — умеренная, при 0,5–0,7 — заметная, при 0,7–0,9 — высокая, 0,9–0,99 — весьма высокая. Нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых отличий отклоняли при уровне значимости 5 %.

ТАБЛИЦА 1

КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ АЛКОГОЛЯ В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В РАЗНЫЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ

№ визита (неделя еременности)	N, абсол.	16:0/16:0 PEth, Me (Q1; Q3) (нг/мл)	18:1/18:1 PEth, Me (Q1; Q3) (нг/мл)	16:0/18:1PEth, Me (Q1; Q3) (нг/мл)
1 (6-12)	126	1,6845 (0,157;2,786)	12,96 (0; 60,522)	27,33 (0,61; 42,997)
2 (18-22)	126	0,9415 (0,086; 5,989)	0,4255 (0; 39,906)	8,926 (0; 54,676)
3 (28-32)	126	0,6795 (0,066; 28,816)	0,3905 (0; 1,670)	4,9685 (0; 64,142)
4 (38-40)	126	0,6490 (0,112; 4,418)	0,143 (0; 0,636)	0,59 (0; 37,174)
χ^2 критерия Фридмана		$\chi^2=0,112$	$\chi^2=17,438$	$\chi^2=4,288$
p - уровень значимости		$p=0,990$	$p=0,00057$	$p=0,231$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение прямых биомаркеров алкоголя PEth в плазме крови беременных женщин позволило установить лабораторно подтвержденный факт употребления алкоголя на всех визитах, которые соответствуют разным гестационным периодам (Табл. 1).

Установлены значимые отличия концентраций маркера 18:1/18:1 PEth в разные визиты ($\chi^2 = 19,296$; d.f. = 3; $p = 0,001$). Показано, что на четвертом визите, который соответствует 38–40 неделе гестации, концентрация PEth 18:1/18:1 значимо меньше чем на первом ($T = 3,54$; $p = 0,0004$), втором ($T = 2,06$; $p = 0,0395$) и третьем визитах ($T = 2,21$; $p = 0,0269$). Следует отметить, что для всех исследованных маркеров наблюдалась положительная динамика снижения медианы концентраций PEth от первого визита к четвертому.

Ранее нами было показано, что в зависимости от концентрации 16:0/18:1 PEth в крови можно установить факт употребления и дозу выпитого алкоголя [15, 16]. В данном исследовании, в группах женщин, употребляющих различные дозы алкоголя во время текущей беременности, сформированных на основании значений концентрации 16:0/18:1 PEth, мы оценили диапазон концентрации двух других маркеров PEth 16:0/16:0 и 18:1/18:1 (Рис. 1).

Выявлено, что в группах женщин, употребляющих разные дозы алкоголя, диапазоны концентраций маркеров PEth 16:0/16:0 и 18:1/18:1 перекрываются. В ряде случаев оказалось, что не прослеживается закономерности в увеличении значений концентраций PEth в зависимости от увеличения дозы употребляемого алкоголя. Так на первом визите в группе женщин употребляющих не более одной дозы алкоголя максимальное значение концентрации PEth 16:0/16:0 оказалось больше, чем в группе женщин, употребляющих более одной дозы алкоголя, 24,01 нг/мл против 4,12 нг/мл.

TABLE 1

CONCENTRATIONS OF ALCOHOL BIOMARKERS IN THE BLOOD OF PREGNANT WOMEN AT DIFFERENT GESTATION PERIODS

Максимальное значение концентрации PEth 18:1/18:1 в группе женщин, не употребляющих алкоголь, оказалось выше, чем в группе женщин, употребляющих не более одной дозы – 224,68 нг/мл против 77,23 нг/мл. Аналогичные тенденции были выявлены в другие визиты. Таким образом, диапазоны концентраций маркеров PEth 16:0/16:0 и 18:1/18:1 в группах

женщин, употребляющих разные дозы алкоголя, во все визиты характеризовались высокой вариабельностью, большим размахом в определяемых значениях, значительным количеством выбросов, что косвенно указывает на тот факт, что образование этих биомаркеров может происходить не только под воздействием алкоголя, но и иных эндогенных факторов. Например,

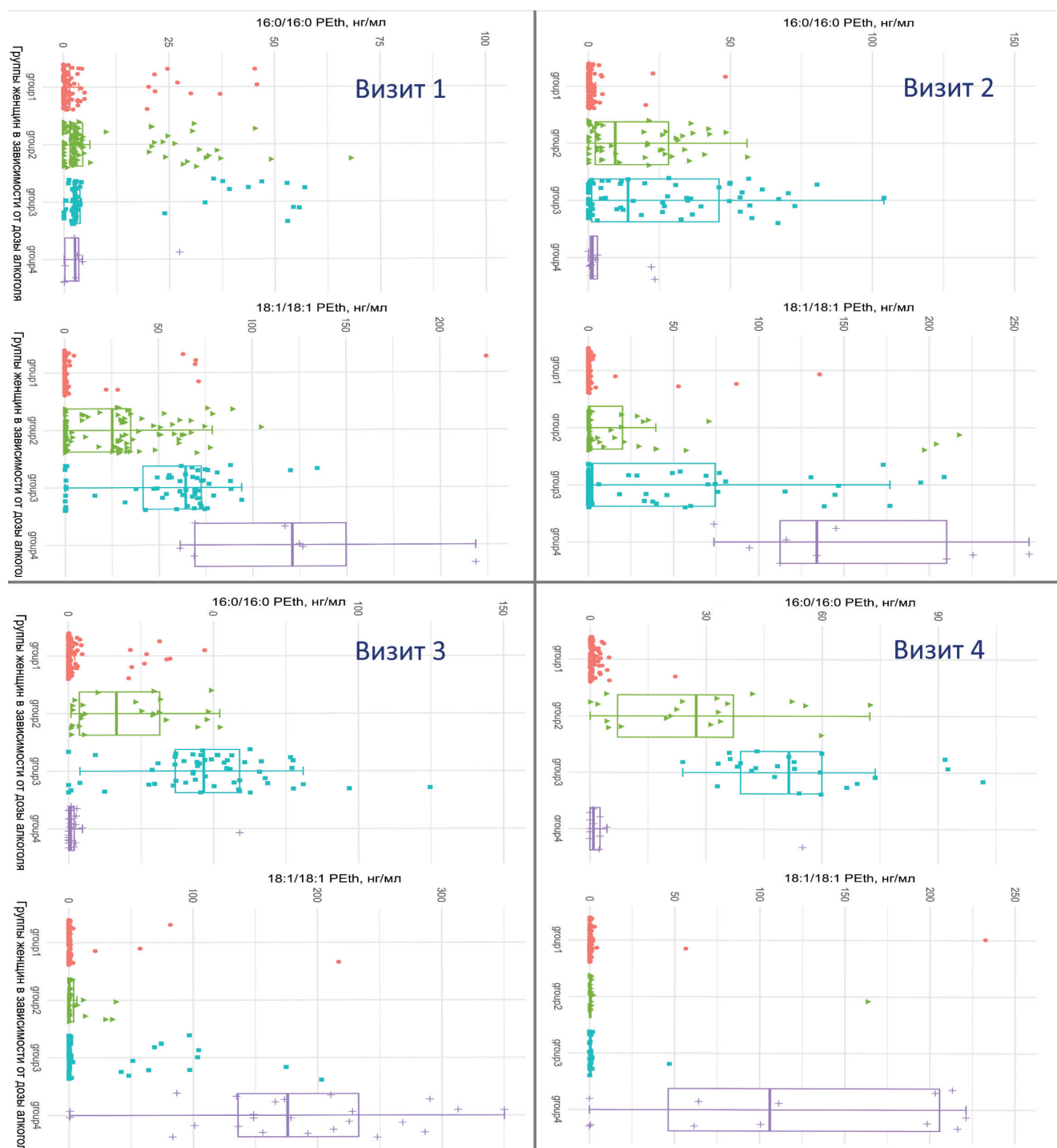


РИС. 1. Сравнительная оценка диапазона концентрации биомаркеров PEth 16:0/16:0, 18:1/18:1 в плазме крови беременных женщин в зависимости от употребления разных доз алкоголя, которые были установлены на основе концентрации 16:0/18:1PEth

FIG. 1. Comparative assessment of the PEth biomarker concentration range 16:0/16:0, 18:1/18:1 in the blood plasma of pregnant women, depending on the use of different doses of alcohol, which were determined based on the concentration of 16:0/18:1PEth

образование более легких PEth в кишечнике может происходить вследствие употребления значительного количества продуктов, провоцирующих условно эндогенную выработку этилового спирта. К таким продуктам могут относиться как кисломолочные продукты, так и пища со значительным содержанием сложных углеводов. Это может приводить к развитию процессов брожения в тонком кишечнике, частично усугубляющихся нарушением кишечной проходимости по мере развития плода и сдавления кишечника увеличивающейся в объеме маткой. Отдельно стоит отметить, что различные гомологи PEth под воздействием алкоголя образуются с различной скоростью, что приводит к определению разных уровней их концентрации. Так в нашем исследовании показано, что уровни PEth 16:0/16:0 и 18:1/18:1 оказались существенно ниже у одних и тех же субъектов исследования по сравнению с уровнем 16:0/18:1 PEth. Разница в уровне концентраций доходила до порядка, что согласуется с литературными сведениями, обосновывающими выбор PEth 16:0/18:1 и 16:0/18:2 в качестве прямых специфичных биомаркеров, как наиболее интенсивно вырабатываемых, накапливаемых и хорошо заметных в кровотоке [17].

Для того чтобы оценить степень взаимосвязи концентрации биомаркеров PEth 16:0/16:0, 18:1/18:1 и 16:0/18:1, в группах женщин употребляющих и не употребляющих

алкоголь в разные сроки гестации, мы провели корреляционный анализ (Табл. 2).

Выявлено, что между количественным содержанием маркеров PEth 16:0/16:0 и 18:1/18:1 прослеживаются преимущественно отрицательные корреляционные связи, в то время как между маркерами PEth 16:0/16:0 и 16:0/18:1, а также PEth 18:1/18:1 и 16:0/18:1 – преимущественно положительные корреляционные связи. Анализ взаимосвязи между маркерами PEth выявил наличие трех высоких корреляционных связей: между маркерами PEth 16:0/16:0 и 16:0/18:1 в 1-ой группе женщин на первом визите ($p=0,71$) и в 3-ей группе на четвертом визите ($p=0,72$), а также между маркерами PEth 18:1/18:1 и 16:0/18:1 в 3-ей группе на первом визите ($p=0,79$). Кроме этого выявлено наличие четырех заметных корреляционных связей: между маркерами 16:0/16:0 и 18:1/18:1 в 3-ей группе на первом визите ($p=0,65$), а также между маркерами PEth 18:1/18:1 и 16:0/18:1 во 2-ой группе на втором визите ($p=0,51$) и в 3-ей группе на втором ($p=-0,53$) и третьем визитах ($p=0,52$).

Таким образом, отсутствие четко прослеживаемых, однонаправленных корреляционных связей в концентрациях изученных метаболитов в группах женщин, употребляющих разные дозы алкоголя, не позволяет сделать однозначного вывода о возможности использования биомаркеров PEth 16:0/16:0 и 18:1/18:1

ТАБЛИЦА 2

КОЭФФИЦИЕНТ РАНГОВОЙ КОРРЕЛЯЦИИ СПИРМЕНА (ρ) МЕЖДУ МАРКЕРАМИ PETH В ГРУППАХ ЖЕНЩИН УПОТРЕБЛЯЮЩИХ РАЗНЫЕ ДОЗЫ АЛКОГОЛЯ

TABLE 2

SPEARMAN'S RANK CORRELATION COEFFICIENT (ρ) BETWEEN PETH MARKERS IN GROUPS OF WOMEN WHO CONSUME DIFFERENT DOSES OF ALCOHOL

Переменные для корреляционного анализа	Группы женщин, употребляющих разные дозы алкоголя, сформированные в зависимости от концентрации 16:0/18:1PEth							
	1-й визит (6-12 неделя гестации)				2-й визит (18-22 неделя гестации)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
	n=49	n=47	n=26	n=4	n=62	n=23	n=34	n=7
16:0/16:0PEth и 18:1/18:1PEth	-0,04	0,08	0,65	-0,40	0,12	-0,21	-0,34	-0,50
16:0/16:0PEth и 16:0/18:1PEth	0,71	-0,20	0,40	0,40	0,33	0,30	0,22	0,04
18:1/18:1PEth и 16:0/18:1PEth	0,11	0,34	0,79	0,60	-0,07	0,51	-0,53	0,57
	3-й визит (28-32 неделя гестации)				4-й визит (38-40 неделя гестации)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
	n=67	n=14	n=28	n=17	n=84	n=12	n=19	n=11
16:0/16:0PEth и 18:1/18:1PEth	0,08	-0,21	-0,36	-0,14	0,25	-0,40	-0,21	-0,34
16:0/16:0PEth и 16:0/18:1PEth	0,36	-0,09	0,06	-0,06	0,39	0,36	0,72	-0,40
18:1/18:1PEth и 16:0/18:1PEth	0,23	-0,05	0,52	0,35	0,11	-0,04	-0,11	0,19

в качестве сигнальных соединений для оценки факта и количества употребленного алкоголя.

В исследовании, проведенном ранее, нами было показано, что каждая вторая женщина репродуктивного возраста принимала алкоголь до беременности, 24,2 % не прекращали потреблять алкогольные напитки в пренатальном периоде [15]. Методом лабораторного определения 16:0/18:1PEth в крови установлено, что во время беременности 60,35; 51,44 и 49,54 % женщин продолжают употреблять алкоголь в I, II и III триместре соответственно [16].

Следует отметить, что если употребление алкоголя происходит в периоды развития специфических систем и органов плода, это может привести к патологии их развития. Например, воздействие алкоголя в течение первого триместра беременности может влиять на формирование костей лица и черепа, что приводит к характерным аномалиям лица, наблюдаемым у детей с ФАЧН. И наоборот, употребление алкоголя во втором и третьем триместрах влияет на антропометрические показатели и может приводить к нарушениям развития мозга, так как в эти периоды происходит рост и быстрое развитие органов и тканей плода [6].

Определение PEth в крови является важным инструментом для мониторинга употребления алкоголя во время беременности. Однако его использование ограничено, так как в настоящее время отсутствуют общепринятые пороговые значения концентраций PEth для дифференциации воздержания, умеренного употребления алкоголя и выявления чрезмерного потребления. Также недостаточно данных о специфичности и чувствительности различных гомологов PEth, которые различаются между собой связанными остатками жирных кислот. Существует мнение, что количественное определение суммы гомологов PEth лучше, чем измерение каждого в отдельности [18].

Таким образом, высокая частота употребления алкоголя беременными женщинами на всех сроках гестации и доказанное влияние даже малых доз алкоголя на беременность и плод подтверждают необходимость определения маркеров употребления алкоголя у беременных женщин для постановки диагноза, выбора стратегии наблюдения и ведения беременности для снижения риска формирования пороков развития.

Результаты настоящего исследования показали, что диапазон значений уровней биомаркеров PEth 16:0/16:0 и 18:1/18:1 в анализируемых группах варьирует в широких пределах и перекрывается для групп, выделенных в зависимости от количества употребляемого алкоголя по основному маркерному метаболиту 16:0/18:1 PEth. Также, не прослеживаются закономерности в выявлении максимальных значений PEth 16:0/16:0 и 18:1/18:1 в зависимости от дозы выпитого алкоголя. Поэтому, отсутствует возможность верифицировать граничные значения концентраций PEth 16:0/16:0 и 18:1/18:1 для использования их в качестве маркеров тяжести употребления спиртных напитков. Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что определение

концентрации маркеров PEth 16:0/16:0 и 18:1/18:1 в крови не может быть использовано для установления факта приема алкоголя. В то время как определение концентрации маркера 16:0/18:1PEth может быть использовано как для установления факта приема алкоголя, так и для установления дозы выпитого алкоголя, что делает использование этого биомаркера универсальным инструментом скрининга употребления алкоголя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод лабораторного количественного определения концентрации маркера 16:0/18:1PEth может быть использован как для установления факта приема алкоголя, так и для установления дозы выпитого спиртного напитка. Это делает определение уровня 16:0/18:1PEth в крови более универсальным инструментом скрининга употребления алкоголя по сравнению с другими маркерами PEth 16:0/16:0 и 18:1/18:1.

Финансирование

Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Popova S, Dozet D, Shield K, Rehm J, Burd L. Alcohol's Impact on the Fetus. *Nutrients*. 2021; 13(10): 3452. doi: 10.3390/nu13103452
2. Memo L, Gnoato E, Caminiti S, Pichini S, Tarani L. Fetal alcohol spectrum disorders and fetal alcohol syndrome: the state of the art and new diagnostic tools. *Early Hum Dev*. 2013; 89(1): 40-43. doi: 10.1016/S0378-3782(13)70013-6
3. Popova S, Lange S, Probst C, Parunashvili N, Rehm J. Prevalence of alcohol consumption during pregnancy and Fetal Alcohol Spectrum Disorders among the general and Aboriginal populations in Canada and the United States. *Eur J Med Genet*. 2017; 60(1): 32-48. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.09.010
4. Sundermann AC, Zhao S, Young CL, Lam L, Jones SH, et al. Alcohol Use in Pregnancy and Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019; 43(8): 1606-1616. doi: 10.1111/acer.14124
5. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Марьян А.Ю. Влияние алкоголя на плод и исход беременности. Фетальный алкогольный синдром и фетальный алкогольный спектр нарушений. *Бюллетень Восточно-Сибирского Научного Центра Сибирского Отде-*

ления Российской Академии Медицинских Наук. 2013; 6(94): 187-192. [Protopopova NV, Kolesnikova LI, Maryanyan AYU. The effect of alcohol on the fetus, and pregnancy outcome. Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders. *Bull East Sib Sci Cent Sib Branch Russ Acad Med Sci*. 2013; 6(94): 187-192. (In Russ.)].

6. Martín-Estal I, Castilla-Cortázar I, Castorena-Torres F. The Placenta as a Target for Alcohol During Pregnancy: The Close Relation with IGFs Signaling Pathway. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2021; 180: 119-153. doi: 10.1007/112_2021_58

7. Новикова Е.А., Семёнова Н.В., Карачева А.Н., Никитина О.А., Марьян А.Ю., Баирова Т.А., и др. Содержание продуктов липопероксидации и активность супероксиддисмутазы в крови у женщин в зависимости от уровня фосфатидилэтанола в первом триместре беременности. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 130-137. [Novikova EA, Semenova NV, Karacheva AN, Nikitina OA, Marianian AYU, Bairova TA, et al. Lipid peroxidation products and superoxide dismutase activity in women depending on the phosphatidylethanol level in the first trimester of pregnancy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(6): 130-137. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.13

8. Хапкина А.В., Михайлова А.В., Илюхина Д.М., Желткова Л.А. Использование лабораторных биомаркеров в диагностике хронического злоупотребления алкоголем. *Известия Тульского государственного университета. Естественные науки*. 2019; (4): 45-57. [Khapkina AV, Mikhailova AV, Ilyukhina DM, Zheltkova LA. Use of laboratory biomarkers in the diagnostics of chronic abuse of alcohol. *Izvestiya Tula State University. Natural Sciences*. 2019; (4): 45-57 (In Russ.)].

9. Berg T, Eliassen E, Jørgenrud B, Kabashi S, Petukhov A, Bogstrand ST. Determination of phosphatidylethanol 16:0/18:1 in whole blood by 96-well supported liquid extraction and UHPLC-MS/MS. *J Clin Lab Anal*. 2019; 33(1): e22631. doi: 10.1002/jcla.22631

10. Петухов А.Е., Мельник Е.В., Надеждин А.В., Тетеню Е.Ю., Суханова А.М., Панкратенко Е.П., и др. Разработка и валидация методики количественного определения фосфатидилэтанола в цельной крови. *Медицина*. 2022; 10(3): 1-12. [Petukhov AE, Melnik EV, Nadezhdin AV, Tetenova EYu, Sukhanova AM, Pankratenko EP, et al. Development and Validation of a Method for Quantitative Determination of Phosphatidylethanol in Whole Blood. *Meditina*. 2022; 10(3): 1-12. (In Russ.)]. doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-3-1-12

11. Петухов А.Е., Надеждина А.В., Богстранд С.Т., Брюн Е.А., Раменская Г.В., Кошкина Е.А., и др. Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем. *Наркология*. 2017; 2: 42-47. [Petukhov AE, Melnik EV, Nadezhdin AV, Tetenova EYu, Sukhanova AM, Pankratenko EP, et al. Development and Validation of a Method for Quantitative Determination of Phosphatidylethanol

in Whole Blood. *Meditina*. 2022; 10(3): 1-12. (In Russ.)]. doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-3-1-12

12. Helander A, Hansson T. National harmonization of the alcohol biomarker PEth. *Lakartidningen*. 2013; 110(39-40): 1747-1748.

13. Петухов А.Е., Надеждина А.В., Богстранд С.Т., Брюн Е.А., Раменская Г.В., Кошкина Е.А., и др. Сравнительный анализ методик определения фосфатидилэтанола в крови как биомаркера злоупотребления алкоголем. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2017; 60(5): 2326. doi: 10.17116/sudmed201760523-26

14. Bakhireva LN, Leeman L, Savich RD, Cano S, Gutierrez H, Savage DD, et al. The validity of phosphatidylethanol in dried blood spots of newborns for the identification of prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014; 38(4): 1078-1085. doi: 10.1111/acer.1234

15. Марьян А.Ю., Калькова А.Н., Рашидова М.А., Семёнова Н.В., Бельских А.В., Беляева Е.В., и др. Оценка течения гестационного процесса у женщин методом опроса и в зависимости от лабораторно подтвержденного факта употребления алкоголя в пренатальном периоде (кросс-секционное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 49-58. [Marianian AYU, Kalkova AN, Rashidova MA, Semenova NV, Belskikh AV, Belyaeva EV, et al. Assessment of the course of the gestational process using survey method and depending on the laboratory confirmed prenatal alcohol use (cross-section study). *Acta Biomedica Scientifica*. 2023; 8(4): 49-58. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.6

16. Беляева Е.В., Карачева А.Н., Баирова Т.А., Семёнова Н.В., Бельских А.В., Марьян А.Ю., и др. Определение фосфатидилэтанола 16:0/18:1PEth как биомаркера употребления алкоголя беременными женщинами. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2025; 179(2): 214-215. [Belyaeva EV, Karacheva AN, Bairova TA, Semenova NV, Belskikh AV, Maryanyan AYU, et al. Comparative clinical and laboratory analysis alcohol consumption by pregnant women. *Bull Exp Biol Med*. 2025; 179(2): 214-217. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2025-179-2-214-217

17. Perilli M, Toselli F, Franceschetto L, Cinquetti A, Ceretta A, Cecchetto G, Viel G. Phosphatidylethanol (PEth) in Blood as a Marker of Unhealthy Alcohol Use: A Systematic Review with Novel Molecular Insights. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(15): 12175. doi: 10.3390/ijms241512175

18. Марьян А.Ю., Карачева А.Н., Рашидова М.А., Бахтаирова В.И., Ильина А.Б. Перспективы использования лабораторных биомаркеров в диагностике употребления алкоголя в пренатальном периоде. *Доктор. Ру*. 2024; 23(2): 38-43. [Maryanyan AYU, Karacheva AN, Rashidova MA, Bakhtairova VI, Ilyina AB. Perspectives in Using of Laboratory Biomarkers in Diagnostics of Alcohol Use in the Prenatal Period. *Doctor.Ru*. 2024; 23(2): 38-43. (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-38-43

Сведения об авторах

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

Карачева Анастасия Николаевна – аспирант ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: kalkova_nastya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7626-020X>

Байрова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Семёнова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

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>

Марьяня Анаит Юрьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: anait_24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9544-2172>

Новикова Елизавета Анатольевна – младший научный сотрудник лаборатории биомедицинской микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: yelizaveta_novikova_2001@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1207-3309>

Никитина Ольга Андреевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: olga_tolpygina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1926-9694>

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

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

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>

Тюменцева Дарья Павловна – лаборант-исследователь лаборатории социально-значимых проблем репродуктологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: markova-darya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7926-5241>

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

Information about the authors

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

Anastasia N. Karacheva – Postgraduate student, Laboratory assistant-researcher at the laboratory of socially significant problems of reproductive science, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: kalkova_nastya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7626-020X>

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

Natalya V. Semenova – Dr. Sc. (Biol.), Chief Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Aleksey V. Belskikh – Cand. Sc. (Chem.), Engineer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: alex590750@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>

Anait Yu. Maryanyan – Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher, Laboratory at Socially Significant Problems of Reproductology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: anait_24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9544-2172>

Elizaveta A. Novikova – Junior Research Officer at the laboratory of biomedical microecology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: yelizaveta_novikova_2001@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1207-3309>

Olga A. Nikitina – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the laboratory of pathophysiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: olga_tolpygina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1926-9694>

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

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

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

Daria P. Tiumentceva – Laboratory assistant-researcher at the Laboratory of Socially Significant Problems of Reproductology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: markova-darya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7926-5241>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, academic adviser of the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

ЭНДОКРИННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ДИЗРАПТОРЫ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Артымук Н.В.¹,
Новикова О.Н.¹,
Беглов Д.Е.²**

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (650056, Кемеровская область–Кузбасс, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А, Россия)

² Министерство здравоохранения Кемеровской области – Кузбасса (650064, Кемерово, пр. Советский, 58, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Артымук Наталья Владимировна,
e-mail: artymuk@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В работе представлены данные систематических обзоров и метаанализов, посвященных проблеме влияния эндокринных химических дизрапторов (ЭХД) на репродуктивное здоровье женщин. ЭХД определяются как экзогенные химические вещества или комбинации химических веществ, которые влияют на любой аспект действия гормонов и вызывающие неблагоприятные последствия для здоровья интактного организма и/или его потомства в результате изменений эндокринной функции. В настоящее время раскрыты механизмы неблагоприятного воздействия многих ЭХД. Предполагается, что ЭХД могут действовать как агонисты или антагонисты стероидов, связываясь с рецепторами половых стероидов. ЭХД могут также действовать посредством негеномных механизмов путем блокирования рецепторов, связанных с G-белком. Наконец, вмешательство в действие стероидов может способствовать возникновению воспаления посредством различных механизмов, включая неспособность ограничить выработку активных форм кислорода. Этот систематический обзор содержит наиболее актуальные данные за последние 5 лет о неблагоприятном влиянии ЭХД на здоровье женщины и ее ребенка. Проведена оценка информационных баз данных Cochrane, MEDLINE, PubMed. Глубина поиска составила 5 лет.

Ключевые слова: эндокринные химические дизрапторы, репродуктивное здоровье, преждевременные роды

Статья поступила: 11.07.2024
Статья принята: 07.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Артымук Н.В., Новикова О.Н., Беглов Д.Е. Эндокринные химические дизрапторы и репродуктивное здоровье женщины. Обзор литературы. *Acta bio-medica scientifica*. 2025; 10(2): 57-67. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.6

ENDOCRINE CHEMICAL DISRAPTORS AND FEMALE REPRODUCTIVE HEALTH. LITERATURE REVIEW

**Artymuk N.V.¹,
Novikova O.N.¹,
BeglovD.E.²**

¹ Kemerovo State Medical University,
(Voroshilova str., 22 A, 650056 Kemerovo
region – Kuzbass, Kemerovo, Russian
Federation)

² Ministry of Health of the Kemerovo
Region – Kuzbass (pr. Soviet, 58, 650064
Kemerovo Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia V. Artymuk,
e-mail: artymuk@gmail.com

RESUME

The review presents data from systematic reviews and metaanalyses addressing the issue of the effects of endocrine chemical disraptors (ECDs) on women's reproductive health. ECDs are defined as exogenous chemicals or combinations of chemicals that affect any aspect of hormone action and cause adverse health effects to the intact organism and/or its offspring as a result of changes in endocrine function. Currently, the mechanisms of adverse effects of many ECDs have been disclosed. It is suggested that ECDs can act as steroid agonists or antagonists by binding to sex steroid receptors. ECDs may also act through non-genomic mechanisms by blocking G protein-coupled receptors. Finally, interference with the action of steroids can contribute to inflammation through various mechanisms, including the inability to limit the production of reactive oxygen species. This systematic review contains the most relevant data over the past 5 years on the adverse effects of ECD on the health of a woman and her child. Cochrane, MEDLINE, PubMed information bases were evaluated.

Keywords: endocrine chemical disraptors, reproductive health, premature birth

Received: 11.07.2024
Accepted: 07.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Artymuk N.V., Novikova O.N., BeglovD.E. Endocrine chemical disraptors and female reproductive health. Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 57-67. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.6

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы, в связи с глобальным ухудшением экологической ситуации, началось активное изучение воздействия таких антропогенных факторов, как эндокринные химические дизраптеры (ЭХД) на состояние репродуктивной системы, как у женщин, так и у мужчин. Эндокринные химические дизрапторы (ЭХД) / endocrine disrupting chemicals (EDC) или гормоноподобные ксенобиотики — это химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы. ЭХД определяются как экзогенные химические вещества или смеси химических веществ, которые влияют на любой аспект действия гормонов и вызывающие неблагоприятные последствия для здоровья интактного организма и/или его потомства в результате изменений эндокринной функции [1].

Значимым источником ЭХД является утилизация мусора, в частности сжигание пластмасс. Многие из них очень токсичны, обладают канцерогенным и нейротоксичным действиями, содержат ЭХД (фталаты, бисфенолы, пер- и полифторалкильные вещества (ПФАС), бромированные антипирены, фосфорорганические антипирены) [2].

Доказано влияние многих из них на риск возникновения онкологических заболеваний репродуктивных органов, эндометриоза, миомы матки, синдрома поликистозных яичников (СПЯ), бесплодия, акушерских осложнений [3, 4]. Показана взаимосвязь увеличения риска преждевременных родов (ПР) с воздействием таких ЭХД, как бисфенол А, фталаты, диэтилstilбестрол, полибромдифениловые эфиры, парабыны, тяжелые металлы, бензо[а]пирен [1, 5, 6, 7].

Одним из основных факторов риска, влияющих на неблагоприятные исходы беременности и родов, является гестационное воздействие химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы. Нарушения могут проявляться на материнском, эмбриональном (фетальном) / неонатальном и плацентарном уровнях. Факторы образа жизни, такие как диета и стресс, взаимодействуют с ЭХД, смягчая или усиливая их эффекты. В действии ЭХД участвуют такие биологически активные вещества, как медиаторы воспаления, окислительного стресса, гормональные, метаболитные, эпигенетические факторы и микробиом [8].

В настоящее время раскрыты механизмы неблагоприятного воздействия многих ЭХД. Предполагается, что ЭХД могут действовать как агонисты или антагонисты стероидов, связываясь с их рецепторами. ЭХД могут также действовать посредством негеномных механизмов, путем блокирования рецепторов, связанных с G-белком. Наконец, вмешательство в действие стероидов может способствовать возникновению воспаления посредством различных механизмов, включая неспособность ограничить выработку активных форм кислорода [9]. Воздействие ЭХД на беременную женщину оказывает неблагоприятное влияние не только на мать, но и на ее плод, а также может оказывать потенциальное влияние и на последующие поколения.

Химическое или токсическое воздействие на беременную женщину называется «воздействием нескольких поколений», которое пока является еще мало изученным [10].

В последние годы растет обеспокоенность тем, что воздействие загрязнения окружающей среды может также увеличить риск развития истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) и ПР [11]. Женщины, живущие вблизи дорог или в районах с высоким содержанием диоксида азота (NO_x), угарного газа (CO) и твердых частиц размером 2,5 мкм (PM_{2,5}; маркеры загрязнения воздуха), имеют значительно более высокие показатели ПР. Химические загрязнители также могут увеличивать риск ПР, усиливая воспаление, окислительный стресс или действуя, как ЭХД [12].

Достаточно изучены следующие группы ЭХД, которые могут потенциально оказывать неблагоприятное воздействие на репродуктивное здоровье: бисфенол А (BPA), фталаты, диоксины, пестициды, поллютанты, триклозан и парабыны [13].

Основные типы ЭХД, негативно влияющие на развитие беременности и их источники представлены в таблице 1 [14].

В систематическом обзоре, проведенном Seymore T.N. и соавт. (2022), включающем 35 статей (24 исследования на людях и 11 исследований на животных), суммировано воздействие фталатов на развитие и функционирование плаценты. В нем сообщается об изменениях, связанных с фталатами, для всех описанных характеристик плаценты (например, морфологии, выработки гормонов, васкуляризации, гистопатологии и экспрессии генов / белков). Наиболее постоянные изменения наблюдались в сосудах и морфологических конечных точках, включая состав клеток. Эти изменения имеют последствия для осложнений беременности, таких как преждевременные роды и задержка роста плода, а также потенциальные последствия для здоровья детей [15].

С целью проведения анализа возможности влияния ЭХД на риск развития ИЦН и ПР проведена оценка информационных баз данных Cochrane, MEDLINE, PubMed. Keywords (слова для поиска): «endocrine disrupting chemicals» and «cervical insufficiency», «endocrine disrupting chemicals» and «preterm birth». Глубина поиска составила 5 лет (2020–2024 гг.) [16].

Блок-схема исследования представлена на рис. 1.

В результаты проведенного исследования включена 51 публикация, соответствующая критериям поиска. После проверки заголовков и аннотаций, удаления дубликатов, отобрано 19 источников, соответствующих критериям отбора, из них 3 метаанализа, 11 проспективных когортных наблюдательных исследований, 2 ретроспективных исследований «случай-контроль».

Результаты анализа литературных данных по вопросам взаимосвязи между ЭХД и риска реализации ПР представлены в таблице 2.

Бисфенол А (БФА) является распространенным ЭХД и часто встречающимся в окружающей среде. Люди широко подвергаются воздействию БФА через многочисленные потребительские товары, включая

поликарбонатные пластмассы, медицинское оборудование, стоматологические пломбировочные материалы на полимерной основе, очки и средства личной гигиены. В метаанализе, проведенном Namat A. et al. (2021), на основе объединения результатов 7 исследований,

в которых измеряли уровень БФА в образцах мочи и крови, было обнаружено, что повышенный риск ПР связан с воздействием БФА (ОШ 1,35; 95 % ДИ 1,04–1,67) со средней степенью статистической достоверности [17].

ТАБЛИЦА 1

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫХ ЭХД, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, И ИСТОЧНИКИ ИХ СОДЕРЖАНИЯ

TABLE 1

BRIEF DESCRIPTION OF THE MOST IMPORTANT ECDS AFFECTING THE COURSE OF PREGNANCY AND SOURCES OF THEIR CONTENT

Группа ЭДХ	Молекулы	Источники
Бисфенолы	Бисфенол А (BPA), бисфенол S (BPS), бисфенол F (BPF), бисфенол В (BPB), бисфенол AF (BPAF), тетраметилбисфенол F (TMVPF), тетрабромбисфенол А (TBVPA)	Пищевая упаковка, бутылки, изделия из металла с покрытием, банки, столовая посуда, порошки для покрытия, медицинские материалы, стоматологические герметики, бумага для термопечати
Фталаты (ПАЭ)	Первичные молекулы: диэтилфталат (DEP), ди(2-этилгексил)фталат (DEHP), ди(2-пропилгептил)фталат (DPHP), диизононилфталат (DINP), бензилбутилфталат (BBP), ди- n-бутилфталат (DBP), диметилфталат (DMP), ди- n-октилфталат (DNOP), диизононилциклогександикарбоксилат (DINCH). Метаболиты: Моноэтилфталат (MEP), Моно(2-этил-5-гидроксигексил)фталат (МЕННР), Моно(2-этилгексил)фталат (МЕНР), Моно(2-этил-5-оксогексил)фталат (МЕОН), Моно. (2-этил-5-карбоксипентил)фталат (MECPP), моно(3-карбоксипропил)фталат (MCP), моноизобутилфталат (MIBP), монобутилфталат (MBP), моно- n-бутилфталат (MNBP), Монобензилфталат (MBZP), Моно-(2-этил-5-оксогексил)фталат (MEONP), Монокарбоксизононилфталат (MCNP), Монокарбоксиизооктилфталат (MCOP)	Пищевая упаковка, фармацевтические покрытия, средства личной гигиены (парфюмерия, дезодоранты, мыло, шампуни, лосьоны), игрушки, текстиль, строительные материалы, медицинское оборудование
Пестициды	Хлорорганические пестициды (ХОП): 4,4'-дихлордифенил-трихлорэтан (ДДТ), гексахлорбензол, дильдрин, линдан. Органофосфаты (ФОП): паратион, метилпаратион, малатион. Пиретроиды: фенвалерат, перметрин, дельтаметрин	Борьба с насекомыми, грибами и сорняками
Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ)	Полихлорированные дифенилы (ПХД) Полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ)	Строительные материалы, электрооборудование, краски, текстиль, мебель, пены, гидравлические жидкости, процессы горения
Перфторированные алкилированные вещества (ПФАС) / Перфторированные соединения (ПФУ)	Перфтороктановый сульфонат (ПФОС), перфтороктановая кислота (ПФОК), перфторнонановая кислота (ПФНА)	Посуда с антипригарным покрытием, противопожарные пены, водонепроницаемая одежда, средства личной гигиены, противообрастающие краски
Парабены	Метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен	Средства личной гигиены
Фитоэстрогены	Изофлавоны: генистеин, даидзеин, глицитеин. Куместаны: куместрол, линьян	Натуральные: соя (и производные продукты), фасоль, нут, горох, чечевица, фрукты (смородина, изюм), овощи (брокколи, цветная капуста и др.)



РИС. 1.
Блок-схема исследования

FIG. 1.
Study Flow Diagram

В китайском наблюдательном когортном исследовании, проведенном Chen Y. (2021) на 847 женщинах, с построением модели логистической регрессии показано, что воздействие БФА в 1-м триместре значительно увеличивает риск ПР (ОШ 1,98, 95 % ДИ 1,10–3,58) [5].

При этом популяционное проспективное когортное исследование, проведенное Sol C.M. (2021) в США на 1379 беременных женщинах, в котором определялось содержание бисфенола А, S и F в моче беременных в первом, втором и третьем триместрах беременности, продемонстрировало противоположные результаты – отсутствие взаимосвязи между уровнем бисфенолов и риском ПР [24].

Метаанализ, проведенный Wu Y. и соавт. (2022), показал взаимосвязь воздействия тяжелых металлов (ОШ 1,23; 95 % ДИ 1,17–1,29) и фталатов (ОШ 1,31; 95 % ДИ 1,21–1,42) с повышенным риском ПР. В частности, установлено, что воздействие свинца, кадмия, хрома, меди и марганца на мать коррелирует с повышенным

риском ПР. Кроме того, экспозиция на мать моноэтилфталата, моно-2-этил-5-карбоксипентилфталата, монобензилфталата и ди (2-этилгексил) фталата были также ассоциированы с ПР [18].

Метаанализ, проведенный Liu B. и соавт. (2024), включавший 101 исследование, показал взаимосвязь с увеличением риска ПР воздействия полифторалкильных веществ (ПФАВ) и фталатов (ПАЭ). ПФАВ продемонстрировало более высокий риск ПР (ОШ 1,16, 95 % ДИ 1,03–1,32) для воздействия фталатов ОШ 1,16 (95 % ДИ 1,11–1,21). Фенол / парабен в проведенном исследовании не увеличивал риск ПР (ОШ 1,03, 95 % ДИ 0,95–1,11) [19].

Фталаты — это класс химических веществ, обнаруженных у 99–100 % беременных женщин, протестированных в рамках Национального исследования питания и обследования здоровья США (NHANES). Это повсеместно встречающиеся химические вещества, содержащиеся в широко используемых пластмассах и загрязнителях при производстве продуктов питания.

Фталаты также используются в качестве стабилизаторов цвета и ароматизаторов в средствах личной гигиены. Известно, что эти химические вещества нарушают работу эндокринной системы и усиливают окислительный стресс и воспаление [22].

В исследовании Sienas L. и соавт. (2022), включавшем 1408 женщин (61 % чернокожих, 32 % белых) изучалась взаимосвязь уровней 14 метаболитов фталатов в сыворотке крови и риска ПР. Авторами

была обнаружена взаимосвязь между концентрацией фталатов (моно- н-бутилфталат – MBP) и повышенным риском поздних ПР не зависимо от расы женщин [22].

В исследовании, проведенном Cathey A.L. и соавт. (2022), продемонстрирована взаимосвязь фталатов и риска ранних ПР. Показано, что при беременности плодом мужского пола имеется больший риск увеличения ПР при воздействии фталатов [23].

ТАБЛИЦА 2

ИССЛЕДОВАНИЯ, ИЗУЧАЮЩИЕ ЭХД И ИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА РИСК ПР

TABLE 2

STUDIES EXAMINING ECDS AND ITS IMPACT ON RISK OF PRETERM BIRTH

ФИО автора, год, страна	Дизайн исследования / количество пациенток	Изучаемое ЭХД	Риск ПР
Namat A. et al., 2021, Норвегия [17]	Метаанализ, 7 исследований	Бисфенол А	Более высокий уровень воздействия бифторид-фторид аммония (БФА) связан с повышенным риском ПР
Wu Y., 2022, Китай [18]	Метаанализ, 59 исследований	Тяжелые металлы, фталаты	Воздействие тяжелых металлов, фталатов связано с ПР
Liu B., 2024, Китай [19]	Метаанализ, 101 исследование: когортные (n = 69), «случай-контроль» (n = 32)	ПФАВ (n = 34), фталаты (n = 31), фенолы / парабыны (n = 20), хлорорганические соединения (n = 20)	Поли-и перфторалкильные вещества (ПФАВ) и фталаты были связаны с увеличением риска ПР. Фенол / парабен не увеличивает риск ПР
Chen Y., 2021, Китай [5]	Проспективное наблюдательное когортное исследование, 847 беременных женщин	4 фталата, 2 парабена, три фенола и 4 бензотриазола и бензотиазола	Бисфенол А – фактор, наиболее способствующий развитию ПР среди обнаруженных ЭХД
Teiri H., 2022, Иран [20]	Проспективное эпидемиологическое исследование, 166 беременных	Бензофенолы (БФ)	Концентрации БФ-3 и БФ-1 были ассоциированы с более низким средним весом девочек при рождении по сравнению с мальчиками
Gaspari L., 2023, Франция [21]	Общенациональное ретроспективное наблюдательное исследование с участием 529 женщин	ДЭС (диэтилстильбестрол)	Частота ПР составила 2,7 % без ДЭС и увеличилась до 14,9 % с ДЭС. Масса тела у доношенных детей и внуков женщин, получивших ДЭС при беременности, была выше
Peltier M.R., 2021, США [12]	Многоцентровое групповое исследование «случай-контроль», 184 женщины со своевременными родами и 184 женщины с ПР	ПБДЭ (полибромированные дифениловые эфиры)	Высокие концентрации ПБДЭ-47 в плазме в первом триместре увеличивают риск индуцированных и спонтанных ПР
Sienas L., 2022, США [22]	Наблюдательное проспективное когортное исследование, 1408 женщин (61 % чернокожих, 32 % белых)	14 метаболитов фталатов	Обнаружена взаимосвязь между концентрацией монобутилфталата (MBP) и риском поздних ПР

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

TABLE 2 (continued)

Cathey A.L., 2022, США [23]	Проспективное когортное исследование PROTECT Puerto Rico, 976 беременных	Фталаты	Фталаты связаны с увеличением риска ПР, особенно в случае беременности плодом мужского пола
Sol C.M., 2021, США [24]	Популяционное проспективное когортное исследование, 1379 беременных	Бисфенол А, S и F	Бисфенолы не были связаны с риском ПР
Chan M., 2023, США [25]	Наблюдательное проспективное пилотное исследование, 164 беременных	Средства личной гигиены (фталаты и парабены)	Использование средств для волос, особенно масла для волос, во время беременности может быть связано с более низким средним Z-показателем массы тела при рождении для гестационного возраста
Lesseur C., 2022, США [26]	Наблюдательное многоцентровое когортное исследование, 163 беременных: 69 ПР (< 37 недель) и 94 срочных родов	Гербициды на основе глифосата	Взаимосвязь возможна. Необходимы дальнейшие исследования
Zhang Y., 2020, США [27]	Наблюдательное проспективное когортное исследование, субфертильные пары (беременность после лечения бесплодия): 419 матерей, 229 отцов и 420 живорожденных	Диэтилгексифталат (ДЭГФ)	Повышенное воздействие метаболитов ДЭГФ на мать увеличивает риск ПР
Wang Z., 2022, США [28]	Наблюдательное многоцентровое многогрупповое проспективное исследование, 2046 женщин без ожирения и 396 женщин с ожирением	Полибромдифенило-вые эфиры (ПБДЭ)	ПБДЭ связаны с укорочением беременности и более высоким риском ПР среди беременных женщин, не страдающих ожирением
Preston E.V., 2021, США [3]	Наблюдательное когортное проспективное исследование, 156 женщин	Продукты для волос (фталаты, фенолы и парабены)	Частое использование масла для волос ассоциировано с ПР.
Kofoed A.B., 2021, Дания [29]	Ретроспективное исследование «случай-контроль», 885 беременностей с воздействием низкохлорированных полихлорированных дифенилов (НПД) и 3327 беременностей без воздействия НПД	Низкохлорированные полихлорированные дифенилы (НПД)	Повышение риска ПР (ОШ 1,13 (95 % ДИ 0,76–1,67).
Zhao N., 2022, Китай [30]	Проспективное когортное исследование, 83 недоношенных новорожденных и 82 доношенных новорожденных	Бензо[а]пирены (BaP)	Повышенный риск ПР наблюдался по мере межквартильного увеличения уровня аддукта материнской BaP-ДНК

Бензофеноны (БФ) являются одними из новых загрязнителей окружающей среды и включены в группу химических веществ, которые могут нарушать работу эндокринной системы у человека и животных [20]. Эти соединения используются в средствах личной

гигиены, косметике, солнцезащитных очках, пластиковой упаковке и солнцезащитных кремах в качестве защиты от ультрафиолета [20]. БФ могут естественным образом присутствовать в некоторых продуктах, таких, как виноград, горная папайя и черный чай. Они

также используются в качестве ароматизаторов и стабилизаторов запаха в полиграфической промышленности и в снотворных [31]. Пути абсорбции БФ у человека включают вдыхание, всасывание через кожу и проглатывание [20].

В исследовании, проведенном в Иране, продемонстрирована значительная положительная связь 2,4-дигидроксибензофенон (БФ-1), 2-гидрокси-4-метоксибензофенона (БФ-3) с гестационным возрастом у всех новорожденных. Концентрации БФ-3 и БФ-1 были связаны со снижением гестационного возраста в большей степени у девочек, что, вероятно, приводило к более низкому среднему их весу при рождении по сравнению с мальчиками [32].

Диэтилстилбэстрол (ДЭС) — это мощный синтетический нестероидный эстроген, принадлежащий к семейству химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы. Ранее с конца 1930-х по 1970-е годы он широко назначался беременным женщинам. Несмотря на то, что плацента считается важным барьером для защиты плода во время беременности, ДЭС, как и другие ЭХД, может проникать через плаценту и вызывать необратимые неблагоприятные последствия для здоровья матерей, его принимавших, их детей, а также внуков [33].

В настоящее время доказано, что у дочерей и внуков женщин, получавших ДЭС при беременности, имеется повышенная заболеваемость аденокарциномой влагалища, бесплодием и ранней менопаузой, а у сыновей и внуков имеется повышенный риск гипоспадии, бесплодия и некоторых других видов рака. Несмотря на то, что медицинское использование ДЭС было прекращено, коммерческое использование пластификаторов, многие из которых действуют как ДЭС, сохраняется [33].

В исследование, проведенное Gaspari L. и соавт. (2023), из 529 отобранных 74 женщины, подвергавшиеся воздействию ДЭС, которые родились между 1939 и 1945 годами. Им был назначен ДЭС для предотвращения выкидыша и ПР. Несмотря на то, что не удалось четко продемонстрировать прямое влияние воздействия ДЭС на риск ПР, вероятно, из-за небольшого размера выборки, полученные данные все же подтверждают влияние ДЭС на риск ПР. Это ретроспективное обсервационное исследование предполагает, что пренатальное воздействие ДЭС связано с более высоким риском ПР и значительным увеличением показателей массы тела у доношенных новорожденных [21].

Полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ) и полибромированные дифенилы (ПБД) представляют собой экологически стойкие полигалогенированные органические соединения, которые повсеместно распространены благодаря их использованию в качестве антипиренов в различных потребительских товарах, включая электронное оборудование, мебель, текстиль и мелкую бытовую технику. Поскольку ПБДЭ полуперсистируют и не связаны химически с субстратом, они могут вымываться из продуктов и загрязнять окружающую среду. Воздействие ПБДЭ на население в целом

происходит при вдыхании загрязненного воздуха, проглатывании загрязненной воды и продуктов питания, пыли в помещении, а также при контакте с кожей. Наблюдательное многоцентровое многолетнее проспективное исследование, проведенное Wang Z. и соавт. (2022), включавшее когорты женщин без ожирения ($n = 2046$) и с ожирением ($n = 396$) из Национального института здоровья детей и развития человека Юнис Кеннеди Шрайвер (NICHD) «Исследования роста плода – когорты Синглтон», показало, что ПБДЭ связаны с укорочением беременности и более высоким риском очень ранних ПР среди беременных женщин, не страдающих ожирением [28].

По данным литературы, почти 100 % женщин Северной Америки имеют в плазме уровни антипиренов, таких как полибромдифениловые эфиры (ПБДЭ). Эти молекулы имеют сходную структуру с гормонами щитовидной железы и могут действовать как ЭХД. Ранее доказано, что дисфункция щитовидной железы связана с повышенным риском ПР. В многоцентровом групповом исследовании, проведенном Peltier M.R. и соавт. (2021), показано, что высокие концентрации ПБДЭ-47 в первом триместре беременности значительно повышают риск как индуцированных (ОШ 2,35, 95 % ДИ 1,31–4,21), так и спонтанных (ОШ 1,76, 95 % ДИ 1,02–3,03) ПР [12].

Общеизвестно, что продукты личной гигиены часто содержат ЭХД, такие как фталаты и парабены. Доказано, что метаболиты фталатов и парабены влияют на гормональные пути и связываются с ядерными рецепторами. Сообщалось о расовых и этнических различиях в концентрациях метаболитов фталата и парабенов в моче беременных, что указывает на потенциальные различия в моделях использования средств личной гигиены [25]. В пилотном исследовании на 164 беременных женщинах Chan M. et al. (2023) показано, что использование средств для волос, особенно масла для волос, во время беременности может быть связано с более низким средним показателем массы тела при рождении для гестационного возраста. Поскольку использование продуктов личной гигиены представляет собой модифицируемый фактор риска воздействия ЭХД, эти результаты могут послужить основой для рекомендаций по профилактике неблагоприятных перинатальных исходов [25].

В исследовании, проведенном Preston E. и соавт. (2021) в Медицинском центре Бет Исраэль Дьяконесса (BIDMC) в Бостоне (Массачусетс) на подгруппе из 156 женщин показано, что частое использование масла для волос при беременности ассоциировано с увеличением риска ПР. Гестационный возраст новорожденных, рожденных женщинами, которые пользовались маслом для волос во время беременности был меньше, чем у новорожденных от женщин, которые не использовали этот продукт (β : -8,3 дня; 95 % ДИ -14,9, -1,6) [34].

Воздействие на человека гербицидов на основе глифосата (ГБГ) быстро растет во всем мире. Большинство исследований воздействия ГБГ на здоровье были сосредоточены на профессиональных условиях и исходах

рака, и лишь немногие изучали его воздействие в отношении здоровья беременных женщин и их новорожденных. В исследовании на 163 беременных женщинах, проведенном в США, «Развитие младенцев и окружающая среда» (TIDES) авторы оценили связь между пренатальным воздействием ГБГ и продолжительностью беременности. Доказана взаимосвязь между уменьшением срока беременности и уровнем ГБГ у матери (ОШ 1,31, 95 % ДИ 1,00–1,71) [26].

В контексте текущей дискуссии многочисленные исследования сообщают о повышенном риске ПР после воздействия на мать различных ЭХД искусственного происхождения, а также некоторых тяжелых металлов. Несмотря на то, что механизмы действия ЭХД различаются, они, прямо или косвенно влияют на действие прогестерона, что может играть решающую роль в поддержании релаксации мышц матки до срока родов. Кроме того, например, известно, что кадмий, тяжелый металл, присутствующий в табачном дыме, нарушает выработку прогестерона яичниками и плацентой [10]. Наибольшие доказательства в отношении увеличения рисков ПР имеют бисфенол А, ПФАВ и фталаты [17, 18, 19]. Тем не менее, в отношении бисфенола А имеются исследования, не подтверждающие его влияние на увеличение риска ПР [24]. Достаточно противоречивые данные продемонстрированы о влиянии на риск ПР хлорсодержащих органических ЭХД [29]. Представляется, что наиболее перспективным является изучение влияния полициклического ароматического углеводорода (ПАУ) бензо[а]пирена (BaP) на риск ПР, поскольку это вещество наиболее распространено и используется в качестве индикатора загрязненности внешней среды [27]. В настоящее время доказана взаимосвязь BaP с риском развития рака молочной железы [15], рака яичника [35], эндометриоза [36], невынашивания беременности [37], задержкой роста плода [25], преждевременным разрывом плодных оболочек [38].

В исследовании «случай-контроль», проведенном Zhao N. (2022) в Китае, и включавшем 83 недоношенных и 82 доношенных новорожденных, повышенный риск ПР наблюдался по мере межквартильного увеличения уровня аддукта материнской BaP-ДНК (ОШ 1,27, 95 % ДИ 0,95–1,67). По сравнению с низким уровнем материнских аддуктов, высокий уровень аддуктов был связан с риском ПР (ОШ 2,05, 95 % ДИ 1,05–4,01). Высокие уровни аддуктов были связаны примерно с 2–4-кратным увеличением риска ПР среди женщин с низким потреблением витаминов А, С, Е, фолиевой кислоты и кальция во время до и / или после зачатия [30].

В исследовании Agarwal P. (2018) у женщин с ПР относительно женщин со своевременными родами зарегистрирован значительно более высокий уровень BaP и малонового диальдегида (МДА) при тенденции к снижению глутатиона [39]. Доказана взаимосвязь между уровнем сывороточных антител к BaP и риском преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) [38].

Систематический обзор и метаанализ, проведенный Sewor C. и соавт. (2024), показал потенциальную связь между воздействием полициклических

ароматических углеводородов (ПАУ) в рационе питания и неблагоприятными исходами родов. Потребление ПАУ в рационе было связано с более низким весом при рождении (5,65 г; 95 % ДИ – 16,36, 5,06) и длиной тела (0,04 см; 95 % ДИ – 0,08, 0,01) [40]. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что беременным женщинам следует избегать употребления жареной, копченой и жирной пищи, которая богата ПАУ и может иметь неблагоприятные последствия для развивающегося плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования последних лет доказывают, что ЭХД являются факторами риска развития неблагоприятных исходов беременности и родов, воздействуя структурой молекул на системы организма, в первую очередь эндокринную систему как материнского, так и эмбрионального (плодового) / неонатального и плацентарного уровней. С целью улучшения исходов родов требуется дальнейшее изучение механизмов воздействия ЭХД на организм матери и эмбриона (плода) как через непосредственное геномное, эпигеномное их участие, так и опосредованное за счет влияния различных биологически активных веществ, таких как медиаторов воспаления, окислительного стресса, гормональных и метаболомных изменений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020; 16(1): 45–57. doi: 10.1038/s41574-019-0273-8
2. Landrigan PJ, Raps H, Cropper M, et al. The Minderoo-Monaco Commission on Plastics and Human Health. *Ann. Glob. Health.* 2023; 89(1): 23. doi: 10.5334/aogh.4056
3. Preston EV, Fruh V, Quinn MR, et al. Endocrine disrupting chemical-associated hair product use during pregnancy and gestational age at delivery: a pilot study. *Environ. Health.* 2021; 20(1): 86. doi: 10.1186/s12940-021-00772-5
4. Hulshoff CC, Bosgraaf RP, Spaanderman MEA, et al. The efficacy of emergency cervical cerclage in singleton and twin pregnancies: a systematic review with meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2023; 5(7): 100971. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.100971
5. Chen Y, Xiao H, Namat A, et al. Association between trimester-specific exposure to thirteen endocrine disrupting chemicals and preterm birth: Comparison of three statistical models. *Sci. Total. Environ.* 2022; 851(2): 158236. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.158236
6. Monangi N, Xu H, Khanam R, et al. Association of maternal prenatal selenium concentration and preterm

- birth: a multicountry meta-analysis. *BMJ Glob. Health.* 2021; 6(9): e005856. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005856
7. Cornish RP, Magnus MC, Urhoj SK, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of preterm birth: a collaboration using large routine health datasets. *BMC Med.* 2024; 22(1): 10. doi: 10.1186/s12916-023-03230-w
8. Padmanabhan V, Song W, Puttabyatappa M. Praeg-natio Perturbatio-Impact of Endocrine-Disrupting Chem-icals. *Endocr. Rev.* 2021; 42(3): 295-353. doi: 10.1210/en-drev/bnaa035
9. Stephens VR, Rumph JT, Ameli S, et al. The Potential Relationship Between Environmental Endocrine Disruptor Exposure and the Development of Endometriosis and Ad-enomyosis. *Front. Physiol.* 2022; 12: 807685. doi: 10.3389/fphys.2021.807685
10. Rumph JT, Stephens VR, Archibong AE, et al. Envi-ronmental Endocrine Disruptors and Endometriosis. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 2020; 232: 57-78. doi: 10.1007/978-3-030-51856-1_4
11. Porpora MG, Piacenti I, Scaramuzzino S, et al. En-vironmental contaminants exposure and preterm birth: a systematic review. *Toxics.* 2019; 7(1): 11. doi: 10.3390/toxics7010011
12. Peltier MR, Fassett MJ, Arita Y, et al. Women with high plasma levels of PBDE-47 are at increased risk of preterm birth. *J. Perinat. Med.* 2021; 49(4): 439-447. doi: 10.1515/jpm-2020-0349
13. Chiang C, Mahalingam S, Flaws JA. Environmen-tal Contaminants Affecting Fertility and Somatic Health. *Semin. Reprod. Med.* 2017; 35(3): 241-249. doi: 10.1055/s-0037-1603569
14. Puche-Juarez M, Toledano JM, Moreno-Fernandez J, et al. The Role of Endocrine Disrupting Chemicals in Ges-tation and Pregnancy Outcomes. *Nutrients.* 2023; 15(21): 4657. doi: 10.3390/nu15214657
15. Seymore TN, Rivera-Núñez Z, Stapleton PA, et al. Phthalate Exposures and Placental Health in Animal Mod-els and Humans: A Systematic Review. *Toxicol. Sci.* 2022; 188(2): 153-179. doi: 10.1093/toxsci/kfac060
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRIS-MA 2020 statement: an updated guideline for reporting sys-tematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71
17. Namat A, Xia W, Xiong C, et al. Association of BPA exposure during pregnancy with risk of preterm birth and changes in gestational age: A meta-analysis and sys-tematic review. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021; 220: 112400. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112400
18. Wu Y, Wang J, Wei Y, et al. Maternal exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) and preterm birth: A systematic review, meta-analysis, and meta-re-gression analysis. *Environ. Pollut.* 2022; 292(A): 118264. doi: 10.1016/j.envpol.2021.118264
19. Liu B, Lu X, Jiang A, et al. Influence of maternal en-docrine disrupting chemicals exposure on adverse preg-nancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2024; 270: 115851. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.115851
20. Teiri H, Samaei MR, Dehghani M, et al. The asso-ciation of prenatal exposure to benzophenones with ges-tational age and offspring size at birth. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2022; 29(17): 24682-24695. doi: 10.1007/s11356-021-17634-9
21. Gaspari L, Soyer-Gobillard MO, Rincheval N, et al. Birth Outcomes in DES Children and Grandchildren: A Mul-tigenerational National Cohort Study on Informative Fami-lies. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2023; 20(3): 2542. doi: 10.3390/ijerph20032542
22. Sienas L, Albright C, Ni Y, et al. Associations be-tween Phthalate Exposure and Gestational Age at Delivery in a Diverse Pregnancy Cohort. *Toxics.* 2022; 10(12): 754. doi: 10.3390/toxics10120754
23. Cathey AL, Aung MT, Watkins DJ, et al. Media-tion by hormone concentrations on the associations be-tween repeated measures of phthalate mixture exposure and timing of delivery. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2022; 32(3): 374-383. doi: 10.1038/s41370-021-00408-3
24. Sol CM, van Zwol-Janssens C, Philips EM, et al. Maternal bisphenol urine concentrations, fetal growth and adverse birth outcomes: A population-based prospec-tive cohort. *Environ. Health.* 2021; 20(1): 60. doi: 10.1186/s12940-021-00747-6
25. Chan M, Mita C, Bellavia A, et al. Racial / ethnic disparities in pregnancy and prenatal exposure to endo-crine-disrupting chemicals commonly used in personal care products. *Curr. Environ. Health Rep.* 2021; 8(2): 98-112. doi: 10.1007/s40572-021-00317-5
26. Lesseur C, Pathak KV, Pirrotte P, et al. Urinary gly-phosate concentration in pregnant women in relation to length of gestation. *Environ. Res.* 2022; 203: 111811. doi: 10.1016/j.envres.2021.111811
27. Zhang Y, Mustieles V, Yland J, et al. Associa-tion of Parental Preconception Exposure to Phthalates and Phthalate Substitutes with Preterm Birth. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3(4): e202159. doi: 10.1001/jamanetworkop-2020.2159
28. Wang Z, Zhang C, Williams PL, et al. Polybromi-nated diphenyl ethers in early pregnancy and preterm birth: Findings from the NICHD Fetal Growth Studies. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2022; 243: 113978. doi: 10.1016/j.ijheh.2022.113978
29. Kofoed AB, Deen L, Hougaard KS, et al. Maternal exposure to airborne polychlorinated biphenyls (PCBs) and risk of adverse birth outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2021; 36(8): 861-872. doi: 10.1007/s10654-021-00793-x
30. Zhao N, Wu W, Cui S, et al. Correction: Effects of Benzo [a]pyrene-DNA adducts, dietary vitamins, folate, and carotene intakes on preterm birth: a nested case-con-trol study from the birth cohort in China. *Environ. Health.* 2022; 21(1): 55. doi: 10.1186/s12940-022-00867-7
31. Alamri MS, Qasem AAA, Mohamed AA, et al. Food packaging's materials: A food safety perspective. *Saudi J. Biol. Sci.* 2021; 28(8): 4490-4499. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.04.047
32. Sakhvidi MJZ, Danaei N, Dadvand P, et al. The pro-spective epidemiological research studies in IrAN (PER-SIAN) birth cohort protocol: Rationale, design and meth-odology. *Longit. Life Course Stud.* 2021; 12(2): 241-262. doi: 10.1093/aje/kwx314

33. Al Jishi T, Sergi C. Current perspective of diethylstilbestrol (DES) exposure in mothers and offspring. *Reprod. Toxicol.* 2017; 71: 71-77. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.04.009
34. Chan M, Preston EV, Fruh V, et al. Use of personal care products during pregnancy and birth outcomes - A pilot study. *Environ. Res.* 2023; 225: 115583. doi: 10.1016/j.envres.2023.115583
35. Ferreira A, Bernardes J, Gonçalves H. Risk Scoring Systems for Preterm Birth and Their Performance: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2023; 12(13): 4360. doi: 10.3390/jcm12134360
36. Vernet G, Watson H, Ridout A, et al. The role of PTB clinics: a review of the screening methods, interventions and evidence for preterm birth surveillance clinics for high-risk asymptomatic women. *Women's Health Bulletin.* 2017; 44(4): e12667. doi: 10.1002/14651858.CD012505.pub2
37. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223(1): 42-65.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.266
38. Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г. Иммунологические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22+0-36+6 недель беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2017; 3: 58-62. [Elizarova NN, Artymuk NV, Polenok EG. Immunological features of women with premature rupture of membranes at 22 + 0-36 + 6 weeks of pregnancy. *Fundamental and clinical medicine.* 2017; 3: 58-62. (In Russ.).] doi: 10.23946/2500-0764-2017-2-3-58-62
39. Anand M, Singh L, Agarwal P, et al. Pesticides exposure through environment and risk of pre-term birth: a study from Agra city. *Drug. Chem. Toxicol.* 2019; 42(5): 471-477. doi: 10.1080/01480545.2017.1413107
40. Sewor C, Eliason S, Jaakkola JJK, et al. Dietary Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH) Consumption and Risk of Adverse Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Amegah. AK. Environ. Health Perspect.* 2024; 132(1): 16002. doi: 10.1289/EHP12922

Сведения об авторах

Артымук Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ; e-mail: artymuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7014-6492>

Новикова Оксана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ; E-mail: oxana777_07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5570-1988>

Беглов Дмитрий Евгеньевич – министр здравоохранения Кемеровской области – Кузбасса; e-mail: beglik@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3871-5450>

Information about the authors

Natalia V. Artymuk – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the G.A. Ushakova Department of Obstetrics and Gynecology at Kemerovo State Medical University; e-mail: artymuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7014-6492>

Oxana N. Novikova – Dr. Sc. (Med.), Professor of the G.A. Ushakova Department of Obstetrics and Gynecology at Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russian; e-mail: oxana777_07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5570-1988>

Dmitriy E. Beglov – Minister of Health of the Kemerovo Region – Kuzbass, Kemerovo, Russian Federation; E-mail: beglik@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3871-5450>

Вклад авторов

Артымук Н.В. – концепция и дизайн исследования

Беглов Д.Е., Новикова О.Н. – сбор и обработка материала

Артымук Н.В., Новикова О.Н. – написание текста

Артымук Н.В. – редактирование

ДЕМОГРАФИЯ DEMOGRAPHY

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В РОССИИ В СВЕТЕ ГЛОБАЛЬНЫХ ТЕНДЕНЦИЙ

Лещенко Я.А.

Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Восточно-Сибирский институт медико-
экологических исследований»
(665827, Иркутская область, г. Ангарск,
12а микрорайон, д. 3, а/я 1170, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Лещенко Ярослав
Александрович,**
e-mail: yalshenko@gmail.com

РЕЗЮМЕ

На основании структурно-количественного и динамического анализа дана оценка важнейших показателей демографического статуса России в конце XX–го и начале XXI–го веков. При формировании исследовательского подхода автор опирался на теоретические и методологические концепции, используемые российскими и зарубежными учёными при изучении демографических процессов и явлений. При этом основное внимание уделено решению таких задач как структурно-количественный и динамический анализ, оценка важнейших показателей демографического статуса России (рождаемость, смертность, численность населения, миграция) в сопоставлении с аналогичными показателями других стран; оценка демографического потенциала страны и его изменений с позиции национальной безопасности. Информационной базой исследования послужили российские и зарубежные статистические источники: Федеральная служба государственной статистики – Росстат, Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС), база данных Всемирного банка. Проанализированы значимые, применительно к рассматриваемым вопросам, литературные источники. В течение всего постсоветского периода (1992–2023 гг.) в России отмечаются низкие и сверхнизкие уровни рождаемости (суженное воспроизводство населения), и в ближней перспективе такое положение сохранится. Со второй половины 2000–х годов наблюдается тенденция постепенного снижения смертности, за исключением 2020–2021 гг., когда произошел временный подъем уровня смертности, обусловленный пандемией COVID-19. За 30 лет (1992–2021 гг.) потери от естественной убыли населения (14,4 млн. человек) на две трети были компенсированы благодаря миграционному притоку (9,6 млн. человек). Охарактеризованы позитивные и негативные стороны миграционных процессов. Отмечены негативные последствия для развития и безопасности России, к которым ведет сокращение численности и старение населения.

Ключевые слова: демографические процессы, рождаемость, смертность, миграция, численность населения, мировые тенденции, национальная безопасность

Статья поступила: 18.06.2024
Статья принята: 17.02.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Лещенко Я.А. Демографические процессы в России в свете глобальных тенденций. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 68–77. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.7

DEMOGRAPHIC PROCESSES IN RUSSIA IN THE LIGHT GLOBAL TRENDS

Leshchenko Ya.A.

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (Bldg. 3, Microdistrict 12a, P.O. Box 1170, Angarsk, Irkutsk region, 665827, Russian Federation)

Corresponding author:
Yaroslav A. Leshchenko,
e-mail: yaleshenko@gmail.com

ABSTRACT

Based on structural, quantitative and dynamic analysis, an assessment is made of the most important indicators of the demographic status of Russia at the end of the 20th and beginning of the 21st centuries. When forming a research approach, the author relied on theoretical and methodological concepts used by Russian and foreign scientists in the study of demographic processes and phenomena. At the same time, the main attention is paid to solving such problems as structural, quantitative and dynamic analysis, assessment of the most important indicators of the demographic status of Russia (fertility, mortality, population, migration) in comparison with similar indicators of other countries; assessment of the country's demographic potential and its changes from the perspective of national security. The information base for the study was Russian and foreign statistical sources: Federal State Statistics Service — Rosstat, Unified Interdepartmental Information and Statistical System (EMISS), World Bank database. Significant literary sources in relation to the issues under consideration are analyzed. Throughout the entire post-Soviet period (1992–2023), Russia has experienced low and ultra-low birth rates (narrowed population reproduction), and this situation will continue in the near future. Since the second half of the 2000s, there has been a trend of gradual decline in mortality, with the exception of 2020–2021, when there was a temporary increase in the mortality rate due to the COVID-19 pandemic. Over 30 years (1992–2021), two-thirds of the losses from natural population decline (14.4 million people) were compensated by the migration influx (9.6 million people). The positive and negative aspects of migration processes are characterized. Negative consequences for the development and security of Russia are noted, which are caused by population decline and aging.

Key words: demographic processes, fertility, mortality, migration, population, global trends, national security

Received: 18.06.2024
Accepted: 17.02.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Leshchenko Ya.A. Demographic processes in Russia in the light global trends. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 68-77. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.7

ВВЕДЕНИЕ

Существование и развитие в исторической перспективе любого этноса определяется, в значительной степени, характером воспроизводства населения, за счет которого формируется демографический потенциал. Состояние демографического потенциала России и его изменений в 21 веке следует рассматривать с позиции национальной безопасности. Стратегия национальной безопасности Российской Федерации, утвержденная 2 июля 2021 г., к числу национальных интересов на долгосрочную перспективу относит «сбережение народа России, развитие человеческого потенциала, повышение качества жизни и благосостояния граждан» [1]. Следовательно, в качестве одной из главных составляющих национальной безопасности выступает демографическая безопасность. Какими должны быть идущие в стране демографические процессы, чтобы обеспечивать защищенность её национальных интересов от внешних и внутренних угроз, а также способствовать устойчивому социально-экономическому развитию? Как соотносятся эти процессы с мировыми тенденциями?

При формировании исследовательского подхода, автор опирался на теоретические и методологические концепции, используемые российскими и зарубежными учёными при изучении демографических процессов и явлений.

Информационной базой исследования послужили российские и зарубежные статистические источники: Федеральная служба государственной статистики — Росстат [2], Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС) [3], база данных Всемирного банка [4]. Проанализированы литературные источники, в наибольшей степени касающиеся, по мнению автора, вопросов, рассматриваемых в статье.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести структурно-количественный и динамический анализ, оценку важнейших показателей демографического статуса России (рождаемость, смертность, численность населения, миграционные процессы) в сопоставлении с аналогичными показателями других стран; оценить демографический потенциал страны и его изменения с позиции национальной безопасности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Информационной базой исследования послужили российские и зарубежные статистические источники: Федеральная служба государственной статистики — Росстат [2], Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС) [3], база данных Всемирного банка [4].

Проанализированы литературные источники, в наибольшей степени касающиеся, по мнению автора, вопросов, рассматриваемых в статье. Базы данных, по которым велся поиск: Elibrary, PubMed, Google Scholar.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рождаемость

В развитых странах со второй половины XX века возникла и в дальнейшем стала усиливаться тенденция на снижение рождаемости и становящуюся всё более массовой моделью малодетной семьи. Во всех развитых странах Запада естественное воспроизводство стало суженным, а в Китае и ряде других стран Юго-Восточной Азии — Тайване, Гонконге, Сингапуре, — резко суженным: значение суммарного коэффициента рождаемости (СКР) приблизилось к единице, а в Южной Корее даже опустилось ниже единицы [4]. Из высокоразвитых государств только в одной стране — Израиле — в течение многих лет идёт устойчивое расширенное естественное воспроизводство населения: с 1990 по 2022 г. значения СКР находились в пределах 2,9–3,3, т.е. значительно превышали уровень простого воспроизводства — 2,15 (показатели касаются только мирного времени — до начала палестино-израильского конфликта, начавшегося осенью 2023 г.) [4].

На протяжении тридцатичетырёхлетнего периода (1990–2023) в Российской Федерации отмечалось резко суженное естественное воспроизводство населения: значения СКР регистрировались в диапазоне от 1,9 до 1,2; наиболее неблагоприятной была ситуация в 1993–2008 и 2019–2023 гг. [2].

Длительное время рождаемость в стране будет зависеть не столько от низкого уровня суммарного коэффициента рождаемости, сколько от сокращающейся численности женщин репродуктивного возраста. А это проблема, которая ещё многие годы будет негативно влиять на демографическое развитие России [5]. По высокому варианту прогноза Росстата, к 2025 г. число женщин в фертильном возрасте предположительно сократится от их численности на начало 2021 г. на 8,6 %, а к 2030 г. уже на 18,5 % [6]. Следовательно, подъёма рождаемости в течение, как минимум, ближайших десяти лет (но, вероятнее, в течение гораздо более длительного времени), ожидать нельзя. Таким образом, современную демографическую ситуацию в России можно охарактеризовать, в первую очередь, как кризис естественного воспроизводства населения [5–7].

Смертность

В начале 1990-х гг. обрушившийся на страну тяжёлый системный (трансформационный) кризис привёл к резкому возрастанию показателя смертности до очень высоких уровней, которые регистрировались в период с 1993 по 2005 год (рис. 1). В середине 2000-х годов в результате некоторого улучшения социально-экономической ситуации началось постепенное снижение уровня общей смертности, длившееся с 2006 по 2019 год, когда показатель смертности составил

12,3 ‰ (рис. 1). Но в 2020 г. уровень смертности вырос до 14,6 ‰, в 2021 г. — до 16,7 ‰. Этот подъем смертности был обусловлен пандемией COVID-19. Однако надо понимать кратковременный характер данного явления, которое не отменило долговременных демографических тенденций. В дальнейшем – в 2022 г. – произошло снижение общей смертности до 12,9 ‰, в 2023 г. — до 12,0 ‰ (рис. 1).

Миграция

Многие демографы и социологи полагают, что на современном этапе демографического перехода существенно повысить уровень рождаемости (естественного воспроизводства населения) в развитых странах становится невозможным, а преодолеть убыль населения (депопуляцию) позволяет только одно средство — иммиграция. Руководствуясь подобными взглядами, властная элита считает, что для успешного решения задач социально-экономического развития страны привлечение мигрантов, безусловно, необходимо. Но, как показывает исторический опыт, воспроизводство населения, обеспечиваемое за счёт притока мигрантов, может иметь позитивное значение только тогда, когда оно должным образом сбалансировано с естественным расширенным воспроизводством.

Миграционные процессы играют весьма неоднозначную роль в развитии и формировании цивилизационной (русской) идентичности современной России. В постсоветский период за 30 лет (1992–2021) Россия потеряла в результате естественной убыли населения 14,4 млн. человек. И лишь благодаря

миграционному притоку (9,6 млн. человек) было компенсировано 2/3 естественной убыли [2]. Но, при этом, следует иметь ввиду, что встраивание больших масс мигрантов в новую этнокультурную среду будет сталкиваться с целым рядом сложностей, которые возникают из-за весьма ограниченных возможностей социально-культурной адаптации мигрантов. Наиболее неблагоприятным результатом этих процессов является образование довольно изолированных социокультурных анклавов. При подобном развитии событий возникает угроза размывания и даже утраты исторически сложившейся национальной и наднациональной (русской) идентичности. На это могут также указывать провалы попыток проведения политики мультикультурализма в ряде стран Запада.

Численность населения

Итоговым (интегральным) результатом взаимодействия процессов естественного (рождаемость, смертность) и механического (миграция) движения населения является формирование численности населения страны и её изменений во времени.

Демографам, историкам хорошо известно: если в один и тот же отрезок времени численность одних народов быстро растёт, а других сокращается, то судьба последних, как правило, становится незавидной. Разновекторность процессов естественного воспроизводства населения в государствах Евразии (в частности, в России и сопредельных странах) вполне может привести к изменению этнокультурного состава населения. Поэтому страна, которая хочет сохранить свою

Общая смертность в РФ

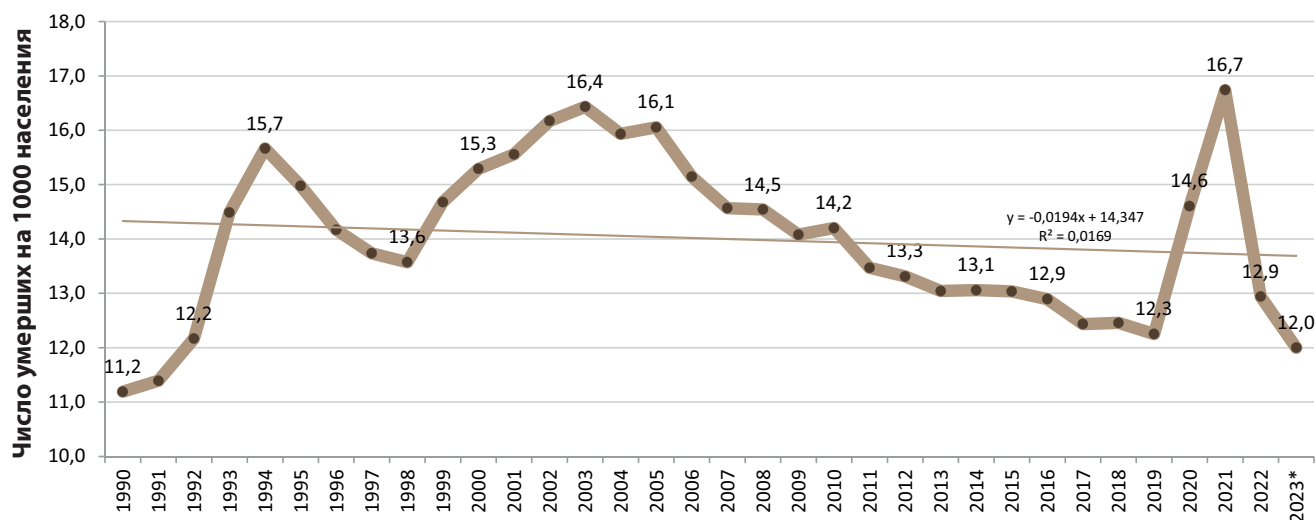


РИС. 1.

Динамика показателя общей смертности населения России в период 1990–2023 гг.

Источник: Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС) [3]

Примечание: * - оперативные данные за январь-декабрь

FIG. 1.

Dynamics of the overall mortality rate of the population of Russia in the period 1990–2023.

Source: Unified Interdepartmental Information and Statistical System (EMISS) [3]

Note: * - operational data for January-December

национальную, (наднациональную – цивилизационную) идентичность, не может допустить, чтобы в стране шёл непрекращающийся процесс депопуляции, а численность населения других стран (в т. ч. сопредельных) росла, да еще немалыми темпами.

В России в настоящее время проживает около 153–154 млн. человек с учетом присоединения новых территорий, на которых на февраль 2022 г. проживало около 8 млн. человек (по данным украинской статистики). Однако из-за экономических и демографических проблем новых территорий, эвакуаций, вызванных боевыми действиями, потерь на фронте этот показатель может оказаться существенно более низким [8]. В любом случае этого явно недостаточно, чтобы существовать в режиме автаркии и развиваться без широких торгово-экономических и других связей с окружающим миром.

Государство–цивилизация (каковым является Россия), для того, чтобы успешно развиваться в условиях противостояния крупным центрам силы, должно иметь значительную общую численность населения, и, в первую очередь, достаточную численность и расширенное естественное воспроизводство государствообразующего

народа, а также устойчивые исторически сложившиеся этно-демо-конфессиональные пропорции. Выдающийся философ Александр Зиновьев считал, что в современных геополитических и демографических условиях минимальная численность населения такого государства должна составлять не менее 100 млн., а оптимальная численность — порядка 200 млн. [9]. По некоторым другим оценкам, чтобы быть самостоятельным экономическим центром силы в современном мире нужно иметь численность населения минимум 300 миллионов.

Россия граничит, особенно по южному периметру, с густонаселенными странами, которые в прошлом (в том числе, недалёком) нередко отличались экспансионистскими устремлениями. Страна всегда отличалась малой населенностью, которая ещё более снизилась после распада СССР и вследствие разразившегося в 1990–е годы тяжелого социально-демографического кризиса.

Из данных таблицы 1 видно, какие изменения численности населения крупных стран (с числом жителей более 50 млн.) произошли в период с 1990 по 2022 год. Наибольшее сокращение численности населения

ТАБЛИЦА 1

ИЗМЕНЕНИЕ ЧИСЛЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ КРУПНЫХ СТРАН (БОЛЕЕ 50 МЛН. ЧЕЛ.) В ПЕРИОД С 1990 ПО 2022 Г. (МЛН. ЧЕЛОВЕК)

TABLE 1

CHANGES IN THE POPULATION OF LARGE COUNTRIES (MORE THAN 50 MILLION PEOPLE) BETWEEN 1990 AND 2022 (MILLION PEOPLE)

Страна	Численность населения, млн. чел.		Изменение численности в 2022 г. по отношению к 1990 г., %
	1990	2022	
Украина	51,89	41,17	-21
Российская Федерация	147,97	146,54	-1
Япония	123,48	125,68	2
Италия	56,72	59,07	4
Германия	79,43	83,13	5
Франция	58,24	67,50	16
Великобритания	57,25	67,33	18
Китай	1135,19	1412,36	24
Таиланд	56,56	69,95	24
Соединенные Штаты Америки	249,62	331,89	33
Бразилия	149,00	213,99	44
Вьетнам	67,99	98,17	44
МИР	5280,06	7836,63	48
Иран.	56,37	85,03	51
Индонезия	181,41	276,36	52
Мексика	83,94	130,26	55
Турция	53,92	85,04	58
Индия	873,28	1393,41	60
Бангладеш	103,17	166,30	61
Филиппины	61,90	111,05	79
Египет.	56,13	104,26	86
Пакистан	107,65	225,20	109
Нигерия	95,21	211,40	122

Примечание. По России данные приведены на 01.09.22, по странам из первой тройки (Украина и Япония) – на начало 2022 г., по остальным – на начало 2021 г. [4]

произошло на Украине, где оно составило 21 %. В России численность населения снизилась всего на 1 %, однако произошло это лишь благодаря значительному миграционному притоку и вхождению Крыма в состав страны в 2014 году.

Но произошло большое, на 11,1 млн. человек, сокращение численности государствообразующего русского народа. В 1990 г. в РФ было 120,4 млн. этнических русских (81 % населения РФ), а к сентябрю 2022 г. их стало 109,3 млн. (75 %) [10]. Между тем, как уже было сказано, для России, как государства-цивилизации первостепенную значимость имеет численность государствообразующего народа. Однако, как видно из вышеприведённых данных, в стране именно численность государствообразующего (русского) народа снижается в наибольшей степени. При этом происходит выраженное изменение культурно-этнического баланса, что неприемлемо для государства-цивилизации, где скрепляющей общество наднациональной идентичностью является русская идентичность. Следовательно, процесс воспроизводства русского народа характеризуется крайним неблагополучием, для преодоления которого требуются огромные усилия.

По данным Росстата на 1 января 2024 г. численность населения России составила (без учета новых территорий) 146,2 млн. человек; масштабы общей убыли населения за 2021–2022 гг. количественно составили около 693 тыс. человек (рис. 2).

Как изменялась и будет изменяться в дальнейшем доля России в составе населения мира. Еще во время существования СССР – в 1985 г. – удельный вес России в мировом населении достигал 3,0 %, и по этому показателю она занимала 5-е место после Китая, Индии, США, Индонезии. Спустя 16 лет, в 2011 г. доля России уменьшилась до 2,3 %, и к этому времени

по численности населения её обошли Бразилия, Пакистан, Бангладеш и Нигерия. А какие изменения ожидают страну в будущем. Обратимся к демографическим прогнозам ООН, несмотря на то, что, по мнению Л.Л. Рыбаковского они весьма условны, примерны и крайне маловероятны [11]. Согласно прогнозу ООН 2019 года доля населения России к 2050 г. сократится до 1,7 %, а к 2100 г. – 1,2 %. В последнем случае не менее 17 стран будут опережать нашу страну по численности населения [11].

Характер демографических процессов в стране в конце XX – начале XXI столетия безусловно указывает на значительное снижение уровня национальной безопасности.

Вторая волна депопуляции, в которую вошла Россия в 2016–2017 гг. и находится в ней по настоящее время, несет в себе серьёзную угрозу для социально-экономического развития страны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование демографических процессов определяется тремя детерминантами – рождаемостью, смертностью и миграцией. Изменение численности населения в большинстве высокоразвитых и среднеразвитых стран в конце XX и начале XXI веков происходит в направлении усиления депопуляционных процессов, основной причиной которых является неуклонное снижение уровня рождаемости [12–15].

Депопуляция вызвана рядом социально-экономических и культурно-ментальных трансформаций, которые произошли в обществе. Это аборты, нежелание иметь детей, сожительство, поздний брак и т.д. [16–18]. Всё это привело к тому, что, начиная с 60-х годов

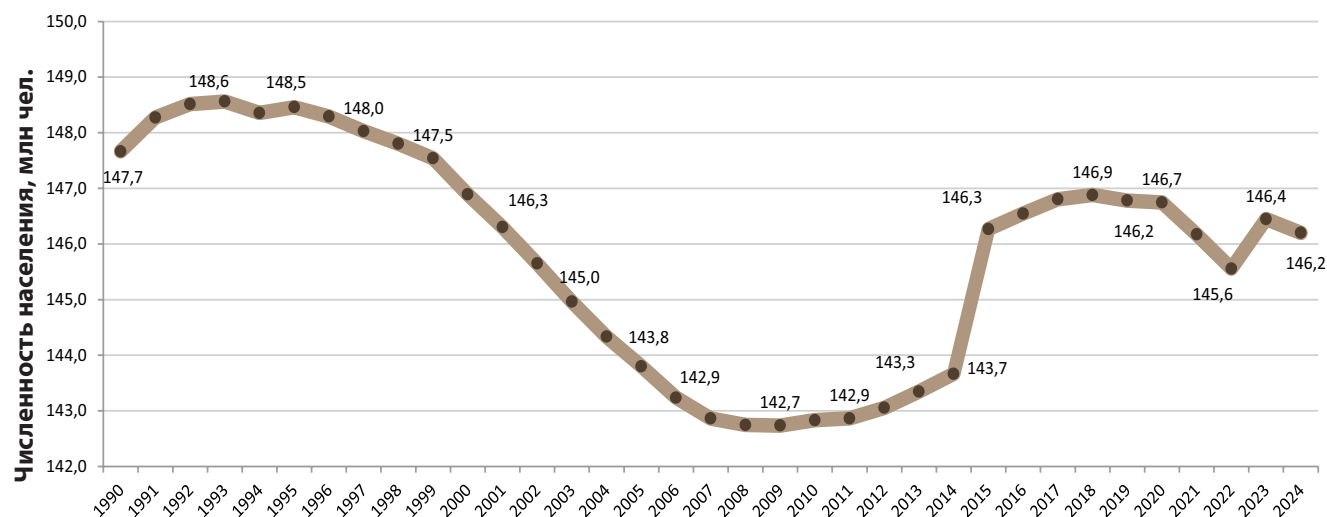


РИС. 2.

Изменения численности населения РФ в период с 1990 по 2023 г. (млн. человек)

Примечание: в 2015 г. в состав населения России включено население Республики Крым [3]

FIG. 2.

Changes in the population of the Russian Federation in the period from 1990 to 2023 (million people)

Note: in 2015 the population of the Republic of Crimea was included in the Russian population [3]

прошлого века, наблюдается 2-кратное снижение рождаемости во всём мире [19-22].

В качестве культурально обусловленной причины снижения уровня рождаемости и распространения бездетности некоторые исследователи рассматривают изменение индивидуальных жизненных ценностей, например, когда определенные личности полагают, что рождение детей может стать препятствием для их успешной самореализации [23].

Зарубежные авторы М. Бейли, Л. Барт, В. В. Ланг связывают снижение уровня рождаемости во многих странах, главным образом, с явлениями экономической рецессии [24].

Во втором и третьем десятилетиях XXI века характеристика смертности населения России в основном соответствует квазимодерному типу популяционного здоровья (близкому к современному типу здоровья населения экономически развитых стран), который характеризуется достаточно продолжительной жизнью большинства населения при преждевременной повышенной смертности части людей в молодом и допенсионном возрастах от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, несчастных случаев, отравлений и травм [25]. В структуре причин смертности первое и второе места занимают классы болезней системы кровообращения и новообразований.

На современном этапе главными барьерами на пути сокращения смертности и роста продолжительности жизни являются: огромные различия в продолжительности жизни мужчин и женщин из-за сверхсмертности мужчин; концентрация потерь, прежде всего, в трудоспособных возрастах; различия продолжительности жизни в регионах страны, означающие разрыв в целую эпидемиологическую эпоху; социальная дифференциация смертности, связанная с уровнем образования и профессиональным статусом, в основе которой лежат различия в самосохранительном поведении и доступности инфраструктуры здорового образа жизни [26]. Несмотря на заметные успехи в снижении смертности в России после 2003 г., всё ещё сохраняется высокий вклад в смертность причин, свидетельствующих о маргинализации населения: инфекций, болезней органов пищеварения за счет алкогольной компоненты, неточно обозначенных состояний, маскирующих насильственные причины смерти в трудоспособных возрастах [26].

В современных развитых странах наблюдаются во многом сходные миграционные процессы. Когда уровень рождаемости опускается ниже порога простого воспроизводства населения (в демографии таким порогом является значение суммарного коэффициента рождаемости (СКР), равное 2,15), начинается замещение коренного населения мигрантами [27]. Всё чаще в странах Западной Европы, а также в России возникает ситуация, когда причиной необеспечения потребностей экономики, промышленной сферы становится нехватка работников из числа местного населения. Поэтому работодатели вынуждены прибегать к ввозу рабочей силы из зарубежных стран.

Взрывной рост населения в странах глобального юга (третьего мира) привел к своего рода новому «переселению народов» в страны Запада, что повлекло за собой целый ряд негативных явлений в сферах экономики, культуры, демографии и др.

Существует закон демографической экспансии: если народ мог выйти за пределы кормящего его ареала, то тем самым данный этнос получал возможность существенно увеличить свою численность, как за счет собственного естественного воспроизводства, так и за счёт ассимиляции представителей других этносов. Именно таким образом росла численность русской нации, народов Англии, Соединенных Штатов Америки [27].

Миграционные процессы, с одной стороны, сильно детерминированы изменениями, происходящими в жизни одного или (чаще) сразу нескольких обществ, и в этом смысле являются индикатором развития практически любой из её сторон – политической, этносоциальной, положения на рынках труда и т.д. [28].

На Западе стремление соотнести миграцию с безопасностью заметно проявилось в политическом и общественном сознании с начала 1970-х годов. Уже тогда экономический спад и резкое сужение рынков труда в европейских странах заставили по-иному взглянуть на пришельцев из Азии и Африки, которые, привлечённые в предшествующие десятилетия политикой «открытых дверей», постепенно образовали довольно крупную часть населения развитых стран и, используя родственные и земляческие связи с разрастающимися диаспорами, продолжали прибывать и после того, как эта политика сменилась на противоположную. В полный голос заявили о себе культурные различия, обострилась конкуренция на рынках труда между местным и пришлым населением, все чаще с иммигрантами стали связывать рост преступности и другие негативные явления [28].

В последние десятилетия незаконная миграция превратилась в глобальное явление, негативные последствия которого граничат с угрозой национальной безопасности стран мира; вынуждают государства прибегать к рестриктивной миграционной политике, к ужесточению суверенного права для перемещения граждан через свои границы [28-30].

В руководящих органах многих стран, да и в социальных сообществах, долгие годы сущность миграционных проблем казалась достаточно простой и понятной. И лишь спустя какое-то время стало крепнуть понимание, что здесь возможны два разнородных процесса – иммиграция и колонизация. Классическая иммиграция — это процесс расселения прибывающих мигрантов в принявшей их стране, где они принимают образ жизни коренного населения и соблюдают действующие здесь законы и правила общежития. Колонизация — процесс совсем иного рода, когда новоприбывшие пытаются создавать замкнутый и стремящийся к расширению анклав, который постоянно конфликтует с местным населением. Когда население быстро растущего анклава становится многочисленным, оно начинает вести борьбу за доминирование

и навязывание своих культурно-идеологических ценностей и понятий.

В политических кругах Запада, да и в нашей стране к массам прибывающих мигрантов всегда относились без особых опасений. Но со временем становится всё более понятным, что процессы иммиграции нередко носят характер именно колонизации занимаемой территории.

Снижение уровня смертности, наблюдавшееся в России по 2019 г., и ее существенный рост в 2020–2021 гг., спровоцированный «избыточной» смертностью из-за пандемии COVID-19, а также сокращение рождаемости обусловили увеличение естественной убыли населения страны на протяжении последних пяти лет. Устойчивое сохранение показателя рождаемости в России на очень низком уровне определяет, главным образом, естественную убыль населения, а также демографическое старение. Следствием этих процессов является нарастающее снижение численности трудовых ресурсов.

Сокращение численности и старение населения России создает крайне негативные последствия для её развития. В течение всего постсоветского периода неуклонно снижается доля детей (в возрасте 0–14 лет) и молодежного контингента (в возрасте 15–35 лет) в составе населения, и, напротив, постоянно увеличивается доля лиц в возрасте старше 60 лет (до 18–20 процентов и более). Следствием этих процессов является формирование типа возрастной структуры населения, который по демографической классификации обозначается как регрессивный. Такой состав населения делает неизбежным сокращение в будущем численности населения по причине снижения уровня рождаемости и повышения уровня смертности вследствие старения человеческой популяции [31]. Специалисты швейцарского банка «Credit Suisse» построили демографический прогноз, согласно которому в России к 2060 году около половины населения будет пенсионерами, на содержание которых Пенсионный фонд будет нести огромные расходы [32].

Поэтому важнейшее условие сохранения своего суверенитета и поддержания геополитического статуса — недопущение продолжения процесса депопуляции, стабилизация численности населения с последующим переходом к его росту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие демографического потенциала страны и ее регионов является не просто базовым основанием национальной безопасности государства, но и фактором, определяющим статус России как сильнейшей мировой державы. Однако течение процессов естественного и механического воспроизводства населения в стране в постсоветский период заслуживает, в целом, негативной оценки (за исключением короткого периода — с 2012 по 2015 год, когда наблюдалось простое естественное воспроизводство населения).

Нелегальная иммиграция обуславливает целый ряд негативных последствий в различных сферах жизни страны: экономической, политической, социокультурной, демографической. Всё это вызывает законные опасения у демографов, социологов и общества в целом, в частности тем, что ведёт к вытеснению отечественных работников с российского рынка труда, а также нарастанию угрозы утраты исторически сложившейся национальной и цивилизационной идентичности.

На основании анализа материалов демографической статистики, многочисленных публикаций по проблемам демографического развития страны, результатов собственных исследований автора можно сделать общий вывод о том, что для выхода из сложной ситуации требуется научно обоснованная национальная демографическая программа. В такой программе целесообразно выделить меры по следующим направлениям.

Первоочередными задачами должны быть разработка и внедрение эффективных мер, направленных на достижение расширенного естественного воспроизводства населения. Решая эти задачи, государство и всё общество должны уделять особое внимание деятельности средств массовой информации. Последние необходимо переориентировать на пропаганду семейного и детоцентрического образа жизни. Кроме того, очень важно противодействовать попыткам привнесения в массовое сознание подростков и молодежи культивируемых в странах Запада антисемейных и антинаталистских взглядов и стилей поведения (философия антинатализма, субкультура «чайлдфри», идеология ЛГБТ-сообщества и т.п.), которые противостоят исторически сложившимся в менталитете российского народа культурным ценностям.

Во-вторых, необходимо совершенствовать систему мер, направленных на повышение качества жизни, приобщения населения к здоровому образу жизни, самосохранительному поведению, что будет способствовать снижению смертности и увеличению продолжительности жизни, сокращению безвозвратных потерь демографического потенциала.

Решение вопросов обеспечения миграционного прироста населения следует проводить с позиций защиты интересов коренного населения, обеспечения его безопасности.

Не хотелось бы пессимистично оценивать перспективы увеличения демографического потенциала России, но, тем не менее, нельзя не признать, что объективно существующие на современном этапе ограниченные возможности и геополитические угрозы не позволят, по-видимому, обеспечить в ближайшем будущем устойчивый позитивный вектор демографического развития.

На протяжении своей истории России не раз приходилось выходить из безвыходных, казалось бы, ситуаций, преодолевая сложнейшие препятствия и неся огромные потери. И в этот раз у страны нет другой альтернативы, чем та, на которую указали ещё в 2008 г. демограф и политэконом Николас Эберштадт и всемирно известный эксперт в области демографии Ханс

Грот в статье «Вымирающая Россия»: «Если Россия хочет быть в первых рядах экономик XXI века, то необходимо ликвидировать чудовищный разрыв между россиянами и всеми другими промышленно развитыми демократическими странами. Вероятно, для достижения этой цели потребуются долгая и упорная борьба всей нации» [33].

Конфликт интересов

Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Указ Президента Российской Федерации от 02.07.2021 г. № 400 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации». [Decree of the President of the Russian Federation dated July 2, 2021 No. 400 On the National Security Strategy of the Russian Federation (In Russ.)]. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/47046> [date of access: 15.05.2024].
2. Федеральная служба государственной статистики. [Federal State Statistics Service. (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/> [date of access: 30.05.2024].
3. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). [Unified interdepartmental information and statistical system. (In Russ.)]. URL: <https://02.rosstat.gov.ru/emiss> [date of access: 30.05.2024].
4. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022). <i>World Population Prospects: The 2022 Revision</i>, custom data acquired via website. URL: <https://population.un.org/wpp/> [date of access: 22.05.2024].
5. Рязанцев С.В., Рыбаковский Л.Л. Демографическое развитие России в XX–XXI веках: историческое и геополитическое измерения. *Вестник Российской академии наук*. 2021; 91(9): 810–819. [Ryazantsev SV, Rybakovsky LL. Demographic development of Russia in the XX–XXI centuries: historical and geopolitical dimensions. *Herald of the Russian Academy of Sciences*. 2021; 91(9): 810–819. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0869587321090085
6. Российское общество и государство в условиях становления нового мирового порядка: демографическая ситуация в 2022 году: [монография] / С.В. Рязанцев [и др.]; отв. ред. С.В. Рязанцев, Т.К. Ростовская; ФНИСЦ РАН. Москва: Проспект. 2023; 448 с. [*Russian society and state in the conditions of the emergence of a new world order: demographic situation in 2022*: [monograph] / SV Ryazantsev [etc.]; resp. ed. SV Ryazantsev, TK Rostovskaya; FNISC RAS. Moscow: Prospect; 2023; 448. (In Russ.)]. doi: 10.19181/monogr.978-5-392-38629-1.2023
7. Антонов А.И. Метаморфозы интерпретационной логики 1, 2, 3–й и последующих теорий демографического перехода и социологический подход к объяснению тенденций семейно-демографической динамики. *Национальные демографические приоритеты: новые подходы, тенденции*. Сер. «Демография. Социология. Экономика.» Под ред. Рязанцева С.В., Ростовской Т.К. Москва, 2019; 193–197. [Antonov AI. Metamorphoses of interpretive logic 1, 2, 3 and subsequent theories of demographic transition and a sociological approach to explaining trends in family and demographic dynamics. *National demographic priorities: new approaches, trends*. Ser. «Demography. Sociology. Economics.» Ed. Ryazantsev SV, Rostovskaya TK. Moscow, 2019: 193–197. (In Russ.)].
8. ЛНР, ДНР, Херсонская и Запорожская области стали частью России. 2022. [LPR, DPR, Kherson and Zaporozhye regions became part of Russia (In Russ.)]. URL: <https://lenta.ru/brief/2022/10/05/4reg/> [date of access: 13.06.2024].
9. Зиновьев А.Я. Мечтаю о новом человеке. – М.: Алгоритм, 2007; 240 с. [Zinoviev A. *I dream of a new man*. М.: Algoritm; 2007; 240. (In Russ.)].
10. Русский народ оказался на 8 месте в мире по убыли с 1990 г. 2022. [*The Russian people are in 8th place in the world in terms of decline since 1990*. 2022]. URL: <https://t.me/ravenstvmedia/124> [date of access: 31.05.2024].
11. Рыбаковский Л.Л. Демографическое будущее России: прогнозы и реальность. *Народонаселение*. 2023; 26(3): 4–15. [Rybakovsky LL. Demographic future of Russia: forecasts and reality. *Population*. 2023; 26(3): 4–15. (In Russ.)]. doi: 10.19181/population.2023.26.3.1
12. Тарасевич Т. Демографическая динамика: что определяет будущее страны? [Tarasevich T. Demographic dynamics: what determines the future of the country?]. URL: http://sobor.by/demograficheskaya_dinamika_budushee_strany.htm [date of access: 10.05.2024].
13. Антонов А.И., Борисов В.А. Динамика населения России в XXI веке и приоритеты демографической политики. М.: Ключ-С, 2006. [Antonov AI, Borisov VA. Dynamics of the Russian population in the 21st century and priorities of demographic policy. М.: Klyuch-S, 2006. (In Russ.)].
14. Антонов А. Современные тенденции детности семьи и цели семейно-демографической политики. *Экономические стратегии*. 2014; 5: 68–74. [Antonov A. Modern trends in the number of children in the family and the goals of family and demographic policy. *Economic strategies*. 2014; 5: 68–74. (In Russ.)].
15. Сigareва Е.П., Сивоплясова С.Ю., Плетнева Ю.Э., Архангельский В.Н. Методологические вопросы оценки результативности демографической политики в отношении рождаемости. *Социальная политика и социология*. 2021; 20(3): 24–32. [Sigareva EP, Sivoplyasova SYu, Pletneva YuE, Arkhangelsky VN. Methodological issues in assessing the effectiveness of demographic policy in relation to fertility. *Social policy and sociology*. 2021; 20(3): 24–32. (In Russ.)].
16. Архангельский В.Н. Факторы рождаемости. М.: ТЕИС, 2006; 399 с. [Arkhangelsky VN. Fertility factors. М.: TEIS, 2006; 399 p. (In Russ.)].
17. Антонов А.И., Жаворонков А.В., Карпова В.М., Грудина Т.Н., Мищенко В.А., Лебедь О.Л. и др. Семья, дети — жизненные ценности и установки: итоги социологического опроса населения в регионах России. Москва: Фонд Андрея Первозванного и Центр национальной славы. 2015; 237 с. [Antonov AI,

Zhavoronkov AV, Karpova VM, Grudina TN, Mishchenko VA, Lebed OL, et al. Family, children – life values and attitudes: results of a sociological survey of the population in the regions of Russia. Moscow: St. Andrew the First-Called Foundation and Center for National Glory. 2015; 237 p. (In Russ.).

18. Антонов А. Кризис фамилистической цивилизации в XXI веке. *Экономические стратегии*. 2016; 1: 40-43. [Antonov A. The crisis of familistic civilization in the 21st century. *Economic strategies*. 2016; 1: 40-43. (In Russ.).]

19. Семья и демографические процессы в современной России: Монография / Т.К. Ростовская, В.Н. Архангельский, А.Е. Иванова, О.В. Кучмаева, В.Г. Семенова; под ред. Т.К. Ростовской; ФНИСЦ РАН. М.: Изд-во «Экон-Информ», 2021; 257 с. [Family and demographic processes in modern Russia: Monograph / TK Rostovskaya, VN Arkhangelsky, AE Ivanova, OV Kuchmaeva, VG Semenov; edited by TK Rostov; FNISC RAS. M.: Publishing house «Econ-Inform», 2021; 257 p. (In Russ.).] doi: 10.19181/monogr.978-5-907427-21-1.2021

20. Иванова А.Е., Плетнева Ю.Э., Сивоплясова С.Ю., Сигарева Е.П., Архангельский В.Н. Возможен ли естественный прирост населения России в ближайшие 10 лет? *Экономика. Налоги. Право*. 2021; 14(2): 32-43. [Ivanova AE, Pletneva YuE, Sivoplyasova SYu, Sigareva EP, Arkhangelsky VN. Is natural population growth in Russia possible in the next 10 years? *Economy. Taxes. Right*. 2021; 14(2): 32-43. (In Russ.).] doi: 10.26794/1999-849X-2021-14-2-32-43

21. Козлова О.А., Архангельский В.Н. Прогноз рождаемости в России: подходы, гипотезы, результаты. *Вестник Российской академии наук*. 2021; 91(9): 845-855. [Kozlova OA, Arkhangelsky VN. Forecast of fertility in Russia: approaches, hypotheses, results. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2021; 91(9): 845-855. (In Russ.).] doi: 10.31857/S0869587321090061

22. Архангельский В.Н., Зайко Е.С. Линии репродуктивного поведения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021; 29(спецвыпуск): 1374-1380. [Arkhangelsky VN, Zaiko ES. Lines of reproductive behavior. *Problems of social hygiene, health care and history of medicine*. 2021; 29(special issue): 1374-1380. (In Russ.).] doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-s2-1374-1380

23. Lesthaeghe R. Cultural dynamics and economic theories of fertility change / R Lesthaeghe, J Surkyn. *Population and Development Review*. 1988; 14: 1-45. doi: 10.2307/1972499

24. Bailey MJ, Bart L, Lang VW. Missing Baby Bust: The Consequences of the COVID-19 Pandemic for Con-

traceptive Use, Pregnancy, and Childbirth among Low-Income Women. *Population Research and Policy Review*. 2022; 4: 1549-1569. doi: 10.1007/s11113-022-09703-9

25. Демографическая энциклопедия / Редкол.: Ткаченко А.А., Аношкин А.В., Денисенко М.Б. и др. М.: ООО «Изд-во «Энциклопедия». 2013; 944 с. [Demographic Encyclopedia / Editorial Board: Tkachenko AA, Anoshkin AV, Denisenko MB, et al. M.: LLC Publishing House Encyclopedia. 2013; 944 p. (In Russ.).]

26. Демографическое благополучие России. Национальный демографический доклад / С.В. Рязанцев, Т.К. Ростовская и др.; отв ред. С.В. Рязанцев; ФНИСЦ РАН. М.: ИТД «Перспектива». 2022; 108 с. [Demographic well-being of Russia. National demographic report / SV Ryazantsev, TK Rostovskaya, et al; ed. SV Ryazantsev; FNISC RAS. M.: ITD «Perspective». 2022; 108 p. (In Russ.).]

27. Шапталов Б.Н. Деградация и деграндаты: история социальной деградации и механизмы её преодоления. М.: ЛЕНАНД. 2014; 256 с. [Shaptalov BN. Degradation and degradants: History of social degradation and mechanisms for overcoming it. M.: LENAND. 2014; 256 p. (In Russ.).]

28. Краснов А. Незаконная миграция как угроза государственности. *Безопасность Евразии*. 2010; 2: 208-2014. [Krasnov A. Illegal migration as a threat to statehood. *Security of Eurasia*. 2010; 2: 208-2014. (In Russ.).]

29. Дмитриев А., Слепцов Н. Конфликты миграции. М., 2004; 72. [Dmitriev A, Sleptsov N. Migration conflicts. M., 2004; 72. (In Russ.).]

30. Дамаскин О.В. Россия в современном мире: проблемы национальной безопасности. М., 2007; 142 с. [Damaskin OV. Russia in the modern world: problems of national security. M., 2007; 142. (In Russ.).]

31. Сигарева Е.П., Сивоплясова С.Ю., Архангельский В.Н. Изменения человеческого потенциала в России до 2050 года под влиянием трансформации возрастной структуры населения. *Экономика. Налоги. Право*. 2023; 16(2): 37-47. doi: 10.26794/1999-849X-2023-16-2-37-47

32. Холявко А., Оверченко М. К 2060 году в России почти половина населения будет пенсионерами. *Ведомости*. 2020. [Kholyavko A, Overchenko M. By 2060, almost half of the population in Russia will be pensioners. *Vedomosti*. 2020.]. URL: <https://www.vedomosti.ru/economics/articles/2020/01/22/821263-2060-godu> [date of access: 30.05.2024].

33. Eberstadt N, Groth H. Dying Russia. *The Wall Street Journal*. 2008.

Сведения об авторе

Лещенко Ярослав Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований; e-mail: yaleshenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5687-6966>

Information about the author

Yaroslav A. Leshchenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Researcher, East Siberian Institute Medical and Ecological research; e-mail: yaleshenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5687-6966>

ПРАКТИКИ ЗАБОТЫ О ЗДОРОВЬЕ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ: ОЦЕНКА ДОЛГОСРОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПАНДЕМИИ COVID-19

**Гордеева С.С.,
Шляпина А.С.,
Лебедева-Несевря Н.А.**

ФГАОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский
университет» (614068, г. Пермь,
ул. Букирева, 15, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Гордеева Светлана Сергеевна,
e-mail: ssgordeyeva@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Пандемия COVID-19 определила необходимость трансформации привычных практик заботы о здоровье. Поведение большинства социальных групп, в том числе студентов, стало более здоровьесберегающим. Однако устойчивость изменений вызывает вопросы, определяя потенциальное увеличение рисков для здоровья молодежи, связанных с поведенческими факторами.

Цель исследования. Выявить и оценить степень закреплённости изменений в практиках заботы о здоровье, сформированных в период пандемии COVID-19, в постпандемийный период у российских студентов.

Материалы и методы. Исследование, имеющее смешанную методологию (микс-методология), проведено осенью 2023 г. – весной 2024 г. В трех российских вузах Поволжья, Урала и Сибири реализованы серия фокусированных интервью ($n = 10$) и формализованный опрос ($n = 415$) студентов социально-гуманитарных специальностей.

Результаты. Период пандемии COVID-19 привел к внедрению практик заботы о здоровье студентов, таких как использование антисептиков и масок, самоизоляция и прием витаминов. Высокий уровень стресса актуализировал заботу о ментальном здоровье. Однако специфичные практики физического здоровья утратили популярность: только 7,9 % студентов продолжают использовать маски, а четверть опрошенных не заботится о здоровье за пределами личной гигиены. Среди мужчин этот показатель составляет 31,5 %. В то же время, практики сохранения ментального здоровья, такие как общение с близкими и медитация, стали более распространенными, что может быть связано с высоким уровнем тревожности в России.

Заключение. Поведение молодых людей остается стабильным и слабо меняется под воздействием внешних факторов. Пандемия COVID-19 оказала краткосрочное влияние на поведение российской молодежи в сфере здоровья, заставив внимательнее относиться мерам личной гигиены. Здоровьесберегающие практики, специфичные для пандемии, например, антисептики или маски, не укоренились и вошли в «постпандемийный» паттерн лишь у студентов с высоким уровнем ответственности за здоровье.

Ключевые слова: забота о здоровье, здоровьесбережение, поведенческий паттерн, физическое здоровье, ментальное здоровье, молодежь, пандемия COVID-19

Статья поступила: 17.09.2024
Статья принята: 18.03.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Гордеева С.С., Шляпина А.С., Лебедева-Несевря Н.А. Практики заботы о здоровье студенческой молодежи: оценка долгосрочных эффектов пандемии COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 78-88. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.8

STUDENT HEALTH CARE PRACTICES: ASSESSING THE LONG-TERM EFFECTS OF THE COVID-19 PANDEMIC

**Gordeeva S.S.,
Shlyapina A.S.,
Lebedeva-Nesevria N.A.**

Perm State University (Bukireva str., 15,
614990 Perm, Russian Federation)

Corresponding author:
Svetlana S. Gordeeva,
e-mail: ssgordeyeva@mail.ru

RESUME

Background. The COVID-19 pandemic has identified the need to transform the usual practices of health care. The behavior of most social groups, including students, has become more health-preserving. However, the sustainability of the changes raises questions, determining the potential increase in health risks for young people associated with behavioral factors.

The aim. To identify and assess the degree of consolidation of changes in health care practices formed during the COVID-19 pandemic and in the post-pandemic period among Russian students.

Materials and methods. The study, which has a mixed design (mix methodology), was conducted in autumn 2023 – spring 2024. Three Russian universities in the Volga region, the Urals and Siberia have implemented a series of focused interviews (n = 10) and a formalized survey (n = 415) of students of social and humanitarian specialties.

Results. The COVID-19 pandemic period led to the introduction of student health care practices such as the use of antiseptics and medical masks, self-isolation and vitamin intake. The high level of stress actualized the concern for mental health. However, specific physical health practices have lost popularity: only 7.9 % of students continue to use medical masks, and a quarter of respondents do not take care of their health beyond personal hygiene. Among men, this figure is 31.5 %. At the same time, mental health practices such as communication with loved ones and meditation have become more common, which may be due to the high level of anxiety in Russia.

Conclusion. The behavior of young people remains stable and only changes slightly under the influence of external factors. The COVID-19 pandemic has had a short-term impact on the health behavior of Russian youth, forcing them to pay more attention to personal hygiene measures. Health-saving practices specific to the pandemic, for example, antiseptics or medical masks, have not taken root and have entered the "post-pandemic" pattern only among students with a high level of responsibility for their health.

Keywords: health care, health-preserving, behavioral pattern, physical health, mental health, youth, COVID-19 pandemic

Received: 17.09.2024
Accepted: 18.03.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Gordeeva S.S, Shlyapina A.S., Lebedeva-Nesevria N.A. Student health care practices: assessing the long-term effects of the COVID-19 pandemic. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 78-88. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.8

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на состояние общественного здоровья, подходы к его сохранению и укреплению. Одной из наиболее уязвимых групп в период пандемии являлась студенческая молодежь, столкнувшаяся с необходимостью перехода на дистанционный формат обучения, вынужденным отказом от типичного для данной социальной группы интенсивного общения со сверстниками, изменением привычного активного стиля жизни.

Исследования влияния пандемии COVID-19 на здоровье студентов и практики его сбережения можно разделить на две группы. Первая затрагивает вопросы связи отдельных факторов риска (угрозы заражения коронавирусной инфекцией [1], введения самоизоляции [2], изменения формата обучения [3]) и ответов со стороны физического и ментального здоровья. Обнаружено ухудшение качества сна в различных подгруппах молодежи, рост тревожности и суицидальных мыслей [4; 5], снижение качества питания [6]. Вторая подгруппа исследований посвящена способам адаптации студентов к вызовам пандемии, формированию новых привычек и подходов к заботе о своем здоровье. Отмечается увеличение внимания к личной гигиене, ношению масок и соблюдению социальной дистанции [7], снижению уровня потребления алкоголя и табака [8; 9]. В тоже время ограничения на передвижение и закрытие учебных заведений привели к снижению физической активности среди студентов, способствовавшей увеличению средней массы тела [10]. Неоднозначной была реакция студенческой молодежи на вакцинацию от коронавирусной инфекции [11]. Ключевыми факторами нерешительности в отношении вакцинации являлись опасения по поводу безопасности и возможных побочных эффектов вакцин, вопросы их эффективности и действенности, а также недостаток доверия к фармацевтическим препаратам и решениям, принимаемым государственными органами [12].

Фиксация трансформации поведения молодежи в сфере здоровья в период пандемии COVID-19 сопровождалась вопросом о долговременности наблюдаемых изменений [13]. С одной стороны, глобальный характер распространения коронавирусной инфекции, масштаб ее эпидемиологических, социально-экономических, социокультурных эффектов побуждал исследователей говорить о пандемии как о «синдемии» (COVID syndemics) [14], ведущей к формированию «новых способов жизни» (ways of living) [15], превращению ежедневной заботы о здоровье на социальном уровне в социальную норму, а на индивидуальном – в привычку [16]. С другой стороны, лонгитюдные исследования практик здоровьесбережения демонстрировали стабильность поведенческих паттернов, их слабую подверженность влиянию внешних контекстов [17], что позволяло выдвинуть гипотезу о постепенной редукции практик заботы, характерных для периода пандемии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление и описание динамики в практиках заботы о здоровье среди российской студенческой молодежи в период пандемии COVID-19 и после нее, а также оценка устойчивости изменений по мере стабилизации эпидемиологической ситуации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено с применением смешанной методологии с использованием смешанной методологии (осень 2023 г. – весна 2024 г.). Объектом эмпирического анализа стали студенты российских вузов – Нижегородского государственного университета имени Н.И. Лобачевского (Нижегородская область), Пермского государственного национального исследовательского университета (Пермский край) и Новосибирского государственного технического университета (Новосибирская область). Выбор территорий обследования определялся их принадлежностью к трем различным группам субъектов Российской Федерации, выделенных по критерию «численность студентов, обучающихся по программам бакалавриата, специалитета и магистратуры на 10 тыс. человек населения». Так, Новосибирская область входит в число регионов-лидеров по данному критерию (8-е место в 2022 г.), Нижегородская область находится во втором, а Пермский край – в третьем квартиле распределения [18]. Конкретные вузы были отобраны по показателю численности обучающихся по очной форме (целевой отбор, критерий – вхождение в тройку вузов региона с наибольшим числом обучающихся).

На первом этапе было проведено качественное исследование методом фокусированного интервью ($n = 10$, целевой отбор, авторский инструментальный исследования). В выборку попали как мужчины, так и женщины в возрасте от 18 до 22 лет, не состоящие в браке и не имеющие детей. Все информанты являлись студентами очной формы обучения специальностей «Конфликтология», «Социальная работа», «Управление персоналом», «Организация работы с молодежью». Студенты, обучающиеся по направлениям подготовки, связанным с медициной и здравоохранением, исключались на этапе скрининга как обладающие более высоким уровнем медицинской и гигиенической грамотности. Анализ интервью осуществлен с помощью открытого и осевого кодирования. Вторым этапом стала реализация количественного исследования методом раздаточного анкетирования ($n = 415$, стихийный отбор в каждом вузе, авторский инструментальный исследования). В выборку были включены студенты 1–4 курсов социально-гуманитарных специальностей очной формы обучения (53 % – студенты младших курсов, 47 % – студенты старших курсов; 44,1 % живут вместе с родителями или другими родственниками, 34,4 % живут отдельно в арендованной или собственной квартире, 20,3 % живут в общежитии; 93 %

не состоят в официально зарегистрированном браке, у 98,8 % респондентов нет детей; 89,9 % опрошенных идентифицируют себя как русских, 1,6 % как татар, 0,7 % как казахов, оставшиеся 7,8 % студентов называют многочисленные другие национальности (армянка, азербайджанец, украинец, узбек, таджик и пр.). Выборка несколько смещена в сторону женщин (70 % женщин и 30 % мужчин), что отражает структуру контингента, обучающегося на выбранных специальностях.

Инструментарий формализованного опроса содержал три основных блока вопросов: 1) о статусных и половозрастных особенностях респондентов (пол, возраст, семейное положение, в том числе наличие детей, уровень материального благополучия, статус проживания (с родителями или самостоятельно), национальность); 2) о восприятии и практиках заботы о физическом здоровье («Тревожит ли вас состояние вашего здоровья в данный момент?», варианты ответа: «да», «нет», «затрудняюсь ответить»; «Угрожают ли в настоящее время болезни вашей личной безопасности?», варианты ответа: «да», «нет»; «Что вы делаете для сохранения и укрепления своего физического здоровья?», полузакрытый вопрос, перечень из восьми практик заботы (количество выборов не ограничено, варианты «другое (напишите)» и «ничего специально не делаю»); 3) о восприятии и практиках заботы о ментальном здоровье («Как вы оцениваете свое состояние в последнее время – как спокойное или тревожное?», варианты ответа: «спокойное», «тревожное», «затрудняюсь ответить»; «Оцените свою эмоциональную защищенность в последнее время по шкале от 1 до 10, где 1 — крайняя степень незащищенности, а 10 — абсолютная защищенность»; «Что вы делаете для того, чтобы быть эмоционально защищенным, психологически благополучным?», полузакрытый вопрос, перечень из десяти практик заботы (деструктивные и конструктивные практики, количество выборов не ограничено, варианты: «другое (напишите)» и «ничего специально не делаю»). Обработка и анализ количественных данных производились с помощью программного пакета SPSS Statistics, применялись частотный и корреляционный анализ, многомерные методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия стала не только глобальным вызовом, но и катализатором изменений в восприятии здоровья и социальных практиках заботы о нем. Столкнувшись с угрозой, которую представляет коронавирусная инфекция, молодые люди начали более осознанно подходить к вопросам сохранения здоровья, пересматривая свои повседневные практики. Так, согласно данным опроса учащихся и студентов высших и средних профессиональных учебных заведений Свердловской области, 68 % респондентов в связи с пандемией стали чаще использовать такие практики заботы о теле как личная гигиена, полноценный сон, физическая активность [19]. Данные, полученные при

изучении поведения в отношении здоровья в период пандемии среди студентов г. Саратова [20], показали, что высокий уровень приверженности противоэпидемическим мерам, включая регулярное мытье рук, использование масок в многолюдных местах и самоизоляцию при проявлении симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

В ходе нашего исследования информанты также отмечали, что в условиях пандемии они стали уделять значительное внимание **личной гигиене и использованию средств защиты**. В частности, упоминалось регулярное мытье рук, применение антисептиков и ношение масок: «да, я начала более качественно следить за личной гигиеной, за обработкой рук, за тем же ношением маски. Это все вошло в привычку и сопровождало на протяжении всего периода самоизоляции» [жен., 20 л., г. Новосибирск]. Молодые люди начали воспринимать **использование масок** как элемент своей социальной ответственности: «если до пандемии я мог болеть и прийти, например, на учебу без маски, просто как есть, то после пандемии, когда я немного хоть приболел, ну тем же насморком, я на учебу и в другие места стал надевать маску» [муж., 20 л., г. Новосибирск]. В тоже время информанты выражали сомнения в их безусловной эффективности: «ношение масок помогает тем, кто болеет, чтобы он не заразил других. А если человек здоровый, то думаю, маска ему не особо поможет» [муж., 22 г., г. Пермь]. Следует отметить и формальность подхода к использованию масок некоторыми информантами: «в случае с маской также нужно было соблюдать ее срок годности, регулярно ее менять. Я этого не делала, так что в большей степени могу сказать, что я пользовалась ей, чтобы не получать штраф» [жен., 20 л., г. Новосибирск].

Молодые люди не сообщают о значительных изменениях в **пищевом поведении**, но акцентируют внимание на увеличении потребления фруктов и овощей во время пандемии: «не могу сказать, что мой рацион питания сильно отличался до пандемии, во время пандемии, так и после неё. Ну, просто во время пандемии мы старались есть больше витаминов, содержащихся во фруктах и овощах, но единственное, что мы добавили в свой рацион, так это какие-то, возможно, витамины в виде таблеток или комплекс витаминов...» [жен., 19 л., г. Новосибирск].

Результаты исследования пищевых практик среди студентов Владивостокских вузов [21] демонстрируют, что значительная часть опрошенных (53,7 %) придерживались принципов здорового питания лишь иногда, что указывает на недостаточную систематичность в их подходе к питанию. Это также может свидетельствовать о потенциальных трудностях в соблюдении правил здорового питания в условиях образовательных учреждений. Исследователи подчеркивают, что несвоевременный прием пищи является характерной чертой пищевого поведения студентов.

Одной из профилактических мер для сохранения здоровья населения и предотвращения распространения инфекционных заболеваний является **вакцинация**.

Опрос студентов вузов Германии, проведенный летом 2021 г., обнаружил разные уровни готовности к вакцинации против COVID-19, что в значительной степени обусловлено доверием студентов к определённым медиа и информационным источникам [11]. Анализ транскриптов интервью указывает на скорее нейтральное отношение к вакцинации среди молодых людей, она не является приоритетом, но и не вызывает активного сопротивления: *«Скорее всего, нейтрально. Не считала это чем-то нужным, но и не была прямо ярим противником»* [жен., 19 л., г. Пермь]. Нейтральное отношение может быть связано с недостатком информации, отсутствием личной заинтересованности в этом вопросе, а также недоверием к информации о вакцинации в условиях неопределённости: *«Лично я к вакцинации отношусь не сказать, что плохо, скорее недоверчиво. Потому что по телевизору говорят, что это хорошо, а в СМИ, закрытых каналах, источниках говорят, что это плохо, вот. Лично я предостерегся и не поставил себе ничего»* [муж., 21 г., г. Новосибирск]. Решение о вакцинации принимается не из личных убеждений, а под давлением внешних обстоятельств. Вакцинация становится скорее формальностью, необходимой для выполнения социальных норм общества, а не осознанным выбором молодых людей: *«Да, привился, потому что, не помню даже куда, мне нужен был QR-код, и для этого нужно было как раз таки привиться»* [муж., 20 л., г. Новосибирск]. Восприятие вакцинации как вынужденной меры, а не личной инициативы может вызывать чувство безысходности и неудовлетворенности у тех, кто хотел бы иметь больше контроля над своим здоровьем: *«да у меня не было как такового выбора, делать это, не делать, то есть как-то меня даже никто не спрашивал «а хочешь ли ты, а будешь ли ты?»»* [жен., 18 л., г. Нижний Новгород].

Самоизоляция, дистанционное образование и другие факторы негативно сказывались на **ментальном здоровье** студентов в период пандемии, поскольку вызвали чувство изоляции, неопределённости и стресса, а также затрудняли поддержание привычных социальных связей: *«Конечно, в моей жизни в последнее время появилось гораздо больше стресса, и как раз-таки это связано с самоорганизацией и новой обстановкой, в которую я переехала»* [жен., 20 л., г. Новосибирск]. Студенты столкнулись с трудностями в управлении своим временем и пространством, что, в свою очередь, способствовало повышению уровня стресса. Молодые люди активно искали способы отвлечься от негативных мыслей и сосредоточиться на позитивных аспектах своей жизни: *«Стараюсь больше отдыхать, стараюсь больше отвлекаться мыслями, переключиться на что-то другое, например, на любимое дело...»* [жен., 21 л., г. Нижний Новгород]. Поддержка коммуникации с друзьями стала важным способом улучшения настроения и снятия стресса. Такие взаимодействия не только помогали отвлечься от тревожных мыслей, но и способствовали укреплению отношений с близкими: *«В большей степени помогло справиться с тревогой и стрессом общение с друзьями, улучшились*

отношения с семьёй, потому что в период пандемии все чаще всего находились дома» [жен., 19 л., г. Новосибирск]. В условиях постоянного потока информации о пандемии и связанных с ней событий, стратегия информационной гигиены оказалась необходимой для сохранения ментального благополучия: *«Просто ограждала себя от ненужных новостей»* [жен., 20 л., г. Новосибирск].

Результаты исследования Н.Л. Антоновой, А.П. Мальцевой [7] демонстрируют, что использование различных онлайн-коммуникационных платформ является активно применяемым способом снижения эмоционального напряжения среди молодых людей в условиях пандемии, предоставляя возможность не только поддерживать социальные связи, но и эффективно уменьшать уровень тревожности через обмен переживаниями с другими людьми, а также получение поддержки от сверстников в виртуальных пространствах.

В условиях кризиса, такого как пандемия COVID-19, изменения в социальных практиках заботы о здоровье становятся особенно заметными. Важно не только зафиксировать эти изменения, но и проанализировать, какие из новых практик оказались устойчивыми и закрепились в повседневной жизни молодых людей, а какие вернулись к прежним формам после стабилизации ситуации.

Анализ результатов раздаточного анкетирования среди студентов позволил выявить распространённость различных практик заботы о здоровье и понять, наблюдается ли выраженная ориентация на само-сохранение в отношении обеспечения физического и ментального благополучия.

Для оценки методов, к которым прибегают студенты в постпандемийный период для поддержания своего **физического здоровья**, был задан вопрос с возможностью множественного выбора вариантов ответа: *«Что вы делаете для сохранения и укрепления своего физического здоровья?»*. Основными методами сохранения здоровья стали соблюдение личной гигиены (82 %), обращение к врачу в случае заболевания (61 %), регулярные занятия спортом (50 %) и употребление витаминов (50 %). Лишь около трети респондентов предпочитает правильно питаться (33 %), соблюдает режим дня (29 %) и каждый пятый посещает врача с профилактической целью (26 %). Средства индивидуальной защиты стали наименее распространённой мерой сохранения физического здоровья: ее используют лишь 8 % опрошенных.

В зависимости от пола опрошенные показывали предрасположенность к использованию того или иного способа поддержания физического здоровья (табл. 1). Женщины чаще ориентированы на профилактические меры и обращение к специалистам. Так, по данным опроса, женщины в два раза чаще мужчин посещают врача с целью профилактики и в три раза чаще обращаются к врачу в случае заболевания. В свою очередь мужчины в два раза чаще, чем женщины склонны использовать занятия спортом как способ поддержания физического здоровья.

ТАБЛИЦА 1

ГЕНДЕРНАЯ СПЕЦИФИКА ВЫБОРА СПОСОБА ПОДДЕРЖАНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

		Знач. Хи ²	Сила связи Критерий Фи и V Крамера	Odds Ratio / Отношение шансов	Доверительный интервал	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Для мужчин	Занятия спортом	0,000	0,166 (очень слабая связь)	2,100	1,363	3,238
Для женщин	Посещают врача с целью профилактики	0,007	0,133 (очень слабая связь)	2,065	1,212	3,516
	Обращаются к врачу в случае заболевания	0,000	0,247 (слабая связь)	2,994	1,936	4,629

Выбор практик имеет определенную логику, что подтверждается результатами корреляционно-го анализа. Так, занятия спортом достоверно связаны с соблюдением режима дня (Фи – коэффициент = 0,216 при $p \leq 0,001$) и правильным питанием (Фи – коэффициент = 0,243 при $p \leq 0,001$); соблюдение режима дня и правильное питание коррелируют между собой (Фи-коэффициент = 0,401 при $p \leq 0,001$). Взаимосвязь данных практик может трактоваться как основа активной оздоровительной стратегии заботы о физическом здоровье. Посещение врача с профилактической целью связано с потреблением витаминов (Фи – коэффициент = 0,287 при $p \leq 0,001$) и обращением к врачу в случае заболевания (Фи – коэффициент = 0,269 при $p \leq 0,001$). Потребление витаминов и обращение к врачу в случае заболеваний также связаны между собой (Фи-коэффициент = 0,299 при $p \leq 0,001$). Данные практики формируют медиализированную стратегию заботы. Соблюдение личной гигиены связано с потреблением витаминов (Фи – коэффициент = 0,340 при $p \leq 0,001$) и обращением к врачу в случае заболевания (Фи – коэффициент = 0,315 при $p \leq 0,001$). Практика использования средств индивидуальной защиты не коррелирует ни с одной другой практикой.

TABLE 1

GENDER DIFFERENCES IN WAYS OF PHYSICAL HEALTH PROTECTION

Для оценки характера использования выделенных групп практик на основе факторного анализа был проведен иерархический кластерный анализ методом Уорда, поскольку метод более чувствителен к выделению закономерностей в небольших выборках. Проверить качество кластерной модели крайне сложно. На основе множественных итераций было принято решение остановиться на выделении четырех групп респондентов. Это решение связано с несколькими причинами. В первую очередь это показатель наполненности полученных кластеров: при разделении массива на более чем 4 кластера начинали выделяться незначительные по объему кластеры, которые подчеркивали уже частные случаи реализации стратегий. Во вторую очередь для определения решения был проведен кластерный анализ методом k-средних, благодаря которому был отвергнут вариант из трех кластеров, поскольку вращение не сошлось за 10 итераций. В третью очередь происходила проверка при помощи дискриминантного анализа, который показал обоснованность применения двух кластеров для 98,3 % данных, а в случае с 4 кластерами для 98,8 %. Однако важна не только статистическая обоснованность выделенных кластеров, но и их содержательная интерпретативность, что и позволило остановиться на 4-х кластерном решении (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАСТЕРИЗАЦИИ РЕСПОНДЕНТОВ ПО ТИПАМ ПРАКТИК, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ В ПЕРИОД ПОСЛЕ ПАНДЕМИИ COVID-19

Группа практик	Доля групп в выборке (%)		
	В целом по выборке	Мужчины	Женщины
Базовые меры	39,6	26,8	45,0
Комплексная забота	26,9	34,6	23,7
Дополнительная защита	8	7,1	8,3
Минимальная забота	25,5	31,5	23,0
Всего:	100	100	100

TABLE 2

THE RESULTS OF CLUSTERING OF RESPONDENTS BY TYPES OF PRACTICES USED TO MAINTAIN PHYSICAL HEALTH IN THE PERIOD AFTER THE COVID-19 PANDEMIC

Первая группа студентов, условно названная «Базовые меры», включает в себя 39,6 % опрошенных и характеризуется соблюдением правил личной гигиены, потреблением витаминов и обращением к врачу в случае заболевания. Наполненность данной группы среди опрошенных женщин существенно больше, чем среди мужчин – 45 % против 26,8 % соответственно. В фокусированных интервью об употреблении витаминов также говорили только женщины: «Регулярно я сейчас пью просто витамины, как бы...то есть, если не какой-то вирус ходит, то просто от простуды, чтобы защитить себя» [жен., 20 л., г. Новосибирск]. Вторая группа (26,9 % опрошенных, «Комплексная забота») реализует все практики, характерные для первой группы, а также регулярно занимается спортом, соблюдает режим дня и правильно питается. Здесь, напротив, наполненность группы в подвыборке мужчин больше, чем в подвыборке женщин – 34,6 % против 23,7 % соответственно. Самой малочисленной является третья группа – «Дополнительная защита», к которой относится лишь 8 % респондентов. К методам поддержки физического здоровья, типичным для первой группы, здесь добавляется использование в обычной жизни медицинских масок. В интервью информанты, предпочитающие носить маску, также упоминали использование антисептиков: «...обработка рук и держание в сумке антисептика на данный момент стабильно присутствует в моей жизни. На всякий случай там лежит маленькая старенькая тканевая маска. Также я стараюсь не касаться поручней в общественном транспорте и вообще не касаться поверхностей» [жен., 20 л., г. Новосибирск]. Зарубежные исследования объясняют сохраняющуюся среди некоторых подгрупп молодежи практику ношения маски в постпандемию не желанием защитить свое здоровье, а психологическими причинами – в частности, сомнениями в собственной внешней привлекательности [22].

Студенты, включенные в последнюю, четвертую группу, названную «Минимальная забота», прибегают к единственной практике заботы о физическом здоровье – соблюдению правил личной гигиены. Эта группа составляет 25 % выборки. Вероятно, ключевой мотив отказа от других практик заботы у представителей

данной группы – уверенность в собственном здоровье. Именно представители группы «Минимальная забота» (68 % опрошенных этой группы) значительно чаще говорят об отсутствии тревоги за свое здоровье, в то время как первая группа, наоборот, значительно чаще говорила о том, что их состояние здоровья их тревожит (критерий $\chi^2 = 0,005$, Фи и V Крамера = 0,184 (очень слабая связь), $p \leq 0,005$). Мужчины попадают в данную группу достоверно чаще, чем женщины (Фи и V Крамера = 0,182 при $p \leq 0,005$).

Для оценки методов, к которым прибегают студенты для поддержания своего ментального здоровья, был задан вопрос с возможностью множественного выбора вариантов ответа: «Что вы делаете для того, чтобы быть эмоционально защищенным, психологически благополучным?». Наиболее популярными способами заботы у студентов являются общение с близкими и друзьями (82 %), хобби (55 %), избегание конфликтов (50 %) и занятия спортом (44 %). В меньшей степени студенты прибегают к соблюдению «здорового» режима дня (26 %) и избеганию тревожной информации (25 %). Наименее популярными способами являются употребление алкоголя и табака (15 %), медитация (13 %), прием лекарств (9 %) и посещение психолога/психиатра (7 %).

Гендерная специфика реализации заботы о своем ментальном здоровье отражается в предпочтениях тех или иных практик поддержания психологического равновесия: мужчины в 2,5 чаще женщин используют занятия спортом, тогда как женщины в 2,3 раза чаще мужчин поддерживают эмоциональную стабильность через общение с близкими и друзьями, и в 1,9 раза чаще с помощью избегания тревожной информации (табл. 3).

Для рассмотрения характерных для студенчества поведенческих стратегий в реализации заботы о ментальном здоровье был предварительно проведен корреляционный анализ выбора практик. Занятия спортом связаны с соблюдением «здорового» режима дня (Фи – коэффициент = 0,282 при $p \leq 0,001$), как и в случае заботы о физическом здоровье. Сочетание данных практик можно трактовать как основу активной, телесно-ориентированной стратегии заботы. Общение с близкими, друзьями коррелирует с занятиями хобби

ТАБЛИЦА 3

ГЕНДЕРНАЯ СПЕЦИФИКА МЕТОДОВ ПОДДЕРЖАНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

TABLE 3

GENDER DIFFERENCES IN WAYS OF MENTAL HEALTH PROTECTION

		Знач. χ^2	Сила связи Критерий Фи и V Крамера	Odds Ratio / отношение шансов	Доверительный интервал	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Для мужчин	Занятия спортом	0,000	0,207 (слабая связь)	2,503	1,625	3,856
Для женщин	Общение с близкими и друзьями	0,001	0,167 (очень слабая связь)	2,369	1,431	3,922
	Избегание тревожной информации	0,023	0,116 (очень слабая связь)	1,915	1,112	3,300

(Фи – коэффициент = 0,277 при $p \leq 0,001$), что позволяет выделить социально-творческую стратегию заботы, а посещение психолога, психиатра – с приемом лекарственных препаратов (например, антидепрессантов) (Фи – коэффициент = 0,286 при $p \leq 0,001$), что указывает на медиализированную стратегию. Деструктивные практики обеспечения ментального благополучия – употребление алкоголя и курение – достоверно не связаны с какими-либо другими практиками.

Для рассмотрения распространенности выделенных поведенческих стратегий заботы о ментальном здоровье на базе факторного анализа был проведен иерархический кластерный анализ методом Уорда. Путем рассмотрения нескольких вариаций было принято решение остановиться на разделении на шесть групп.

При расчете иерархического кластерного анализа значимый скачек был обнаружен при выделении 6-ти кластеров. Однако этого недостаточно для принятия окончательного решения о выделении количества кластеров. При попытке выделить две группы, распределение данных выводило частную малую по объему группу, что послужило основанием отказаться от этого варианта кластеризации. При проверке устойчивости разделения на три и пять групп при помощи кластерного анализа методом k-средних расчеты не смогли достигнуть сходимости спустя 10 итераций, что послужило отказом от этих вариантов. При сопоставлении результатов выделения 4-х групп разными методами кластерного анализа (иерархическим и методом k-средних) правильно предсказаны были менее 70 % данных, в то время как в делении на 6 групп около 79 % данных одинаково классифицированы кластерным анализом методом k-средних и иерархическим кластерным анализом, что позволяет говорить об устойчивости выделенных групп.

ТАБЛИЦА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАСТЕРИЗАЦИИ РЕСПОНДЕНТОВ ПО ТИПАМ ПРАКТИК, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ МЕНТАЛЬНОГО ЗДОРОВЬЯ В ПЕРИОД ПОСЛЕ ПАНДЕМИИ COVID-19

Первая группа включает в себя 22 % опрошенных и характеризуется использованием творческой стратегии при стабилизации психоэмоционального состояния через общение с близкими людьми и занятия хобби. Вторая группа составляет 21 % и, как правило, ориентирована на занятия спортом и соблюдение режима дня, общение с близкими, занятием хобби и избеганием конфликтов. Третья группа также насчитывает 21 % опрошенных, которые не склонны использовать для поддержания эмоционального здоровья какие-либо определенные практики. В четвертую группу вошли 7 % опрошенных, предпочитающие заботиться о своем ментальном здоровье при помощи посещения психолога, общения с близкими и приемом лекарств, избегания конфликтов и занятия спортом. Для этой группы не характерно употребление алкоголя и табака. Пятая группа состоит из 16 % опрошенных, которые ориентированы на поддержание ментального здоровья при помощи общения с друзьями и избегания споров. Шестая группа включает в себя 13 % студентов, которые используют общение с друзьями, хобби и избегание конфликтов и тревожащей информации как основные методы для поддержания эмоционального здоровья (табл. 4).

Студенты первой и четвертой группы значительно чаще отвечали, что их психоэмоциональное состояние на данный момент тревожное, а студенты из второй и третьей группы, наоборот, чаще других определяли свое состояние как спокойное (значение критерия $\chi^2 = 0,001$, Фи и V Крамера = 0,243 (слабая связь)). При этом во второй и третьей группе встречается больше мужчин, а в пятой – женщин.

Таким образом, наиболее устойчивыми стратегиями, нашедшими отражение в реальной практике поддержания ментального здоровья стали творческие и избегающие меры. При этом творческие меры могут

TABLE 4

THE RESULTS OF CLUSTERING OF RESPONDENTS BY TYPES OF PRACTICES USED TO MAINTAIN MENTAL HEALTH IN THE PERIOD AFTER THE COVID-19 PANDEMIC

Группа практик	Доля групп в выборке (%)		
	В целом по выборке	Мужчины	Женщины
Первая группа	22,2	18,9	23,6
Вторая группа	20,5	27,0	17,8
Третья группа	21,3	29,5	17,8
Четвертая группа	7,2	5,7	7,9
Пятая группа	16,2	7,4	19,9
Шестая группа	12,6	11,5	13,0
Всего	100	100	100

Примечание. * Знач. $\chi^2 = 0,002$, Фи и V Крамера = 0,214.

использоваться как самостоятельная стратегия или могут применяться в совокупности с избегающими, что демонстрируется в первой, пятой и шестой группах.

Забота о физическом и ментальном здоровье тесно связаны и, вероятно, являются элементами целостного подхода к обеспечению индивидуального благополучия. Полученные при помощи кластерного анализа группы коррелируют между собой на 95 % уровне (значение критерия $\chi^2 = 0,004$, Фи и V Крамера = 0,258 (слабая связь). Взаимосвязь наблюдается и в отношении эффектов заботы – так, студенты с высоким уровнем физической активности чаще сообщают о более низком уровне тревожности.

Насколько выявленные паттерны заботы о здоровье можно назвать новыми? Большинство практик, реализуемых сегодня российскими студентами, не являются специфичными и не берут свое начало в периоде пандемии COVID-19. Такие способы заботы о своем здоровье как самоизоляция в ситуации болезни, постоянное использование антисептика и медицинских масок для предотвращения заболеваний, вакцинация не стали популярны в обследуемой группе в постпандемийный период. Анализ интервью показал, что студенты не видят необходимости в изменении своих привычек, особенно если они не сталкиваются с непосредственными проблемами со здоровьем. Пандемия привела к кратковременному повышению осведомленности в вопросах здоровья, но без постоянного внешнего стимула молодые люди вернулись к прежнему образу жизни: *«Всё вернулось в прежний режим»* [жен., 20 л., г. Новосибирск], *«В период постпандемии режим дня как был, такой и остался. Ни от чего не отказывался, ничем... ни злоупотреблять не начал. Режим питания остался такой же»* [муж., 22 г., г. Пермь].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение внимания студентов к личной гигиене и регулярный прием витаминов во время пандемии COVID-19 являются единственными практиками заботы о физическом здоровье, обнаруженными и в постпандемийный период. Другие аспекты заботы о здоровье среди студентов остались неизменными, что свидетельствует о сохранении традиционных практик заботы о здоровье, характерных для пандемийного периода. Паттерны поведения в сфере здоровья являются в достаточной степени устойчивыми, их характер, сформированный на протяжении длительного периода внутрисемейной и внесемейной социализации, слабо изменяем посредством внешних социальных контекстов. Отказ, в первую очередь, происходит от «неудобных» практик, мешающих вести обычный образ жизни. Например, использование масок сопряжено со сложностями вербальной коммуникации и ограничением дыхания. В данной ситуации ценность сохранения здоровья становится менее значимой, чем комфорт [23]. Эмпирические исследования, проведенные на примере вузов других регионов России, демонстрируют схожие результаты, например, опрос

студентов г. Калининграда и Калининградской области выявил отсутствие значительных изменений в практиках заботы о здоровье, что подчеркивает ригидность здоровьесберегающих практик и слабую адаптивность к изменяющимся условиям [24].

Возникновение схожего источника риска для здоровья является весомым аргументом в пользу реализации поведенческого паттерна, сложившегося в кризисный период. Так, высокий уровень геополитической напряженности и фоновая тревожность, ею обусловленная, является причиной реализации студенческой молодежи тех практик заботы о ментальном здоровье, которые сформировались в период пандемии. В целом, тематика обеспечения психоэмоционального благополучия населения, активно обсуждавшаяся в средствах массовой информации, социальных медиа и научных публикациях с начала пандемии осталась актуальной и в постпандемийный период. Во многом пандемия сняла табу с темы поддержки ментального здоровья, нормализовав повседневную заботу о нем.

Относительно невысокий уровень здоровьесберегающей ориентации студенческой молодежи, в особенности молодых мужчин, актуализирует задачу совершенствования системы информирования населения о рисках для здоровья, развития программ, в т. ч. в образовательных организациях высшего образования, содействующих приверженности здоровому образу жизни. Целесообразным представляется разработка мероприятий, направленных на формирование у молодежи навыков заботы о ментальном здоровье, совладания со стрессовыми ситуациями.

Несмотря на появление новых вызовов, связанных с физическим и ментальным здоровьем в условиях пандемии COVID-19, значительная часть студентов продолжала следовать устоявшимся моделям поведения. Это свидетельствует о наличии относительно стабильных социокультурных норм и практик в области здоровья. В связи с этим возникает необходимость в проведении дальнейшего социологического анализа разнообразных действий студентов, направленных на поддержание их здоровья, с учетом преобладающих жизненных ценностей и установок, формирующих их повседневную жизнь. Важным аспектом данного исследования должно стать выявление различных ресурсов, которые студенты задействуют для укрепления своего здоровья. В этом контексте также следует обратить внимание на роль и место образовательных учреждений в формировании позитивного и ценностного отношения к здоровью среди студентов.

Ограничения исследования. Исследование имеет ограничения, связанные с а) преимущественным использованием качественных данных для характеристики динамики поведенческих практик; б) со смещением выборочной совокупности количественного исследования в сторону женщин в связи с выбранными для обследования направлениями подготовки обучающихся.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-18-00480 «Самосохранительные

стратегии россиян в условиях новой нормальности», <https://rscf.ru/project/23-18-00480/>

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bandini S, Valentini O, Dal Fiume C, et al. Perception of COVID-19 infection risk among students in healthcare professions: a qualitative study. *Acta Biomed.* 2023; 94(5): e2023257. doi: 10.23750/abm.v94i5.14067
2. Alayadi H, Talakey A, Alsadon O, Vellappally S, Naik S. Psychological impact of COVID-19 lockdown period on students of healthcare colleges. *J Family Med Prim Care.* 2024; 13(1): 199-207. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_719_23
3. Li J, Yang S, Chen C, Li H. The Impacts of COVID-19 on Distance Education with the Application of Traditional and Digital Appliances: Evidence from 60 Developing Countries. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(11): 6384. doi: 10.3390/ijerph19116384
4. Gestsdottir S, Gisladdottir T, Stefansdottir R, Johannsson E, Jakobsdottir G, Rognvaldsdottir V. Health and well-being of university students before and during COVID-19 pandemic: a gender comparison. *PLoS One.* 2021; 16(12): e0261346. doi: 10.1371/journal.pone.0261346
5. Hawke LD, Szatmari P, Cleverley K, et al. Youth in a pandemic: a longitudinal examination of youth mental health and substance use concerns during COVID-19. *BMJ Open.* 2021; 11(10): e049209. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049209
6. Субочева А.О., Рязанцева М.В., Якушова Е.С. Влияние пандемии COVID-19 на здоровье и образ жизни. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2021; S1(29(спецвыпуск)): 779-783. [Subocheva AO, Ryazantseva MV, Yakushova ES. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Health and Lifestyle. *Problems of Social Hygiene, Healthcare and History of Medicine.* 2021; S1(29(special issue)): 779-783. (In Russ.)]. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-s1-779-783
7. Антонова Н.Л., Мальцева А.П. Здоровьесберегающие практики молодёжи в условиях пандемии: пилотное исследование. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022; 7(3): 57-63. [Antonova NL, Maltseva AP. Health-preserving practices of young people in the context of a pandemic: a pilot study. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022; 7(3): 57-63. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.7
8. Clare PJ, Aiken A, Yuen WS, et al. Alcohol use among young Australian adults in May-June 2020 during the COVID-19 pandemic: a prospective cohort study. *Addiction.* 2021; 116(12): 3398-3407. doi: 10.1111/add.15599
9. Layman HM, Thorisdottir IE, Halldorsdottir T, Sigfusdottir ID, Allegrante JP, Kristjansson AL. Substance use among youth during the COVID-19 Pandemic: a systematic review. *Curr Psychiatry Rep.* 2022; 24(6): 307-324. doi: 10.1007/s11920-022-01338-z
10. Oh CM, Kim Y, Yang J, Choi S, Oh K. Changes in health behaviors and obesity of Korean adolescents before and during the COVID-19 pandemic: a special report using the Korea Youth Risk Behavior Survey. *Epidemiol Health.* 2023; 45: e2023018. doi: 10.4178/epih.e2023018
11. Schäfer M, Stark B, Werner AM, et al. Determinants of university students' COVID-19 vaccination intentions and behavior. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 18067. doi: 10.1038/s41598-022-23044-9
12. Blahut R, Flint A, Orlando E, DesChatelets J, Khowaja A. A scoping review on the decision-making dynamics for accepting or refusing the COVID-19 vaccination among adolescent and youth populations. *BMC Public Health.* 2023; 23(1): 784. doi: 10.1186/s12889-023-15717-5
13. van der Werf ET, Busch M, Jong MC, Hoenders HJR. Lifestyle changes during the first wave of the COVID-19 pandemic: a cross-sectional survey in the Netherlands. *BMC Public Health.* 2021; 21(1): 1226. doi: 10.1186/s12889-021-11264-z
14. Bulled N, Singer M. Conceptualizing COVID-19 syndemics: A scoping review. *J Multimorb Comorb.* 2024; 14: 26335565241249835. doi: 10.1177/26335565241249835
15. Nascimento LCD, Silva TCD, Tafner DPODV, Oliveira VJ, Viegas SMDF. The pandemic changes daily life and ways of living: technosociality and user/families experiences. *Rev Bras Enferm.* 2023; 76 Suppl 1(Suppl 1): e20220177. doi: 10.1590/0034-7167-2022-0177
16. Hu Ya, Lü W. Meaning in life and health behavior habits during the COVID-19 pandemic: mediating role of health values and moderating role of conscientiousness. *Curr Psychol.* 2024; 43: 14935-14943. doi: 10.1007/s12144-022-04020-y
17. Ahola J, Kekäläinen T, Kinnunen ML, Tolvanen A, Pitkänen T, Pulkkinen L, et al. Stability in health behavior patterns in middle adulthood: a 19-year follow-up study. *Psychology and Health.* 2024: 1-21. doi: 10.1080/08870446.2024.2316676
18. Регионы России. Социально-экономические показатели. 2023: P32 Стат. сб. / Росстат. М., 2023: 326-327. [Regions of Russia. Socio-Economic Indicators. 2023: R32 Statistical Collection / Rosstat. Moscow, 2023: 326-327. (In Russ.)].
19. Антонова Н.Л., Абрамова С.Б., Лопатина В.Р. Здоровое тело как нормативная модель в представлениях студенческой молодежи. *Образование и наука.* 2023; 25(5): 155-175. [Antonova NL, Abramova SB, Lopatina VR. The healthy body as a normative model in the perceptions of student youth. *Education and Science.* 2023; 25(5): 155-175. (In Russ.)]. doi: 10.17853/1994-5639-2023-5-155-175
20. Блинова Т.В., Вьялшина А.А., Ножкина И.А. Гендерные аспекты самосохранительного поведения студентов города Саратова в период пандемии COVID-19. *Экология человека.* 2021; 9: 55-63. [Blinova TV, Vyal'shina AA, Nozhkina IA. Gender aspects of self-preservation behavior of students in saratov during the COVID-19 Pandemic. *Human Ecology.* 2021; 9: 55-63. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2021-9-55-63
21. Журавская Н.С., Аленицкая М.В., Янович В.А. К вопросу о формировании восприятия здорового

образа жизни студенческой молодежи (на примере студентов Владивостокских вузов). *Здоровье населения и среда обитания*. 2022; 30(12): 37–44. [Zhuravskaya NS, Alenitskaya MV, Yanovich VA. On the formation of the perception of a healthy lifestyle among student youth (on the example of students of Vladivostok Universities). *Public Health and Life Environment*. 2022; 30(12): 37–44. (In Russ.)]. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-12-37-44

22. Cha SE, Ku X, Choi I. Post COVID-19, still wear a face mask? Self-perceived facial attractiveness reduces

mask-wearing intention. *Front Psychol*. 2023; 14: 1084941. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1084941

23. Kwon M, Yang W. Mask-wearing behaviors after two years of wearing masks due to COVID-19 in Korea: a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(22): 14940. doi: 10.3390/ijerph192214940

24. Симаева И.Н., Бударина А.О. Самосохранительный аттитюд подростков и молодежи в период пандемии. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021; 13(4): 75–98. doi: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-75-98

Сведения об авторах

Гордеева Светлана Сергеевна – кандидат социологических наук, доц., доцент кафедры социологии ФГАОУ ВО «Пермского государственного национального исследовательского университета»; e-mail: SSGordeyeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5309-8318>

Шляпина Анастасия Сергеевна – ассистент кафедры социологии, социолог Центра социологических исследований ФГАОУ ВО «Пермского государственного национального исследовательского университета»; e-mail: shlyapina.psu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5398-2891>

Лебедева-Несебря Наталья Александровна – доктор социологических наук, доц., профессор кафедры социологии ФГАОУ ВО «Пермского государственного национального исследовательского университета»; e-mail: natnes@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3036-3542>

Information about the authors

Svetlana S. Gordeeva – Cand. Sc. (Sociol.), Docent, Associate Professor at the Department of Sociology of Perm State University; e-mail: SSGordeyeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5309-8318>

Shlyapina A. Sergeevna – assistant at the Department of Sociology of Perm State University, sociologist at the Center for Sociological Research of Perm State University; e-mail: shlyapina.psu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5398-2891>

Natalia A. Lebedeva-Nesevria – Dr. Sc. (Sociol.), Docent, Prof. of the Department of Sociology of Perm State University; e-mail: natnes@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3036-3542>

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

THE INTERACTION OF OCCUPATIONAL NOISE EXPOSURE WITH THE CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

**Seydi Joughan S^{1,2},
Hosseininejad M²,
Mohammadi S^{1,2},
Khedmati Hampa L²,
Kassiri N^{1,2}**

¹ Occupational Medicine Research Center,
Iran University of Medical Sciences
(Hemat Highway, next to Milad
Tower, Tehran, Iran)

² Department of Occupational Medicine,
School of Medicine, Iran University
of Medical Sciences (Hemat Highway, next
to Milad Tower, Tehran, Iran)

Corresponding author:

Negin Kassiri,
e-mail: neginkassiri@gmail.com

RESUME

Rational. Occupational noise poses a significant occupational hazard, affecting a large portion of the global population. The correlation between cardiovascular risk factors and noise exposure has been examined, and conflicting findings have been found.

The aim. This study aimed to explore the association between occupational noise and cardiovascular risk factors among work-related noise-exposed laborers.

Methods. A cross-sectional study was conducted among 495 workers at a home appliance manufacturing factory. Participants are divided into two groups including workers exposed to noise levels above 85 dB and below 85 dB at work. Demographic information, audiometric tests, blood pressure tests, and lipid profile testing collected from the occupational health files. To evaluate the association between noise exposure and cardiovascular risk factors, the multivariable logistic regression analyses were used.

Results. Our finding revealed significant correlation between exposure to noise above the 85 dB and elevated levels of fasting blood sugar (FBS), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL), physical activity and high diastolic blood pressure. Following logistic regression to remove the impact of confounding variables, relationship between FBS, LDL, TG and physical activity remained statistically significant.

Conclusions. The current investigation shows the correlation between exposure to noise above the permissible limit and the risk factors of cardiovascular diseases, especially FBS, LDL, and TG.

Key words: cardiovascular risk factors, hypertension, occupational noise, noise-induced hearing loss

Received: 29.05.2024
Accepted: 16.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Seydi Joughan S, Hosseininejad M, Mohammadi S, Khedmati Hampa L, Kassiri. The interaction of occupational noise exposure with the cardiovascular risk factors. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 89-96. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.9

ОЦЕНКА СВЯЗИ МЕЖДУ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ШУМА И ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сейди Джуган С^{1,2},
Хоссейниннежад М²,
Мохаммади С^{1,2},
Хедмати Хампа Л²,
Кассири Н^{1,2}

¹ Исследовательский центр профессиональной медицины, Иранский университет медицинских наук (шоссе Хемат, рядом с башней Милад, Тегеран, Иран)

² Кафедра профилактики и лечения профессиональных заболеваний, Медицинский институт, Иранский университет медицинских наук (шоссе Хемат рядом с башней Милад, Тегеран, Иран)

Автор, ответственный за переписку:
Нэджин Кассири,
e-mail: neginkassiri@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Профессиональный шум представляет собой значительную профессиональную опасность, затрагивающую большую часть населения мира. Была изучена корреляция между сердечно-сосудистыми факторами риска и воздействием шума, и были обнаружены противоречивые результаты.

Цель. Данное исследование нацелено на изучение связи между производственным шумом и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди рабочих, подвергающихся воздействию профессионального шума.

Методы. Кросс-секционное исследование было проведено среди 495 рабочих на заводе по производству бытовой техники. Участники были разделены на две группы, среди них работники, подвергавшиеся воздействию шума на уровне выше 85 дБ и ниже 85 дБ на работе. Демографическая информация, аудиометрические тесты, тесты артериального давления и липидный профиль были собраны из документов по охране труда. Для оценки связи между воздействием шума и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний были использованы многофакторные логистические регрессионные анализы.

Результаты. Наши результаты выявили значительную корреляцию между воздействием шума выше 85 дБ и повышенными уровнями сахара в крови натощак, триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), физической активности и высоким диастолическим артериальным давлением. После логистической регрессии для устранения влияния сопутствующих переменных связь между повышенными уровнями сахара в крови натощак, ЛПНП, триглицеридов и физической активностью осталась статистически значимой.

Выводы. Текущее исследование показывает взаимосвязь между воздействием шума выше допустимого уровня и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно повышенными уровнями сахара в крови натощак, ЛПНП и ТГ.

Ключевые слова: факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, гипертония, профессиональный шум, потеря слуха, вызванная шумом

Статья поступила: 29.05.2024
Статья принята: 16.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Сейди Джуган С, Хоссейниннежад М, Мохаммади С, Хедмати Хампа Л, Кассири Н. Оценка связи между воздействием профессионального шума и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 89-96. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.9

INTRODUCTION

Occupational noise poses a significant occupational hazard, affecting a large portion of the global population. The World Health Organization (WHO) states that over 5 % of people worldwide, comprising 432 million adults and 34 million children, may require rehabilitation to treat severe hearing loss. Furthermore, WHO anticipates that the number of individuals with noise-induced hearing loss (NIHL) could exceed 700 million by 2050 [1]. Hearing impairment is a popular condition among the elderly, affecting negatively on attention, cognition and also reduces their ability to communicate and social interactions [2]. Noise pollution not only affects adversely on hearing, but also causes cardiovascular diseases. The relationship between cardiovascular diseases and occupational noise is well-described in a 2004 WHO assessment [3]. Chang Ta-Yuan et al. have shown that male blood pressure levels, both systolic and diastolic, may rise with prolonged exposure to noise levels ≥ 85 dB [4]. Another study found that brief exposure to aircraft noise at night caused endothelial function to decline and adrenaline release to rise in healthy participants. Reactive oxygen species production may be elevated in this noise-induced condition. This shows that the current link between prolonged noise exposure and the onset of cardiovascular disease may be influenced by noise-induced endothelial dysfunction [5]. The correlation between high blood pressure, hyperlipidemia, and other cardiovascular risk factors and noise exposure has been examined, and conflicting findings have been found [6].

THE AIM

In this study, we aimed to investigate the relationship between occupational noise exposure and cardiovascular risk factors among workers, particularly focusing on how exposure to noise above the permissible limit may influence key health markers.

MATERIAL AND METHODS

The research was conducted as a cross-sectional study on eligible workers at a home appliance manufacturing facility between 2022 and 2023. Workers who expressed interest in participating were included in the study, following the guidelines of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the ethical committee (protocol no. IR.IUMS.FMD.REC.1401.178, approved date: June 22, 2022). Participants were required to have a minimum of one year of work experience, be between the ages of 18 and 70, and of both genders. Exclusion criteria included certain underlying health conditions such as dyslipidemia, mellitus diabetes, thyroid disorders, and cardiovascular disorders, history of ear issues, ear surgeries, prior exposure to ototoxic solvents, metals and drugs, history of acoustic trauma and unwillingness to participate. All participants provided informed

consent. Workers were divided into two groups based on their exposure to noise.

Those who experienced noise above 85 decibels at work were included in the noise exposure group;

Those who were exposed to noise levels below 85 decibels were classified into the non-noise exposed group. Then compared the two groups regarding cardiovascular risk factors.

It should be noted that employee's demographic and occupational information was completed using the occupational health file. Demographic information encompasses age, gender, height, marital status, smoking (pack / years), physical activity, use of personal protection equipment (PPE). More than one cigarette a day for the previous six months was considered smoking. Physical activity was described 150 minutes of activity per week or at least 5 days a week and at least half an hour. The duration that employees spent wearing personal protective equipment (PPE) at work and the kind of PPE—such as earmuffs or earplugs—were taken into account when calculating the usage of these devices. Data on biochemically measured levels of total cholesterol, triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and fasting blood sugar (FBS) in blood samples are recorded in the workers' occupational health file. A qualified physician took the employee's systolic and diastolic blood pressure in accordance with standard procedure, and the results were entered into the worker's occupational health record.

Hearing screening

According to the report and measurements of health, safety and environment unit, workers were exposed to noise of more than 85 decibels in their working hours, the air bone hearing threshold in both ears by an audiometric expert by performing audiometry in an acoustic chamber and at frequencies (500-1000-2000-3000-4000-6000-8000) was measured and recorded in their Occupational Health file. Prior to the test, employees who met the requirements for audiometry had to stay away from noisy areas for over 12 hours.

Statistical Analysis

The data collected was examined using IBM SPSS Version 23.0 for Windows, a statistical package for the social sciences (SPSS Inc. Illinois, USA (Chicago)). Mean and standard deviation (mean $\pm$ SD) were used to express the results for quantitative variables, while frequency and percentage were used for qualitative variables. For the comparison of qualitative and quantitative variables, the chi-square test and the t-test were employed, respectively. Ultimately, the effect of confounding variables was adjusted using the Logistic Regression test, taking into account a *p*-value less than 0.05 and a confidence interval of 95 percent.

RESULTS

The survey was conducted among 495 workers at a home appliance manufacturing factory. 413 (83.4 %) employees were male and 82 (16.6 %) were female.

The mean age of the subjects was 33.49 with a standard deviation of 6.20 (20–53). In this study, 362 employees (73.1 %) were married and 133 (26.9 %) were single. Each participant had, on average, 1.3 children (ranging from 1 to 4). 85.9 % of participants did not smoke. The mean consumption of cigarettes pack / year was 3.56 (0.03–20). The average height of workers was 173.58 cm (148–199) and mean weight 78.74 kg (47–148). The average body mass index (BMI) was recorded at 26.04 (16.36–44.68). In terms of physical activity, 205 (41.4 %) employees have replayed positive and 290 (58.6 %) negative. On average working experience was 10.41 years (1–30) with average 11.86 working hours (8–15). Notably none of the workers had shift work. Thirty-two workers, or twenty-eight percent, were exposed to noise levels above 85 dB, while 352 workers, or seventy-one percent, were exposed to louder noise. However, majority of them (72.1 %) did not use hearing protection devices. Among those using hearing protection device 2.4 % have chosen earplugs and 25.5 % opted earmuffs. The results of the survey on cardiovascular risk factors showed that the average blood pressure was 110.53 mmHg (80–190) for the systolic and 78.51 mmHg (60–120) for the diastolic. The average FBS was 90.42 mg/dL (60–284). For lipid profile a mean TG level was recorded at 157.94 mg/dL (39–827) and cholesterol at 174.18 mg/dL (106–315). In addition, the average HDL was reported as 42.41 mg/dL (10–58) and LDL as 101.31 mg/dL (20–236).

Table 1 represents the comparison of cardiovascular risk factors between two noise-exposed groups.

Individuals exposed to noise levels greater than 85 dB had higher means for both diastolic blood pressure and TG (p -value < 0.05).

We defined the cardiovascular risk factors as qualitative variables in order to assess the relationship between the level of noise exposure and cardiovascular risk factors. Chi-square analysis showed that occupational exposure to noise levels above 85 dB is correlated with TG above 150 mg/dl, LDL below 100 mg/dl, FBS below 126 mg/dl, and physical activity (more than 150 minutes per week) (p -value < 0.05). Table 2 presents the findings.

Following logistic regression to remove the impact of confounding variables, relationship between FBS, LDL, TG and physical activity remained statistically significant (table 3).

DISCUSSION

The survey was conducted among 495 workers at a home appliance manufacturing factory. The result demonstrated relationship between occupational noise and cardiovascular risk factor. It revealed significant correlation between exposure to noise above 85 db and elevated levels of TG, LDL, FBS and reduced physical activity. One of the most common workplace hazards, according to other studies, is noise pollution [7]. In a case-control study which was conducted in 2021 in a power plant industry, it was revealed that exposure to occupational noise

TABLE 1

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS BETWEEN TWO NOISE-EXPOSED GROUPS – T TEST

	Occupational noise exposure level	Mean	Standard deviation	<i>p</i> -value
SBP*	< 85	109/8011	12/14655	NS
	> 85	112/3287	15/48592	
DBP †	< 85	78/0256	5/68719	0.002
	> 85	79/7203	4/73882	
FBS ‡	< 85	89/30	16/081	NS
	> 85	93/17	22/217	
TG §	< 85	147/94	83/518	0.001 >
	> 85	182/56	117/089	
Chol	< 85	175/25	36/174	NS
	> 85	171/55	33/613	
HDL ¶	< 85	42/56	4/494	NS
	> 85	42/05	5/883	
LDL #	< 85	103/60	31/686	NS
	> 85	95/68	31/128	

Note. *Systolic Blood Pressure, † Diastolic Blood Pressure, ‡ Fasting Blood Sugar, § Triglyceride, || Cholesterol, ¶ High Density Lipoprotein, # Low Density Lipoprotein.

TABLE 2

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS BETWEEN TWO NOISE-EXPOSED GROUPS – CHI-SQUARE

	SBP* ≥140 mmHg	DBP† ≥ 90 mmHg	chol‡ ≥200 mg/dl	TG§ ≥150 mg/dl	HDL ¶ <LLN	LDL # ≥100 mg/dl	FBS‡ ≥126 mg/dl	Smoking	Physical Activity (<150 minute per week)	BMI ≥ 25 kg/m²
> 85 db	6 (4.2%)	9 (9.6.3)	25 (17.5%)	74 (51.7%)	61 (42.7%)	63 (44.1%)	9 (6.3%)	22 (4/15%)	83 (0/58 %)	82 (3/57 %)
< 85 db	9 (2.6%)	13 (3.7%)	70 (19.5%)	136 (38.6%)	152 (43.2%)	194 (55.1%)	6 (1.7%)	48 (6/13%)	122 (7/34 %)	209 (4/59 %)
Noise exposure	0.33	0.20	0.53	0.007	0.91	0.02	0.007	0.67	0.001 >	0.67
P value										
OR (CI)	1.6 (0.5 – 4.7)	1.75 (4.19-0.73)	0.85 (1.41-0.51)	1.70 (2.52-1.15)	0.97 (1.45-0.66)	0.64 (0.94-0.43)	3.87 (11.09-1.35)	15/1 (1.99 – 0.66)	0.38 (0.57 – 0.25)	0.92 (1.36 – 0.62)

Note. *Systolic Blood Pressure, † Diastolic Blood Pressure, ‡ Fasting Blood Sugar, § Triglyceride, ¶ Cholesterol, ¶ High Density Lipoprotein, HDL <40 for male and <50 for female, # Low Density Lipoprotein.

TABLE 3

LOGISTIC REGRESSION

	Beta	Standard error	Significance	Odds ratio	95% Confidence interval	
					Lower	Upper
Step 1 ^a	TG [§]	.495	.209	.018	1.088	2.472
	LDL [#]	.514	.209	.014	1.109	2.519
	FBS [‡]	1.177	.562	.036	1.079	9.755
	Physical activity	.954	.208	.000	1.728	3.898
	DBP [†]	-.510	.488	.295	.231	1.561
	Constant	-1.379	.507	.007		

Note. † Diastolic Blood Pressure, ‡ Fasting Blood Sugar, § Triglyceride, # Low Density Lipoprotein.

above the permissible level, can affect the cardiovascular disease risk factors including mean FBS, triglyceride, liver enzyme, blood pressure, and BMI [8]. In a cross sectional study including 6,266 participants, exposure to occupational noise, particularly at higher intensities and longer durations, was associated with increased risk of cardiovascular diseases [9]. McNamee and et al. have indicated that long-term exposure to high-level sounds is not only associated with hearing loss, but also causes cardiovascular diseases which were in the line with our study [10]. Moreover, chronic occupational noise exposure has been linked to increased mortality and the incidence of cardiovascular disease, according to epidemiological studies [2, 11-13]. A psycho-social stressor, noise can raise blood pressure, blood fat, and blood glucose levels, which is the pathological foundation of cardiovascular diseases [6]. Apart from noise, other variables that can cause hearing impairments include age, gender, race, family history of ear infections, and metabolic conditions like diabetes and hypertriglyceridemia [14, 15]. The degree of hearing loss appeared to be correlated with elevated FBS, TG, and free thyroxine levels [16]. Moreover, other findings show that high level of dyslipidemia indicators, including cholesterol and triglycerides, through disruption of lipid microcirculation in the inner ear can also cause hearing loss [17]. Important factors that support the electromotor and cochlear functions include the lipid composition, fluidity, and stiffness of the outer hair cell membrane. Thus, any dyslipidemia disorder has the potential to affect how the outer hair cells function and result in inner ear microcirculatory problems [14]. Rashnuodi and colleagues revealed that guinea pig cochlea cell stiffness and consequent inner ear dysfunction can result from the absorption of water-soluble cholesterol in the external hair follicles [18]. Conversely, after controlling for confounding variables, years of noise exposure were associated with an increased blood cholesterol level in a non-linear dose-response manner with respect to Kun Zhang study [19]. Currently, plenty of evidences show that exposure to sound can enhance blood pressure and blood glucose [20, 21]. In addition, the vascular system is affected and capillary blood flow is reduced, which can lead to hearing loss due to reduced O₂ transport and tissue hypoxia [22]. A blood brain barrier-like structure called the inner ear blood labyrinth barrier (BLB) divides inner ear fluids (endolymph and perilymph) from blood vessels in the brain. When the BLB of the cochlea becomes dysfunctional due to hypertension or vascular damage, endolymph ion homeostasis is disrupted, which may result in depolarization of hair cells and hearing loss [23]. Exposure to noise has been shown to inhibit pancreatic insulin secretion and decrease insulin sensitivity in the liver, skeletal muscle, and adipose tissue. It also plays a crucial role in the secretion of various stress hormones, including cortisol, which can cause hyperglycemia [24, 25]. Regarding how noise exposure affects cardiovascular risk factors, there is disagreement among the results. The average fasting blood sugar, triglycerides, blood pressure, and body mass index were significantly correlated in 2023

in a study carried out in a large Iranian power plant industry [26]. The findings of this study were nearly identical to those of our own, although we did not find a significant correlation between noise exposure and body mass index. This finding may have resulted from the different socioeconomic backgrounds and smaller sample sizes of our study's participants. According to MG Kim et al. research, occupational noise exposure results in both pre-hypertension and hypertension [27], Therefore their results are not completely consistent with our study, which may be due to the difference in the sample size, the gender of the participating workers (in the Korean study, all workers were male), Food and cultural habits. Chang et al. found that workers exposed to occupational noise exceeding 80 dB were notably more likely to experience elevated blood sugar levels, which is consistent with our findings [28]. Apart from LDL and FBS levels, a further study on 65 female textile industry workers in India who were subjected to high noise levels showed a significant relationship between the lipid profiles [29]. But in our study, there was substantial correlation between the sound of more than 85 db and the increase of triglycerides, the increase of LDL and the increase of diastolic blood pressure and FBS. Another inquiry showed that in the noise exposure group vs. the control group, the systolic and diastolic blood pressure were higher [30]. Weil the only significant relationship found in our study was between noise and elevated diastolic blood pressure. Masoud Naqab and colleagues conducted a study. Found that workers who experienced high levels of noise had hypertriglyceridemia, which aligned with our findings [31]. In addition, Ismaila and colleagues showed a significant correlation between occupational noise exposure and systolic blood pressure, but no correlation was found for diastolic blood pressure, which was inconsistent with our findings [32]. The variation in the sample size and the workers' gender may be the cause. However, in an investigation carried out by Lee et al. The mean systolic blood pressure of metal production workers in Korea in 2009 was 3 points 8 mmHg higher than that of office workers in the group exposed to noise levels exceeding 85 dB [33]. This study was not aligning with our results concerning the increase in diastolic blood pressure. Regarding Maria Foraster et al. [34] relationship between noise caused by vehicles and the amount of physical activity, showed that long-term noise disturbance leads to a decrease in average physical activity which either directly by reducing the desire to exercise or by disrupting sleep quality and increasing daytime sleepiness. Regarding physical activity, in our study, people who were exposed to noise over 85 db had more physical activity, which indicates that people with more physical strength work at higher noise level.

In fact, noise pollution in the workplace is known to occur to varying degrees depending on the workplace and the duties of individual workers. Due to the impossibility of getting exact noise exposure measurements for every employee, the average sound pressure level throughout the entire workspace was used to assess noise exposure instead of measuring noise exposure for each

worker. Even within this region, some workers may have higher exposure than others, and workers may also move from one region to another. These issues may lead to measurement bias in study's results. Furthermore, cross-sectional nature of the study does not show a causal relationship. In addition, unwillingness to participate in the study and failure to recall medical information (Recall Bias) were other limitation factors.

CONCLUSION

The findings of this study showed that cardiovascular disease risk factors, particularly TG, LDL, and FBS in workers, are impacted by noise exposure above the recommended threshold. Thus, the following advice is advised: using engineering control, management, and hearing protection equipment, among other principles of hearing protection, can lower the risk of cardiovascular diseases. Furthermore, it halted the development of cardiovascular complications by conducting timely diagnosis and periodic measurement and screening of cardiovascular diseases at shorter intervals and with greater accuracy in individuals exposed to occupational noise.

Conflict of Interest

No conflict of interest exists, according to the authors.

Funding

The decision to publish, the arrangement of the study, the gathering and analysis of data, or the writing of the manuscript was all outside the purview of the funders

REFERENCES

1. Toyama K, Mogi M. Hypertension and the development of hearing loss. *Hypertens Res.* 2022; 45(1): 172-174. doi: 10.1038/s41440-021-00789-w
2. Shukla A, Harper M, Pedersen E, Goman A, Suen JJ, Price C, et al. Hearing loss, loneliness, and social isolation: a systematic review. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery.* 2020; 162(5):622-33. doi: 10.1177/0194599820910377
3. Teixeira LR, Azevedo TM, Bortkiewicz A, Da Silva DTC, De Abreu W, De Almeida MS, et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of exposure to occupational noise and of the effect of exposure to occupational noise on cardiovascular disease. *Environment international.* 2019; 125: 567-78. doi: 10.1016/j.envint.2018.09.040
4. Chang T-Y, Hwang B-F, Liu C-S, Chen R-Y, Wang V-S, Bao B-Y, et al. Occupational noise exposure and incident hypertension in men: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013; 177(8): 818-25. doi: 10.1093/aje/kws300
5. Schmidt FP, Basner M, Kröger G, Weck S, Schnorbus B, Muttray A, et al. Effect of nighttime aircraft noise exposure on endothelial function and stress hormone release in healthy adults. *Eur Heart J.* 2013; 34(45): 3508-14a. doi: 10.1093/eurheartj/eh269
6. Hosseinienejad M, Salehi F, Mirzamohammadi E, Mohsenizadeh SA, Mohammadi S. The relationship between occupational exposure to organic solvents and metabolic syndrome in petroleum refinery workers in Tehran, Iran. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15(5): 102223. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102223
7. Zhang L, Chen S, Chen Z, et al. Relationship between occupational noise exposure and hypertension: Cross-sectional evidence from real-world. *Front Public Health.* 2022; 10: 1037246. doi: 10.3389/fpubh.2022.1037246
8. Mohammad-Ghasemi M, Dehghani-Bidgoli S, Ahmadi T, Nikbakht N, Heidarifar S, Sadeghi-Yarandi M. Investigating the effect of workplace noise exposure on cardiovascular disease risk factors in a power plant industry: A case-control study. *Work.* 2023; 76(4): 1429-40. doi: 10.3233/WOR-220396
9. Guo X, Davies HW, Karim ME. The intensity and duration of occupational noise exposure and cardiovascular disease in the United States: a nationally representative study, 2015 to 2020. *Annals of Work Exposures and Health.* 2024; 68(1): 36-47. doi: 10.1093/annweh/wxad065
10. McNamee R, Burgess G, Dippnall WM, Cherry N. Occupational noise exposure and ischaemic heart disease mortality. *Occup Environ Med.* 2006; 63(12): 813-9. doi: 10.1136/oem.2005.026245
11. Li W, Shu S, Cheng L, Hao X, Wang L, Wu Y, et al. Fasting serum total bile acid level is associated with coronary artery disease, myocardial infarction and severity of coronary lesions. *Atherosclerosis.* 2020; 292: 193-200. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.026
12. Yang Y, Zhang E, Zhang J, Chen S, Yu G, Liu X, et al. Relationship between occupational noise exposure and the risk factors of cardiovascular disease in China: a meta-analysis. *Medicine.* 2018; 97(30): e11720. doi: 10.1097/MD.00000000000011720
13. Guo X, Davies HW, Karim ME. The intensity and duration of occupational noise exposure and cardiovascular disease in the United States: a nationally representative study, 2015 to 2020. *Annals of Work Exposures and Health.* 2024; 68(1): 36-47. doi: 10.1093/annweh/wxad065
14. Doosti A, Lotfi Y, Bakhshi E. Effects of Hyperlipidemia on Noise Induced Hearing Loss (NIHL). *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 68(2): 211-3. doi: 10.1007/s12070-015-0855-2
15. Han X, Wang Z, Wang J, Li Y, Hu H, Hu Y, et al. Metabolic syndrome is associated with hearing loss among a middle-aged and older Chinese population: a cross-sectional study. *Ann Med.* 2018; 50(7): 587-595. doi: 10.1080/07853890.2018.1469786
16. Abd EL-Gaffar ES, Abd El-Samad HM, Abd El-Salam GMS. The significance of routine laboratory parameters in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 65(Suppl 3): 553-6. doi: 10.1007/s12070-012-0480-2
17. Sutbas A, Yetiser S, Satar B, Akcam T, Karahattay S, Saglam K. Low-cholesterol diet and antilipid therapy in managing tinnitus and hearing loss in patients with noise-induced hearing loss and hyperlipidemia. *Int Tinnitus J.* 2007; 13(2): 143-9.

18. Rashnuodi P, Amiri A, Omid M, Mohammadi A. The effects of dyslipidemia on noise-induced hearing loss in petrochemical workers in the southwest of Iran. *Work*. 2021; 70(3): 875-82. doi: 10.3233/WOR-213607
19. Zhang K, Jiang F, Luo H, Liu F. Occupational noise exposure and the prevalence of dyslipidemia in a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2021; 21: 1-9. doi: 10.1186/s12889-021-11274-x
20. Roswall N, Raaschou-Nielsen O, Jensen SS, Tjønneland A, Sørensen M. Long-term exposure to residential railway and road traffic noise and risk for diabetes in a Danish cohort. *Environmental research*. 2018; 160: 292-7. doi: 10.1016/j.envres.2017.10.008
21. Brahem A, Riahi S, Chouchane A, Kacem I, Maalel O, Maoua M, et al. Impact du bruit professionnel sur le développement de l'hypertension artérielle: enquête réalisée au sein d'une centrale de production d'électricité et de gaz en Tunisie. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2019; 68(3): 168-174. [Brahem A, Riahi S, Chouchane A, Kacem I, Maalel O, Maoua M, et al. Impact of occupational noise in the development of arterial hypertension: A survey carried out in a company of electricity production. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2019; 68(3): 168-174. (In French)]. doi: 10.1016/j.ancard.2018.10.008
22. Nyberg S, Abbott NJ, Shi X, Steyger PS, Dab-doub A. Delivery of therapeutics to the inner ear: The challenge of the blood-labyrinth barrier. *Sci Transl Med*. 2019; 11(482): eaao0935. doi: 10.1126/scitranslmed.aa00935
23. Sun W, Wang W. Advances in research on labyrinth membranous barriers. *Journal of otology*. 2015; 10(3): 99-104. doi: 10.1016/j.joto.2015.11.003
24. Morakinyo AO, Samuel TA, Awobajo FO, Adekun-bi DA, Olatunji IO, Binibor FU, et al. Adverse effects of noise stress on glucose homeostasis and insulin resistance in Sprague-Dawley rats. *Heliyon*. 2019; 5(12): e03004. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e03004
25. Yaghoubi K, Alimohammadi I, Abolghasemi J, Shandiz MS, Aboutaleb N, Ebrahimi H. The relationship between noise annoyance and salivary cortisol. *Applied Acoustics*. 2020; 160: 107131. doi: 10.1016/j.apacoust.2019.107131
26. Dehaghi BF, Mohammadi A, Amiri A. Investigation of the Relationship between Noise-Induced Hearing Loss and Metabolic Syndrome in One of the Oil Industries in the South of Iran. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023; 75(Suppl 1): 43-49. doi: 10.1007/s12070-022-03187-x
27. Kim MG, Ahn Y-S. The relationship between occupational noise exposure and hypertension using nearest age-matching method in South Korea male workers. *Cogent Engineering*. 2021; 8(1): 1909798. doi: 10.1080/23311916.2021.1909798
28. Chang T-Y, Yu T-Y, Liu C-S, Young L-H, Bao B-Y. Occupational noise exposure and its association with incident hyperglycaemia: a retrospective cohort study. *Scientific reports*. 2020; 10(1): 8584. doi: 10.1038/s41598-020-65646-1
29. Gupta S, Gulati S, Gupta G. Metabolic syndrome in female workers from a textile mill: effect of noise. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017: 400-2. doi: 10.22159/ajpcr.2017.v10i2.15917
30. Liu J, Xu M, Ding L, Zhang H, Pan L, Liu Q, et al. Prevalence of hypertension and noise-induced hearing loss in Chinese coal miners. *Journal of thoracic disease*. 2016; 8(3): 422. doi: 10.21037/jtd.2016.02.59
31. Neghab M, Karimi H, Tabatabaee SHR, Soleimani E, Kasaeinasab AA. Effects of Occupational Noise Exposure on Hearing Status, Blood Lipid and Hypertension Levels in Workers of a Fireclay Mine. *J Health Sci Surveillance Sys*. 2014; 2(3): 107-112. URL: https://jhss.sums.ac.ir/article_42758.html [date of access: May 20, 2024]
32. Ismaila SO, Odusote A. Noise exposure as a factor in the increase of blood pressure of workers in a sack manufacturing industry. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2014; 3(2): 116-21. doi: 10.1016/j.bjbas.2014.05.004
33. Lee JH, Kang W, Yaang SR, Choy N, Lee CR. Cohort study for the effect of chronic noise exposure on blood pressure among male workers in Busan, Korea. *American journal of industrial medicine*. 2009; 52(6): 509-17. doi: 10.1002/ajim.20692
34. Foraster M, Eze IC, Vienneau D, et al. Long-term transportation noise annoyance is associated with subsequent lower levels of physical activity. *Environ Int*. 2016; 91: 341-9. doi: 10.1016/j.envint.2016.03.011

Information about the authors

Samaneh Seydi Joughan – M.D. Occupational medicine resident at Occupational Medicine Department, Faculty of Medicine, member of the Research Council at Occupational Medicine Research Center, Iran University of Medical Sciences; e-mail: samanehseydi1982@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-3798-6429>

Mahin Hosseini-najad – M.D. Assistant professor of occupational medicine at Occupational Medicine Department, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences; e-mail: dr.hoseini1247@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0443-4717>

Saber Mohammadi – M.D. Professor of occupational medicine at Occupational Medicine Department, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences; member of the Research Council at Occupational Medicine Research Center, Iran University of Medical Sciences; e-mail: sabermohammadi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0650-6654>

Leila Khedmati Hampa – M.D. Occupational medicine resident at Occupational Medicine Department, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences; e-mail: hampaleila@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-6595-227X>

Negin Kassiri – M.D. Assistant professor of occupational medicine at Occupational Medicine Department, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences; member of the Research Council at Occupational Medicine Research Center, Iran University of Medical Sciences; e-mail: neginkassiri@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6584-8270>

СТЕРЕОТИПЫ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С ОСНОВНЫМИ ФАКТОРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ОТРАСЛИ

**Цыганкова Д.П.,
Центер И.М.,
Нахратова О.В.,
Баздырев Е.Д.,
Артамонова Г.В.**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
(665002, г. Кемерово, бул. имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Центер Иосиф Маркович,
e-mail: tsenter1998@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Проблема сохранения здоровья трудоспособного населения, как источника социально-экономического благополучия в системе рыночных отношений, является приоритетным вопросом национальной политики. Диетические модели стали важным инструментом для анализа рациона питания и его связи с риском развития хронических заболеваний, так как нерациональное питание связано с высокой распространенностью и развитием избыточного веса и ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Цель работы. Оценка характера, стереотипов питания и их ассоциаций с основными факторами сердечно-сосудистого риска у работников угольной отрасли.

Материалы и методы. Включено 209 респондентов мужского пола, работающих на предприятиях угольной отрасли Кузбасса. Данные о факторах сердечно-сосудистого риска были собраны при проведении периодического медицинского осмотра в 2022–2023 гг. Протокол исследования подразумевал сбор данных об основных факторах сердечно-сосудистого риска и ранее зарегистрированных значимых с позиции данного риска заболеваниях, измерение систолического и диастолического артериального давления, расчет индекса массы тела, верификацию артериальной гипертензии и ожирения, а также определение уровня глюкозы и показателей липидного обмена.

Результаты. Среди обследованных работников угледобывающей промышленности, с помощью факторного анализа выделены 3 стереотипа пищевого поведения: белково-углеводный (40,7 %); рафинированный (33,0 %); смешанный (26,3 %). При изучении распространенности традиционных факторов сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от стереотипов пищевого поведения у респондентов обнаружена тенденция к статистически значимым различиям по частоте выявления артериальной гипертензии и сочетания курения и дислипидемии.

Выводы. Приверженность к белково-углеводному стереотипу питания ассоциировалась со снижением риска развития артериальной гипертензии, приверженность к смешанному стереотипу — со снижением риска развития дислипидемии и курения + дислипидемии.

Ключевые слова: стереотипы пищевого поведения, питание, факторы сердечно-сосудистого риска, сердечно-сосудистые заболевания, работники угольной промышленности

Статья поступила: 31.08.2024
Статья принята: 18.03.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Цыганкова Д.П., Центер И.М., Нахратова О.В., Баздырев Е.Д., Артамонова Г.В. Стереотипы пищевого поведения и их связь с основными факторами сердечно-сосудистого риска у работников угольной отрасли. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 97-108. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.10

DIETARY PATTERNS AND THEIR RELATIONSHIP WITH MAIN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN COAL INDUSTRY WORKERS

**Tsygankova D.P.,
Tsenter I.M.,
Nakhratova O.V.,
Bazdyrev E.D.,
Artamonova G.V.**

Research Institute of Complex Problems
of Cardiovascular Diseases
(Academician Barbarash Blvd., 6, 665002
Kemerovo, Russian Federation)

Corresponding author:
Iosif M. Tsenter,
e-mail: tsenter1998@mail.ru

RESUME

Background. Dietary modifications are one of the most important strategies for the prevention of cardiovascular diseases among the population. Dietary models have become an important tool for analyzing the diet and its relationship with the risk of developing chronic diseases, since poor nutrition is associated with a high prevalence and development of obesity, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. The problem of preserving the health of the able-bodied population as one of the components of socio-economic well-being in market relations is a priority issue of national policies.

The aim. To assess the characteristics and dietary patterns, and their associations with the main cardiovascular risk factors in the coal industry workers.

Materials and methods. The study included 209 male respondents working at Kuzbass coal industry companies. Specialists collected data on cardiovascular risk factors during medical examinations in 2022–2023. The study protocol involved the collection of data on the main factors of cardiovascular risk and previously detected diseases significant from the perspective of cardiovascular risk, measurement of systolic and diastolic blood pressure, body mass index calculation, verification of hypertension and obesity in accordance with generally accepted clinical recommendations, as well as determination of glucose levels and lipid metabolism.

Results. Three dietary patterns were identified in the coal industry workers using factor analysis: protein-carbohydrate (40.7 %); processed (33.0 %); mixed (26.3 %). When studying the prevalence of traditional risk factors of cardiovascular diseases, we found a tendency towards statistically significant differences in the frequency of hypertension and a combination of smoking and dyslipidemia, depending on the dietary patterns of the respondents.

Conclusion. The study results revealed association between adherence to the protein-carbohydrate dietary pattern and a reduced risk of hypertension, and association between adherence to the mixed dietary pattern and a reduced risk of dyslipidemia and smoking + dyslipidemia. Moreover, we noted age-related features and the effects of working conditions (shift work and work experience) and the frequency of consumption of various food groups.

Keywords: dietary patterns, nutrition, cardiovascular risk factors, cardiovascular diseases, coal industry workers

Received: 31.08.2024
Accepted: 18.03.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Tsygankova D.P., Tsenter I.M., Nakhratova O.V., Bazdyrev E.D., Artamonova G.V. Dietary patterns and their relationship with main cardiovascular risk factors in coal industry workers. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 97-108. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.10

ВВЕДЕНИЕ

Модификации рациона питания признаны одной из важнейших стратегий профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения [1, 2]. Зачастую учеными оценивается связь отдельных питательных веществ или продуктов с риском ССЗ. Однако питательные вещества и продукты питания потребляются не изолированно, а в многочисленных комбинациях [3]. Поэтому подходы, объединяющие различные питательные вещества и продукты в диетические модели, могут отражать реальный рацион питания населения. Кроме того, диетические схемы более точно имитируют реальные сценарии комбинаций питательных веществ и продуктов питания, что облегчает перевод результатов в диетические рекомендации [3].

Диетические модели стали важным инструментом для анализа рациона питания и его связи с риском развития хронических заболеваний [4]. Нерациональное питание связано с высокой распространенностью и развитием избыточного веса и ожирения, ССЗ и сахарного диабета 2 типа [5, 6].

Проблема сохранения здоровья трудоспособного населения, как источника социально-экономического благополучия в системе рыночных отношений, является приоритетным вопросом национальной политики. Сложившаяся демографическая ситуация, на фоне резкого ухудшения состояния здоровья населения трудоспособного возраста, привела к формированию прогрессирующей трудонедостаточности. Увеличивающийся уровень трудовых потерь от заболеваний и инвалидизации, а также сохраняющаяся высокая смертность мужчин трудоспособного возраста от болезней системы кровообращения, способствуют формированию в скором будущем дефицита рабочей силы. В современных социально-экономических условиях целесообразна научно-обоснованная разработка системы мероприятий, направленных на сохранение здоровья трудоспособного населения. В первоочередном порядке необходима реализация профилактических мероприятий по управлению поведенческими факторами риска работников угольных предприятий.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с вышесказанным, цель настоящего исследования заключалась в оценке характера, стереотипов питания и их ассоциаций с основными факторами сердечно-сосудистого риска среди работников угольной отрасли (на примере Кузбасса).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 209 респондентов мужского пола, работающих на предприятиях угольной отрасли Кузбасса. Медиана возраста составила 39,0 (34,0; 45,0) лет.

Данные о факторах сердечно-сосудистого риска (ФССР) работников угольной отрасли собраны при проведении периодического медицинского осмотра в 2022–2023 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 8 от 10.10.2022 г.). Медиана стажа работы в подземных условиях составила 14,0 (10,0; 16,0) лет. Все включенные в данное исследование были отнесены к профессиям, связанным с подземным способом добычи угля (горнорабочий очистного забоя, машинист горных выемочных машин, электрослесарь подземный, горномонтажник подземный, горнорабочий подземный, машинист подземных установок и проходчик). Все респонденты подписывали форму информированного согласия.

Протокол исследования включал сбор данных об основных ФССР (курение, алкоголь, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), нарушение углеводного и липидного обменов) и ранее зарегистрированных значимых с позиции данного риска заболеваний (АГ, инсульт, инфаркт миокарда, сахарный диабет). Клинико-инструментальная часть исследования включала измерение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), расчет ИМТ, а также верификацию АГ и ожирения в соответствии с общепринятыми клиническими рекомендациями.

Определение уровня глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности плазмы крови выполнено с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Анализ уровня липидов оценивался в соответствии с клиническими рекомендациями «Нарушения липидного обмена» 2023 года. К оптимальным значениям параметров характеризующих липидный обмен у мужчин группы низкого риска отнесены следующие значения: ОХС < 5,0 ммоль/л; ТГ < 1,7 ммоль/л; ЛПНП < 3,0 ммоль/л; ЛПВП > 1,0 ммоль/л.

Для оценки характера питания, респондентам предложено заполнить опросник, который включал в себя название продукта и объем порции, а также его частоту приема (не употребляю, употребляю каждый день / каждую неделю / каждый месяц / раз в полгода). Из продуктов оценивались: овощи свежие, (100 г); овощи маринованные (100 г); хлеб (1 ломтик); картофель (1 тарелка – 150 г); лапша, каши (1 тарелка – 150 г); супы (1 тарелка – 250 мл); мясо (100 г); рыба (100 г); курица, индейка (100 г); колбаса, сосиски, копчености (50 г); пельмени, вареники, манты, плов и прочее (1 тарелка – 150 г); блинчики, чебуреки (1 шт. – 100 г); фрукты свежие (100 г); ягоды свежие (100 г), варенье, сгущенка, джем и прочее (1 чайная ложка – 6 г); сладости (печенье, вафли, зефир, пастила, конфеты, торты и прочее) (1 шт – 15/30 г); сладкие напитки (250 мл); кисломолочные продукты (молоко, кефир, сыр, творог), (250 мл/100 г); масло растительное (100 мл); сахар (1 чайная ложка); чипсы, сухарики, закуски к пиву (рыба вяленая/соленая/копченая, сушеные кальмары, фисташки) (100 г).

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 10. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия

Шапиро – Уилка. Распределение всех количественных данных отличалось от нормального. Количественные переменные представлены в виде медианы (Me), в качестве мер рассеяния использовались процентиля (25 % (Q1) и 75 % (Q3)). Сравнение качественных показателей проводилось с помощью критерия Хи – квадрат Пирсона (для малых групп использовалась поправка Йетса). Для выделения латентных факторов (стереотипов пищевого поведения) использовался факторный анализ (метод главных компонент). Первоначально получена корреляционная матрица частоты потребления основных продуктов. Выделенные латентные факторы формировались

при факторных нагрузках частоты потребления пищевых продуктов $\geq 0,60$. Связь факторов риска с различными стереотипами пищевого поведения оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Респонденты анализируемой группы характеризовались высокой частотой курения и употребления алкоголя, выявленной АГ и дислипидемией (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕСПОНДЕНТОВ

TABLE 1

GENERAL CHARACTERISTICS OF RESPONDENTS

Параметр	n = 209
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	39 (34; 45)
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1; Q3)	27,34 (24,76; 29,94)
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²), n (%)	52 (24,9)
Курение, n (%)	153 (73,2)
Прием алкоголя, n (%)	113 (54,1)
АГ, n (%)	133 (63,6)
САД, мм.рт.ст., Me (Q1; Q3)	135 (129; 140)
ДАД, мм.рт.ст., Me (Q1; Q3)	88 (80; 95)
Глюкоза, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	5,57 (5,29; 5,84)
ОХС, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	5,24 (4,59; 5,64)
ЛПВП, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	1,14 (1,01; 1,34)
ЛПНП, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	2,82 (2,73; 2,92)
ТГ, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	1,12 (0,90; 1,65)
Гипергликемия (> 6,0 ммоль/л), n (%)	41 (19,6)
Дислипидемия, n (%)	135 (64,6)
Гиперхолестеринемия (> 5,0 ммоль/л), n (%)	126 (60,3)
Пониженный уровень ЛПВП (< 1,0 ммоль/л), n (%)	50 (23,9)
Повышенный уровень ЛПНП (> 3,0 ммоль/л), n (%)	72 (34,5)
Гипертриглицеридемия (> 1,7 ммоль/л), n (%)	48 (23,0)
Ожирение + дислипидемия, n (%)	37 (17,7)
Ожирение + АГ, n (%)	41 (19,6)
Ожирение + гипергликемия, n (%)	15 (7,2)
Дислипидемия + гипергликемия, n (%)	14 (6,7)
Ожирение + курение, n (%)	32 (15,3)
Курение + дислипидемия, n (%)	97 (46,4)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды.

Из вариантов нарушения липидного обмена в преобладающем большинстве диагностирована гиперхолестеринемия, вдвое меньше отмечено лиц с повышенным уровнем ЛПНП, с одинаковой частотой выявлена гипертриглицеридемия и низкий уровень ЛПВП. При анализе комбинаций ФССР, наибольшая частота закономерно связана с курением и дислипидемией. Ожирение чаще всего сочеталось с АГ и дислипидемией. Необходимо отметить, что лиц с ранее перенесенным инсультом, инфарктом миокарда и сахарным диабетом не выявлено.

Установлено, что работники угледобывающей отрасли отдавали предпочтение в своем ежедневном рационе (рис. 1) таким продуктам как чипсы ($3,3 \pm 1,1$ баллов), варенье ($3,2 \pm 1,1$ баллов), ягоды свежие ($3,3 \pm 0,9$ баллов), беляши ($3,5 \pm 0,9$ баллов), пельмени ($3,2 \pm 0,7$ баллов). Реже в рационе встречались хлеб ($2,1 \pm 0,3$ баллов), сахар ($2,3 \pm 0,8$ баллов), мясо ($2,4 \pm 0,6$ баллов), супы ($2,4 \pm 0,5$ баллов), свежие овощи ($2,4 \pm 0,6$ баллов).

Определено, что лица в возрасте 31–48 лет чаще употребляют свежие ягоды ($3,4 \pm 0,9$ баллов), чем респонденты более молодого возраста (до 30 лет) — $3,2 \pm 1,1$ баллов и $2,8 \pm 1,1$ балла лиц старше 48 лет ($p = 0,015$) (рис. 2).

Выявлено, что более стажированные работники чаще остальных потребляют сладкие напитки ($4,0 \pm 1,2$ баллов, $p = 0,010$). У данной группы выявлена тенденция

к статистически значимому большему употреблению сладостей ($3,5 \pm 1,0$ баллов, $p = 0,066$) и курицы ($3,5 \pm 1,0$ баллов, $p = 0,076$) (рис. 3).

Среди работников факторным анализом были выделены 3 стереотипа пищевого поведения. Первый включает в себя преимущественное потребление картофеля ($a = 0,56$), лапши/каши ($a = 0,78$), супов ($a = 0,62$), мяса ($a = 0,69$), рыбы ($a = 0,71$), курицы/индейки ($a = 0,74$), колбас/сосисок/копченостей ($a = 0,57$). Для удобства описания полученных результатов данному стереотипу пищевого поведения присвоено название «белково-углеводный». Второй стереотип включал преимущественное потребление варенья/сгущенки/джемов ($a = 0,72$), сладостей ($a = 0,68$), сладких напитков ($a = 0,78$), кисломолочных продуктов ($a = 0,62$), сахара ($a = 0,68$), чипсов/сухарики/закусок к пиву ($a = 0,60$). Данный стереотип получил название «рафинированный». К третьему стереотипу относились все обследованные респонденты, которые не были отнесены к двум предыдущим («смешанный»).

К белково-углеводному стереотипу относилось 40,7 % обследованных работников угольной отрасли, 33,0 % – к рафинированному, 26,3 % – к смешанному.

Статистически значимых особенностей в разных возрастных группах распределения стереотипов не выявлено (рис. 4).

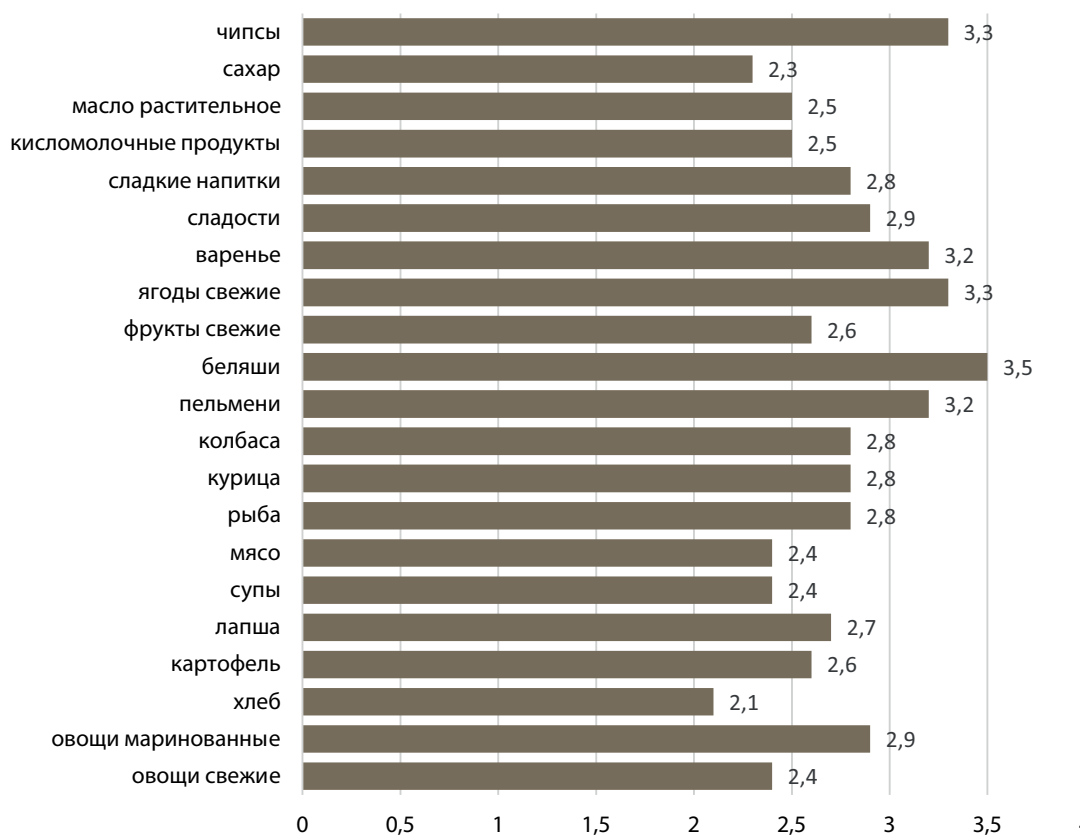


РИС. 1.

Частота потребления различных групп продуктов в баллах ($SE \pm St$) работниками угледобывающей промышленности

FIG. 1.

Frequency of consumption of different food groups in points ($SE \pm St$) by the coal industry workers

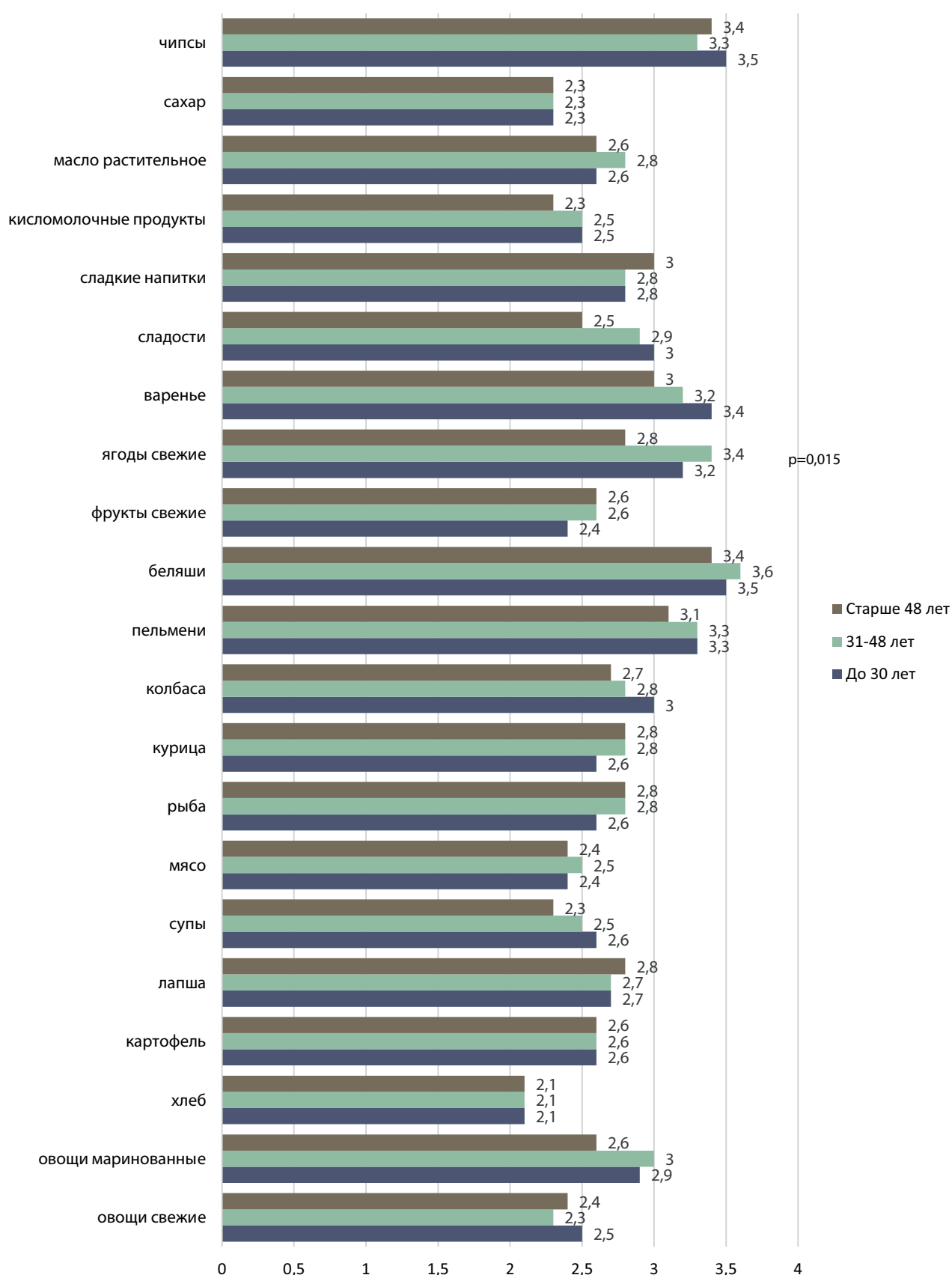


РИС. 2.

Частота потребления различных групп продуктов в баллах ($SE \pm St$) работниками угледобывающей промышленности разного возраста

FIG. 2.

Frequency of consumption of different food groups in points ($SE \pm St$) by the coal industry workers of different ages

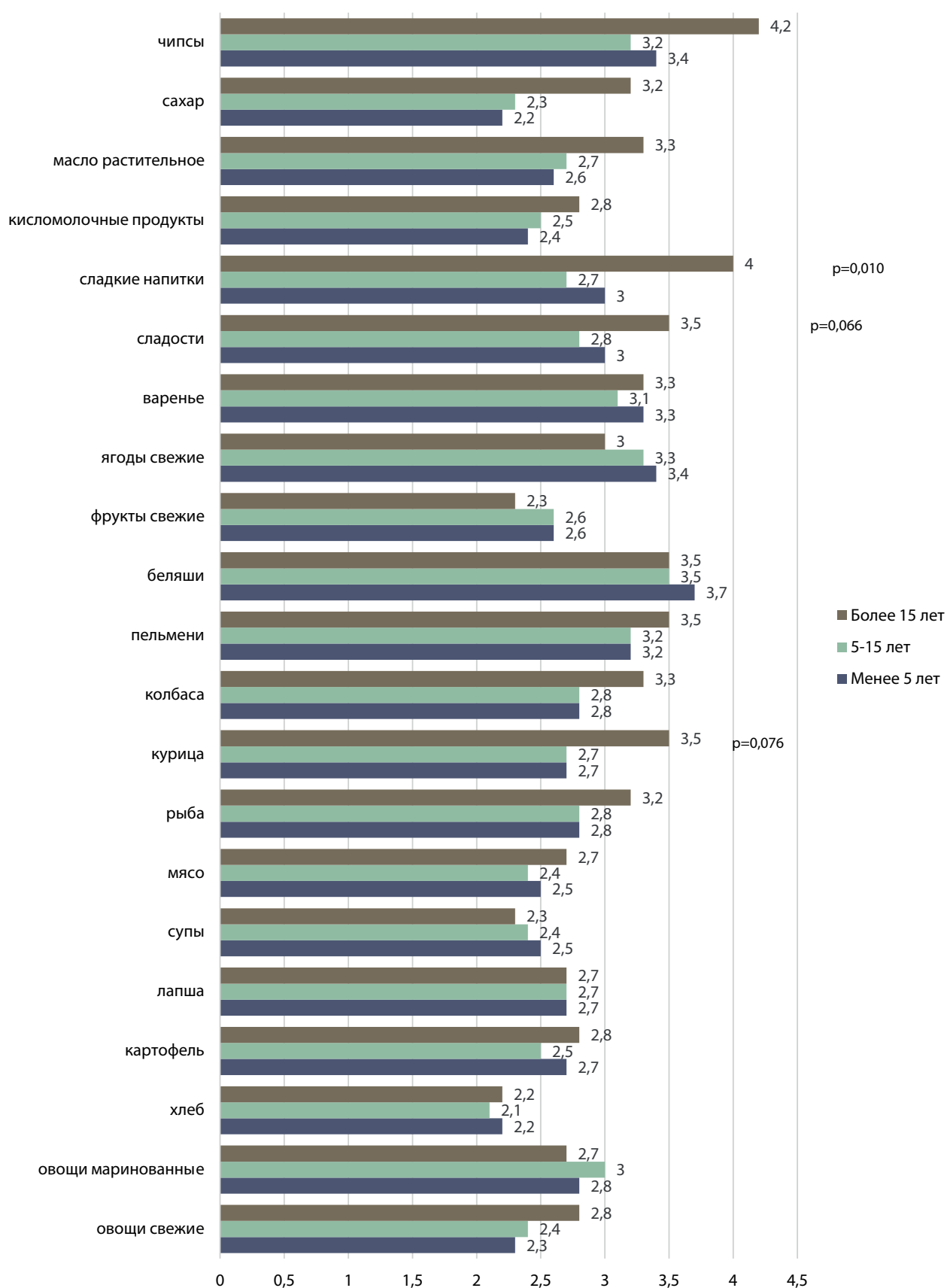


РИС. 3.

Частота потребления различных групп продуктов в баллах ($SE \pm St$) у работников угледобывающей промышленности с учетом трудового стажа

FIG. 3.

Frequency of consumption of different food groups in points ($SE \pm St$) in the coal industry workers, taking into account work experience

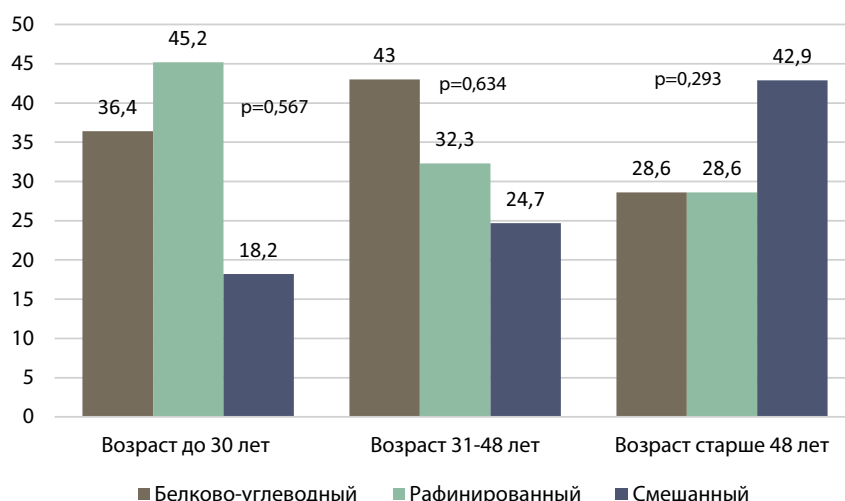


РИС. 4.

Распространенность стереотипов питания в зависимости от возраста работников угольной отрасли (в %)

FIG. 4.

Prevalence of dietary patterns depending on the age of coal industry workers (%)

Обращает на себя внимание тот факт, что все лица со стажем работы более 15 лет привержены рафинированному стереотипу (рис. 5, $p = 0,002$). Белково-углеводный и смешанный стереотипы чаще встречались у лиц со стажем работы в подземных условиях в течение 5–15 лет (в 1,2 и 1,9 раз соответственно), но статистически незначимо ($p = 0,245$ и $p = 0,116$ соответственно).

Статистически значимых различий по частоте распространения поведенческих факторов риска ССЗ (курения и потребления алкоголя) в зависимости от стереотипов пищевого поведения работников угледобывающей промышленности, не выявлено (рис. 6).

При изучении распространённости традиционных факторов ССЗ в зависимости от стереотипов пищевого

поведения среди работников угледобывающей промышленности (табл. 2) обнаружена тенденция к статистически значимым различиям по частоте выявления АГ (наименьшая доля лиц наблюдалась у лиц с белково-углеводным стереотипом, $p = 0,073$) и сочетания курения и дислипидемии (наименьшая доля лиц наблюдалась у лиц со смешанным стереотипом, $p = 0,088$).

Логистическим регрессионным анализом установлено, что приверженность к белково-углеводному стереотипу питания ассоциировалась со снижением риска развития АГ (ОШ = 0,4, 95% ДИ:0,2–0,9, $p = 0,029$), приверженность к смешанному стереотипу – со снижением риска развития дислипидемий (ОШ = 0,4, 95% ДИ:0,2–1,0, $p = 0,058$) и сочетания курения с дислипидемий (ОШ = 0,39, 93% ДИ:0,2–0,9, $p = 0,031$).

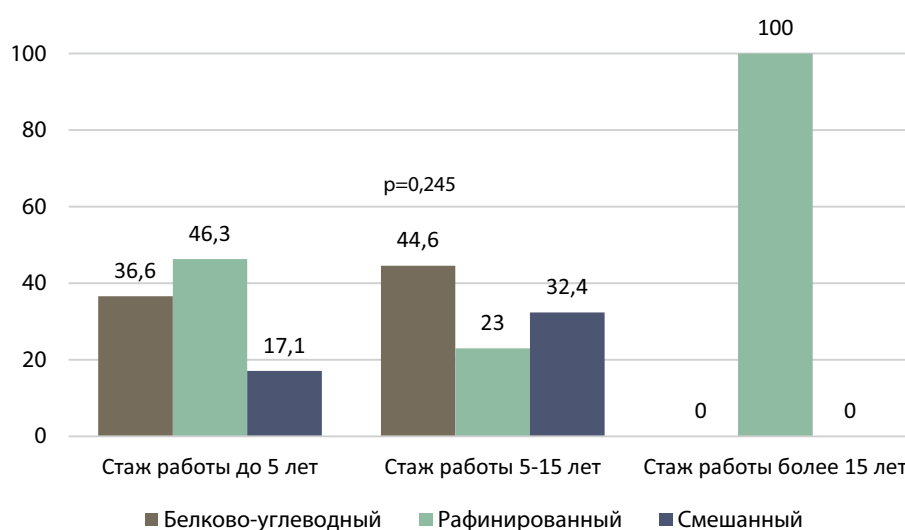


РИС. 5.

Распространенность стереотипов питания в зависимости от стажа работа (в %)

FIG. 5.

Prevalence of dietary patterns depending on work experience (%)

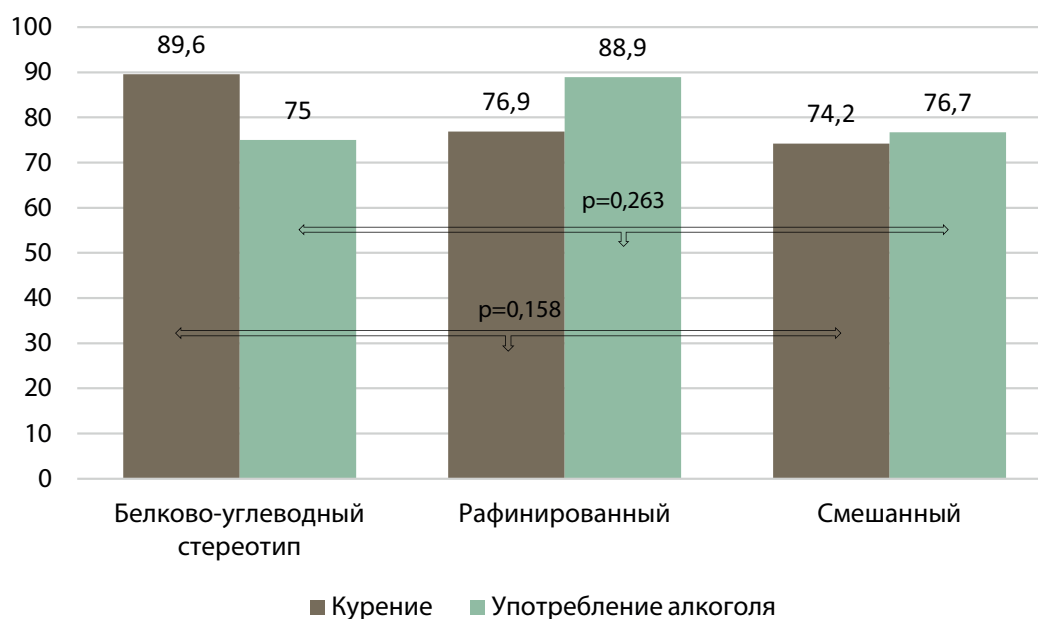


РИС. 6.
Распространенность употребления табака и алкоголя в зависимости от стереотипов пищевого поведения (в %)

FIG. 6.
Prevalence of smoking and alcohol consumption depending on the dietary patterns (in %)

ТАБЛИЦА 2

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРАДИЦИОННЫХ
ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕРЕОТИПОВ ПИТАНИЯ (В %)**

TABLE 2

**PREVALENCE OF TRADITIONAL CARDIOVASCULAR
RISK FACTORS DEPENDING ON THE DIETARY
PATTERNS (%)**

Параметр	Стереотипы питания			p
	Белково-углеводный	Рафинированный	Смешанный	
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	20,8	20,5	25,8	0,840
АГ	50,0	66,7	74,2	0,073
Гипергликемия (> 6,0 ммоль/л)	16,7	17,9	25,5	0,579
Гиперхолестеринемия (> 5,0 ммоль/л)	54,2	59,0	67,7	0,486
Пониженный уровень ЛПВП (< 1,0 ммоль/л)	26,1	16,2	20,0	0,540
Повышенный уровень ЛПНП (> 3,0 ммоль/л)	34,8	29,7	30,0	0,858
Гипертриглицеридемия (> 1,7 ммоль/л)	28,3	24,3	16,7	0,510
Ожирение + дислипидемия	10,4	15,4	19,3	0,531
Ожирение + АГ	16,7	15,4	19,3	0,906
Ожирение + гипергликемия	6,2	5,1	9,7	0,740
Дислипидемия + гипергликемия	8,3	0	9,7	0,154
Ожирение + курение	18,7	12,8	12,9	0,682
Курение + дислипидемия	56,2	53,8	32,3	0,088

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе встречаются работы, демонстрирующие связь условий работы с особенностью пищевого поведения. Так, ряд исследователей доказали, что сменный график работы, характерный для работников угледобывающей промышленности, может быть независимым фактором риска метаболических нарушений и увеличивать риск ССЗ (OR: 1,22; 95% CI: 1,09, 1,37; I² = 0 %) [7], диабета (OR: 1,09; 95% CI: 1,05, 1,12; P = 0,014; I² = 40,9 %) [8] и рака (RR: 1,23; 95% CI: 1,08, 1,41; P < 0,001; I² = 82,7 %) [9], по сравнению с работой в дневное время [10].

Нарушение пищевого поведения, связанное с режимом работы может частично объяснять повышенные риски, поскольку работники изменяют свои пищевые привычки и время приема пищи, чтобы приспособиться к сменным графикам [11]. Циркадные процессы ночью способствуют сну и голоданию посредством регуляторных гормонов, таких как мелатонин и инсулин, тогда как питание и активность доминируют в дневные часы с оптимизацией метаболических процессов для расхода энергии, секреции инсулина и синтеза холестерина и гликогена, происходящих в первой половине дня [12]. Ночной прием пищи и изменение времени сна, типичные для работников со сменным графиком, нарушают синхронизацию центральных и периферических часов и влияют на гормоны. В результате циркадные нарушения вызывают нарушение контроля глюкозы [13] и липидов, которые являются факторами риска метаболических заболеваний [12]. Кроме того, имеются данные, позволяющие предположить, что режим питания сменных работников ночью отличается от режима питания работников в дневное время, что также может способствовать повышению метаболического риска и более высокой частоте метаболического синдрома и ожирения у работников со сменным графиком работы [14]. Работающие в ночной период времени едят чаще во время рабочей смены, с меньшими интервалами голодания [15], потребляют больше насыщенных жиров [16], кофеина [17] и меньше – овощей и фруктов [14].

Помимо хронологических особенностей потребления пищи среди работников угледобывающей промышленности существуют и организационные аспекты. Например, по данным из отечественных источников литературы, было установлено, что 52,1 % обследованных питаются всухомятку (хлеб, чай, кипяченая или бутилированная вода, кефир, репчатый лук), более 84,0 % работников приносят приготовленную дома еду. Остальные респонденты отметили, во время работы не регулярно принимают пищу и ни один из опрошенных работников не указал на наличие у него полноценного и качественного питания [18]. Стоит отметить, что схожие организационные аспекты встречались и на других промышленных предприятиях. Так, например, при проведении интервью 311 женщин-работниц свиноводческого комплекса, было выявлено, что только 48,2 % работниц питались

регулярно во время рабочей смены, употребляли горячую пищу три раза в день – 53,4 % респондентов, приносили с собой обед – 64,7 % [19].

Как отмечено, хронологические и организационные аспекты оказывают влияние на суточный рацион данной категории лиц. Для всех работников угольной промышленности характерно ежедневное потребление хлеба, хлебобулочных и макаронных изделий, сахара. Овощи и зелень ежедневно употребляли 95,0 % респондентов (картофель, морковь, репчатый и зеленый лук, укроп); жирное молоко, молочные продукты и сливочное масло – 90,0 %, яйца – 22,0 %; мясо, мясные субпродукты, птицу, колбасу – 83,0 %; свежие фрукты и сухофрукты – 15,0 %, крупы (рис и бобовые) – 24,0 %, при этом, большинство респондентов употребляли жареные, жирные вторые блюда с дополнительным внесением поваренной соли в готовую пищу и употребление маринадов [18]. Учеными из Австралии, где горнодобывающий сектор, также как и в Кузбассе, является одной из крупнейших отраслей промышленности, продемонстрировали, что потребление свежих фруктов и овощей у обследованных работников было значительно ниже национальных рекомендаций (потребление шести порций овощей было только у 1,0 % обследованных) [20]. В Екатеринбурге проведено изучение питания рабочих промышленных предприятий по производству черновой меди и по добыче железорудного сырья. Рацион респондентов характеризовался избыточным потреблением насыщенных жирных кислот, моно- и дисахаридов и недостаточным – полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон. На фоне данного дисбаланса у работников отмечалась высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения, метаболических нарушений, заболеваний сердечно-сосудистой системы [21].

Очевидно, что характер питания имеет весомый вклад в сохранение здоровья трудоспособного населения. Рекомендуется рацион питания работников угольной отрасли подобрать таким образом, чтобы он учитывал индивидуальные особенности организма, имеющиеся факторы риска, характер труда, гендерные и возрастные особенности [21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У работников угледобывающей промышленности выявлено три стереотипа пищевого поведения: белково-углеводный (картофель, лапша/каша, супы, мясо, рыба, курица/индейка, колбаса/сосиски/копчености; рафинированный (варенье/сгущенка/джемы, сладостей, сладких напитков, кисломолочных продуктов, сахар, чипсы/сухарики/закуски к пиву) и смешанный (не вошедшие в первый и второй стереотип). Приверженность к белково-углеводному стереотипу питания ассоциировалась со снижением риска развития АГ, приверженность к смешанному стереотипу – со снижением риска развития дислипидемий и курения + дислипидемий. Выявлены

возрастные особенности и влияния условий труда (сменность и стаж работы) с частотой потребления различных групп продуктов. Внедрение на предприятиях организованного питания с учетом этих особенностей позволит сохранить трудовое долголетие населения.

Финансирование

Исследование проведено 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.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yu E, Malik VS, Hu FB. Cardiovascular disease prevention by diet modification: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(8): 914-926. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.085
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(10): e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659
3. Shan Z, Li Y, Baden MY, Bhupathiraju SN, Wang DD, Sun Q, et al. Association between healthy eating patterns and risk of cardiovascular disease. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(8): 1090–1100. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2176
4. Максимов С.А., Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Эмпирические модели питания и их влияние на состояние здоровья в эпидемиологических исследованиях. Вопросы питания 2020; 89(1): 6-18. [Maksimov SA, Karamnova NS, Shalnova SA, Drapkina OM. Empirical dietary patterns and their influence on health in epidemiological studies. *Problems of nutrition*. 2020; 89(1): 6–18. (In Russ.)].
5. Vázquez-Aguilar A, Rueda-Robles A, Rivas-García L, Vázquez-Lorente H, Duque-Soto CM, Jiménez-López KL, et al. Association of Dietary Patterns with Cardiovascular Disease Risk Factors in Mexican Adults: Insights from a Cross-Sectional Descriptive Study. *Nutrients*. 2024; 16(6): 804. doi: 10.3390/nu16060804
6. Цыганкова Д.П. Европейский конгресс кардиологов: фокус на питание. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021; 10(1): 83-88. [Tsygankova DP. European Society of Cardiology Congress: a focus on nutrition. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021; 10(1): 83-88. (In Russ.)].
7. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand. J. Work. Environ. Health*. 2018; 44(3): 229–238. doi: 10.5271/sjweh.3700
8. Gan Y, Yang C, Tong X, Sun H, Cong Y, Yin X, et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occup Environ Med*. 2015; 72(1): 72–78. doi: 10.1136/oemed-2014-102150
9. Gan Y, Li L, Zhang L, Yan S, Gao C, Hu S, et al. Association between shift work and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis*. 2018; 39(2): 87–97. doi: 10.1093/carcin/bgx129
10. Clark AB, Coates AM, Davidson ZE, Bonham MP. Dietary Patterns under the Influence of Rotational Shift Work Schedules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2023; 14(2): 295–316. doi: 10.1016/j.advnut.2023.01.006
11. Hulsegge G, Boer JM, van der Beek AJ, Verschuren WM, Sluijs I, Vermeulen R, et al. Shift workers have a similar diet quality but higher energy intake than day workers. *Scand. J. Work. Environ. Health*. 2016; 42(6): 459–468. doi: 10.5271/sjweh.3593
12. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018; 84: 11–27. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.017
13. Leung GKW, Huggins CE, Bonham MP. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: a crossover trial in healthy volunteers. *Clin. Nutr*. 2019; 38(1): 465–471. doi: 10.1016/j.clnu.2017.11.010
14. Clark AB, Coates AM, Davidson ZE, Bonham MP. Dietary Patterns under the Influence of Rotational Shift Work Schedules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2023; 14(2): 295–316. doi: 10.1016/j.advnut.2023.01.006
15. Van de Langenberg D, Vlaanderen JJ, Dollé ME, Rookus MA, van Kerkhof LW, Vermeulen RC. Diet, physical activity, and daylight exposure patterns in night-shift workers and day workers. *Ann. Work. Expo. Health*. 2019; 63(1): 9–21. doi: 10.1093/annweh/wxy097
16. Souza RV, Sarmento RA, de Almeida JC, Canuto R. The effect of shift work on eating habits: a systematic review. *Scand. J. Work. Environ. Health*. 2019; 45(1): 7–21. doi: 10.5271/sjweh.3759
17. Peplonska B, Nowak P, Trafalska E. The association between night shift work and nutrition patterns among nurses: a literature review. *Med. Pr*. 2019; 70(3): 363–376. doi: 10.13075/mp.5893.00816
18. Адиллов У.Х. Влияние организации питания и пищевого поведения на заболеваемость работников угольной промышленности. Авиценна. 2018; 23(1): 4–7. [Adilov UH. Influence of the organization of food and food behavior on the morbidity of employees of the coal industry. *Avicenna*. 2018; 23(1): 4–7. (In Russ.)].
19. Гайнуллина М.К., Сафин В.Ф., Нигматуллин И.К. Особенности питания женщин-работниц животноводческого комплекса по данным интервьюирования. Медицина труда и экология человека. 2019; 1(17):

63-67. [Gainullina MK, Safin VF, Nigmatullin IK. Nutrition specificities of female workers of the livestock complex according to the interview data. *Occupational medicine and human ecology*. 2019; 1(17): 63–67. (In Russ.)].

20. Bezzina A, Austin EK, Watson T, Ashton L, James CL. Health and wellness in the Australian coal mining industry: A cross sectional analysis of baseline findings from the RESHAPE workplace wellness program. *PLoS One*. 2021; 16(6): e0252802. doi: 10.1371/journal.pone.0252802

21. Мажаева Т.В., Дубенко С.Э., Погожева А.В., Хотимченко С.А. Характеристика питания и пищевого статуса рабочих различных промышленных предприятий

Свердловской области. Вопросы питания. 2018; 87(1):72–78. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10008

22. Шибанова Н.Ю., Петров А.Г., Богомолова Н.Д., Халахин В.В. Особенности образа жизни и пищевого поведения шахтеров в системе медицинской и фармацевтической помощи. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6(1). [Shibanova NJ, Petrov AG, Bogomolova ND, Halahin VV. Features lifestyle characteristics and feeding behavior miners in the medical and pharmaceutical care. *Modern problems of science and education*. 2014; 6(1). (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17080> (date of access: June 25, 2024).

Сведения об авторах

Цыганкова Дарья Павловна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6136-0518>

Центер Иосиф Маркович – лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: tsenter1998@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9048-8294>

Баздырев Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: edb624@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3023-6239>

Нахратова Ольга Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: nahratovao.v@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2778-6926>

Артамонова Галина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИ КПССЗ по научной работе, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: agv_med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Information about the authors

Daria P. Tsygankova – Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher at the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6136-0518>

Iosif M. Tsenter – laboratory researcher at the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: tsenter1998@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9048-8294>

Evgeny D. Bazdyrev – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: edb624@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3023-6239>

Olga V. Nahratova – junior research fellow at the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: nahratovao.v@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2778-6926>

Galina V. Artamonova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Head of the Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: agv_med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Дуйшеналиева М.Т.¹,
Полупанов А.Г.^{1,2},
Рысмазова Ф.Т.³,
Мырзабекова Э.Ж.¹,
Эсенбекова Н.Э.¹,
Чолпонбекова Н.Ч.¹,
Алтымышова Э. Ш.¹,
Арыкова А.Т.⁴,
Ческидова Н.Б.¹,
Джишамбаев Э.Дж.¹

¹ Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова (720040, г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3, Кыргызстан)

² Кыргызская Государственная Медицинская Академия имени И.К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, Кыргызстан)

³ Ошский Государственный Университет (723500, г. Ош, пр. Ленина, 331, Кыргызстан)

⁴ Кыргызско-Российский Славянский Университет имени Б.Н. Ельцина (720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44, Кыргызстан)

Автор, ответственный за переписку:

Дуйшеналиева Мыскал
Туратбековна,
e-mail: dmyskal@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. Сравнительно недавно был выделен новый класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНунФВ). Детерминанты и исходы этого фенотипа продолжают уточняться.

Цель. Изучение клинико-демографических характеристики пациентов со СНунФВ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 1141 истории болезни пациентов с ХСН, находившихся на стационарном лечении в Национальном центре кардиологии и терапии имени М. Миррахимова: 39,4 %, 23,3 % и 37,3 % пациентов с ХСН, низкой СНнФВ, умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка соответственно. У всех пациентов оценивали демографические показатели, причины и тяжесть ХСН, факторы риска и сопутствующие заболевания.

Результаты. Пациенты с СНунФВ по демографическим характеристикам и этиологии были сопоставимы с пациентами со СНнФВ, среди них преобладали мужчины (62 %), средний возраст составлял 63,9 лет. Наиболее частыми причинами СНунФВ выступали ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 78,1 %, артериальная гипертензия (АГ) — 7,3 % и их сочетание — 22,1 %. Встречаемость ожирения, фибрилляции предсердий в группе СНунФВ составила 35,3 %, 28,6 % соответственно и не различалась по сравнению с больными СНнФВ. Значимо низкая распространенность хронической болезни почек и хронической обструктивной болезни легких наблюдалась среди больных СНунФВ и СНсФВ по сравнению с группой СНнФВ. Сахарный диабет 2 типа встречался у каждого пятого пациента независимо от фенотипа ХСН. Пациенты с III функциональным классом преобладали среди больных с СНунФВ (54,5 %) и СНнФВ (56,3 %).

Заключение. Пациенты со СНунФВ по большинству клинико-демографических характеристик и тяжести течения ХСН были сопоставимы с пациентами группы СНнФВ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, фенотип, СНунФВ

Статья поступила: 11.05.2024

Статья принята: 15.04.2025

Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Дуйшеналиева М.Т., Полупанов А.Г., Рысмазова Ф.Т., Мырзабекова Э.Ж., Эсенбекова Н.Э., Чолпонбекова Н.Ч., Алтымышова Э. Ш., Арыкова А.Т., Ческидова Н.Б., Джишамбаев Э. Дж. Характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса: клинико-демографический аспект. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 109-118. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.11

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH MILDLY REDUCED EJECTION FRACTION: CLINICAL AND DEMOGRAPHIC ASPECT

**Duishenalieva M.T.¹,
Polupanov A.G.^{1,2},
Rysmatova F.T.³,
Myrzabekova E.Zh.¹,
Esenbekova N.E.¹,
Cholponbekova N.Ch.¹,
Altymyshova E. Sh.¹,
Arykova A.T.⁴,
Cheskidova N.B.¹,
Djyshambaev E.D.¹**

¹ National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov, (Togolok Moldo str., 3, 720040, Bishkek, Kyrgyzstan)

² Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev (Akhunbaev str., 92, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan)

³ Osh State University (Lenin Ave., 331, Osh, Kyrgyzstan)

⁴ Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin (Kiev str, 44, Bishkek, 720000, Kyrgyzstan)

Corresponding author:
Mykal T. Duishenalieva,
e-mail: dmyskal@gmail.com

RESUME

Introduction. A new class of chronic heart failure (CHF) has been identified recently – heart failure with mildly reduced left ventricular ejection fraction (HFmrEF). The determinants and outcomes of this phenotype are still being clarified.

The aim. To study the clinical and demographic characteristics of patients with HFmrEF.

Materials and methods. A retrospective analysis of 1141 medical records of patients with CHF who were hospitalized at the National Center of cardiology and Internal medicine named after M. Mirrakhimov were conducted. Patients were categorized as follows: 39.4 %, 23.3 % and 37.3 % of patients with CHF with low, mildly reduced and preserved left ventricular ejection fraction, respectively. Demographic indicators, causes and severity of CHF, risk factors, and comorbidities were assessed in all patients.

Results. Patients with HFmrEF were comparable to those with HFrEF in terms of demographic characteristics and etiology. Among HFmrEF patients, men predominated (62 %), with an average age of 63,9 years. The most common causes of HFmrEF were coronary heart disease (CHD) (81,6 %), hypertension (7,3 %) and their combination (22,1 %). The incidence of obesity and atrial fibrillation in the HFmrEF group was 35,3 % and 28,6 %, respectively, and did not differ significantly from that in patients with HFrEF. A significantly lower prevalence of chronic kidney disease and chronic obstructive pulmonary disease was observed in the HFmrEF and HFpEF groups compared to the HFrEF group. Type 2 diabetes mellitus was present in approximately one in five patients, regardless of the CHF phenotype. Patients with functional class III (NYHA) predominated among those with HFmrEF (54,5 %) and HFrEF (56,3 %).

Conclusion. Patients with HFmrEF were comparable to those with HFrEF in most clinical and demographic characteristics and in the severity of CHF.

Keywords: chronic heart failure, ejection fraction, phenotype, HFmrEF

Received: 11.05.2024
Accepted: 15.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Duishenalieva M.T., Polupanov A.G., Rysmatova F.T., Myrzabekova E.Zh., Esenbekova N.E., Cholponbekova N.Ch., Altymyshova E. Sh., Arykova A.T., Cheskidova N.B., Djyshambaev E. D. Characteristics of patients with chronic heart failure with mildly reduced ejection fraction: clinical and demographic aspect. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 109-118. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.11

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом сердечно-сосудистого континуума и характеризуется значительным увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности. Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), распространенность ХСН остается достаточно высокой. По прогнозам экспертов до 2030 года распространенность ХСН может увеличиться на 46 % и затронуть до 8 млн. взрослого населения планеты, что уже сейчас позволяет отнести данное состояние к наиболее масштабным эпидемиям современности [1].

До недавнего времени различали два основных типа ХСН: ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ), так называемая, систолическая СН; и СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), также известная как диастолическая СН. С момента публикации Рекомендаций Европейского сообщества Кардиологов по диагностике и лечению сердечной недостаточности в 2016 году [2], был определен новый класс ХСН – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса (СНпрФВ), который в дальнейшем был переименован в ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса [3, 4, 5]. Следует отметить, что ранее пациенты с фракцией выброса (ФВ) 41–49 % либо совсем исключались из исследований, либо распределялись по двум группам: с сохраненной и сниженной ФВ. Следовательно, определить клинический профиль популяции с промежуточной ФВ было достаточно сложно.

Выделение в синдроме ХСН инструментальных фенотипов с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса позволяет ранжировать доказательную базу и определить группы пациентов с предпочтительными стратегиями медикаментозного вмешательства, направленными на снижение смертности и повторных госпитализаций по поводу ХСН.

В наши дни сердечная недостаточность с сохраненной и сниженной фракцией выброса (СНсФВ и СНнФВ) довольно хорошо описана, однако, детерминанты и исходы СН с умеренно сниженной ФВ (СНунФВ) остаются неясными. СНунФВ представляет собой гетерогенный синдром с различными механизмами патогенеза и ограниченным списком модифицирующих прогноз лекарственных препаратов, имеющих твердую доказательную базу. Кроме того, противоречивы данные о фенотипической характеристике пациентов с СНунФВ, недостаточно исследованы их клинический и гемодинамический профили, а также уровни биомаркеров [6, 7, 8, 9, 10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-демографических характеристик пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения профиля больных с ХСН нами был проведен ретроспективный анализ историй болезней всех больных с хронической сердечной недостаточностью, находившихся на стационарном лечении в НЦКТ им. академика М. Миррахимова за 2022 год. Всего в анализ вошел 1141 пациент с ХСН с различной фракцией выброса (ФВ), в том числе 657 мужчин (58 %), 484 женщины (42 %).

У всех пациентов оценивали демографические показатели (пол, возраст), структуру причин и тяжесть ХСН, наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также сопутствующие заболевания и состояния. По историям болезни оценивали следующие показатели: уровень артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), индекс массы тела (ИМТ), а также общий анализ крови и ряд биохимических данных – уровни глюкозы, креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI, концентрацию общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). При этом концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности вычислялась по формуле Friedewald (1972): $ЛПНП = ОХ - (ТГ/2,2) - ЛПВП$. Оценка тяжести ХСН и выраженность клинических симптомов оценивали в соответствии с функциональным классом по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) на момент поступления в стационар. Для анализа различных фенотипов, пациенты были распределены в 3 группы в зависимости от ФВ ЛЖ согласно классификации Европейского сообщества кардиологов [3].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации по правам человека. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова (протокол заседания № 18 от 13.12.19 г.) До включения в исследование у всех участников получено устное и письменное информированное согласие, а также согласие на обработку персональных данных.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета стандартных статистических программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро – Уилка, Лиллиефорса и Колмогорова – Смирнова. Значимость различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Z и параметрического t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, частот и процентов от общего числа наблюдений. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе распространенности различных фенотипов ХСН в общей структуре синдрома были

получены следующие данные. Из 1141 пациента с ХСН на долю СНнФВ приходилось 39,4 % (449 пациентов), на долю СНсФВ – 37,3 % (426 пациентов). Наиболее редко встречалась СНунФВ, на долю которой приходилось 23,3 % (266 пациентов).

Наиболее частой причиной ХСН среди госпитализированных больных являлась ишемическая болезнь сердца (ИБС) (78,1 % случаев), в том числе постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) – у 358 пациентов (31,4 % случаев), а также наличие артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с ИБС, которая была диагностирована у 252 респондентов (22,1 %), при этом у 83 из них АГ выступала как самостоятельное причинное заболевание, что составило 7,3 % случаев от всех случаев ХСН. К более редким причинам относились: хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) (75 пациентов – 6,6 % случаев), миокардиты (28 пациентов – 2,4 % случаев), врожденные пороки сердца (ВПС) (12 пациентов – 1,1 % случаев), кардиомиопатии (11 пациентов – 0,9 % случаев). В ряде случаев имелась сочетанная причинная патология.

При оценке факторов риска ССЗ наиболее часто регистрировалась дислипидемия (46,5 % случаев), реже выявлялось ожирение (38,4 % случаев); курили 24,4 % больных. Встречаемость коморбидных состояний у респондентов составила: хронической болезни почек (ХБП) – 31,7 %, сахарного диабета 2 типа (СД2Т) – 23,7 %, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – 20,5 %, фибрилляции предсердий (ФП) – 22 %, инсульта – 8,7 %, анемии – 12,5 % случаев.

Незначительное и умеренное ограничение физической активности (ФК I-II NYHA) имели 400 респондентов (35,1 %), ФК III NYHA регистрировался у 46,6 % больных, ФК IV NYHA – у 18,3 % обследованных.

Демографические характеристики больных с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности

Среди пациентов, страдающих СНнФВ, преобладали мужчины – 69,3 % (311 больных), средний возраст пациентов этой группы составил $61,8 \pm 11,2$ лет. Пациенты

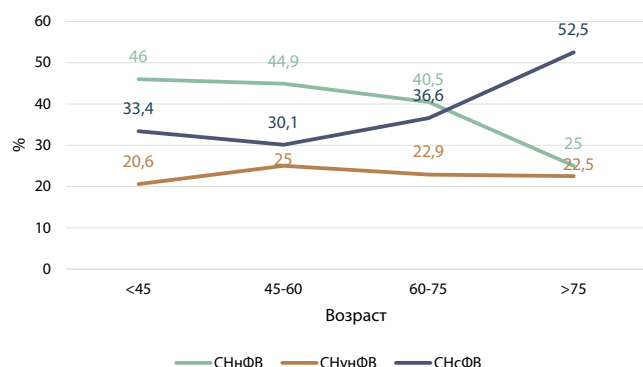


РИС. 1.
Возрастная структура больных ХСН с различной ФВ
FIG. 1.
Age structure of patients with HF with different EF

ТАБЛИЦА 1

ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА БОЛЬНЫХ ХСН С УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

TABLE 1
AGE STRUCTURE OF PATIENTS WITH CHF WITH MILDLY REDUCED EJECTION FRACTION

Возраст	Абсолютное значение	Встречаемость, %
< 45 лет	13	4,9
45–59 лет	84	31,6
60–74 года	123	46,2
75 и более лет	46	7,3

с СНсФВ оказались старше (средний возраст составил $65,2 \pm 13,1$ лет, $p < 0,001$) и в этой группе, напротив, преобладали женщины (57,3 % – 244 больных).

Группа пациентов с СНунФВ по половозрастным характеристикам оказалась сходной с группой больных с СНнФВ. Среди пациентов этой группы преобладали мужчины (62 % – 165 больных), средний возраст по группе составлял $63,9 \pm 11,7$ лет, причем 63,5 % больных относились к группе лиц пожилого возраста (табл. 1).

Далее нам представилось интересным изучить динамику доли больных с СНунФВ среди мужчин и женщин в различных возрастных группах. Результаты представлены на рисунках 1 и 2.

Как следует из данных, представленных на рисунке 1, в целом по группе пациентов с СНунФВ, ее частота значительно не изменялась в структуре больных с ХСН в различных возрастных группах. Так, доля СНунФВ в возрастной группе до 45 лет составляла 20,6 %, в возрасте 45–60 лет – 25 %, в возрасте 60–75 лет 22,9 %, в возрасте старше 75 лет – 22,5 %. Указанная закономерность отмечалась как среди мужчин, так и среди женщин без значимых гендерных различий ($p > 0,05$) (рис. 2).

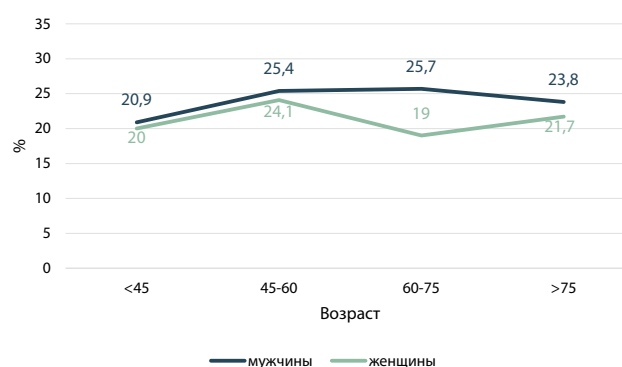


РИС. 2.
Половозрастная динамика частоты СНунФВ в структуре больных ХСН
FIG. 2.
Age-sex dynamics of the frequency of HFmrEF in the structure of HF patients

Иная ситуация отмечалась у пациентов с другими фенотипами ХСН. Так, доля пациентов с СНнФВ прогрессивно уменьшалась по мере увеличения возраста пациентов, а доля СНсФВ, наоборот, увеличивалась (рис. 3). При этом феномен «перекреста», т.е. превышения частоты встречаемости СНсФВ над частотой СНнФВ в целом по группе отмечался в возрастном диапазоне 60–75 лет и происходил у женщин раньше (в возрасте до 60 лет), чем у мужчин (в возрасте после 75 лет) (рис. 3, 4).

Таким образом, частота СНнФВ в структуре ХСН составляла 23,3 %, значимо не изменяясь в различных возрастных группах как среди мужчин, так и среди женщин.

Этиологическая структура различных фенотипов хронической сердечной недостаточности

Анализ этиологической структуры СНнФВ показал, что наиболее частой причиной ХСН больных с СНнФВ являлась ИБС (81,6 % случаев), в том числе ПИКС – у 107 пациентов (40,2 % случаев). Второй по значимости ведущей причиной СНнФВ являлась артериальная гипертензия в сочетании с ИБС, которая диагностировалась у 54 респондентов (20,3 %) и выступала как конкурирующая по отношению к ИБС причина ХСН, причем у 13 пациентов (4,9 % случаев) АГ регистрировалась в роли единственного этиологического фактора. К более редким причинам относились: хроническая ревматическая болезнь сердца (26 пациентов – 9,8 % случаев), миокардиты хронического течения (2 пациента – 0,7 % случаев), врожденные пороки сердца (3 пациента – 1,1 % случаев), кардиомиопатии (2 пациента – 0,8 % случаев) (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ ХСН

Этиологические факторы	СНнФВ (n = 449)	СНунФВ (n = 266)	СНсФВ (n = 426)
ИБС, в т.ч.	377 (84 %) **	217 (81,6 %) **	297 (69,7 %)
ПИКС	187 (41,6 %) **	107 (40,2 %) **	64 (15,0 %)
АГ + ИБС	92 (20,5 %)	54 (20,3 %)	106 (24,9 %)
АГ	16 (3,6 %) **	13 (4,9 %) *	54 (12,7 %)
ХРБС	22 (4,9 %)	26 (9,8 %)	27 (6,3 %)
Миокардиты	19 (4,2 %)	2 (0,7 %)	7 (1,6 %)
ВПС	4 (0,9 %)	3 (1,1 %)	5 (1,2 %)
Перипартальная кардиомиопатия	4 (0,9 %)	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Некомпактный миокард	2 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,5 %)
Другие факторы	10 (2,3 %)	5 (1,9 %)	7 (1,6 %)

Примечание. Значения указаны в %, абсолютных значениях (указаны в скобках), ** – $p < 0,001$ в сравнении с группой СНсФВ; * – $p = 0,018$ в сравнении с группой СНсФВ; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ВПС – врожденные пороки сердца, ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца, КМП – кардиомиопатия.

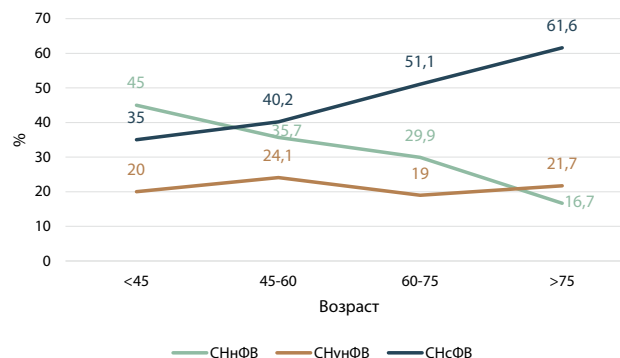


РИС. 3.
Возрастная структура больных ХСН с различной ФВ у женщин
FIG. 3.
Age structure of patients with CHF with different EF in women

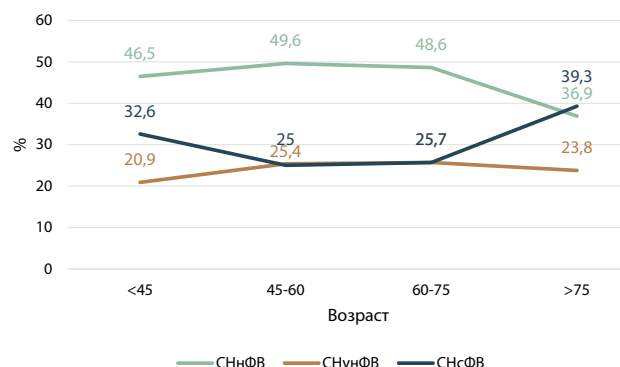


РИС. 4.
Возрастная структура больных ХСН с различной ФВ у мужчин
FIG. 4.
Age structure of patients with CHF with different EF in men

TABLE 2

ETIOLOGICAL STRUCTURE OF VARIOUS CHF PHENOTYPES

Следует отметить, что по встречаемости основных форм ИБС и АГ изучаемая группа пациентов существенно не отличалась от группы больных с СНнФВ ($p > 0,05$) (табл. 2). В то же время нами были выявлены значимые различия в этиологической структуре пациентов с СНунФВ и СНсФВ. Так, частота ишемической этиологии ХСН у первых составляла 81,6 %, что было значимо выше, чем у больных СНсФВ (69,7 %, $p < 0,001$). При этом отметим интересный факт – частота ИБС без перенесённого инфаркта миокарда в анамнезе при СНунФВ оказалась ниже, чем при СНсФВ (41,4 % против 54,6 % соответственно, $p < 0,001$), а частота постинфарктного кардиосклероза в изучаемой группе, напротив, почти в 3 раза превышала значения данного показателя в сравнении с больными с СНсФВ (40,2 % против 15,0 % соответственно, $p < 0,001$). Встречаемость АГ, как единственной причины, также показала значимые различия: развитие СНсФВ наблюдалось в 4,9 % случаев, что было значительно ниже по сравнению с пациентами с СНсФВ (12,7 %, $p < 0,018$). По встречаемости других более редких этиологических факторов ХСН группа пациентов с СНунФВ значимо не отличалась

от других фенотипических вариантов данного синдрома ($p > 0,05$) (табл. 2).

Коморбидные заболевания и факторы риска ССЗ у больных СНунФВ

Нами был проведен анализ распространенности коморбидных состояний и факторов риска ССЗ среди пациентов с СНунФВ. В этой группе больных наиболее часто регистрировалась дислипидемия (44,7 % случаев). Несколько реже выявлялось ожирение (35,3 % случаев), курили 26,7 % больных. Наличие хронической болезни почек, диагностировали у 29,3 % обследованных, у 21,8 % был выявлен СД 2 типа, у 16,2 % – ХОБЛ. Сопутствующую фибрилляцию предсердий имели 28,6 % респондентов, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе – 10,2 % обследованных, анемию – 11,3 % больных (табл. 3).

При проведении сравнительного анализа встречаемости коморбидных состояний и факторов риска ССЗ у пациентов СНунФВ в сравнении с другими вариантами фенотипов ХСН были получены следующие результаты. Оказалось, что больные с СНунФВ в сравнении с группой больных с СНнФВ реже имели сопутствующую ХБП (29,3 % против 37,6 % соответственно, $p = 0,024$) и ХОБЛ

ТАБЛИЦА 3

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ И ФАКТОРОВ РИСКА ССЗ У БОЛЬНЫХ С СНУНФВ В СРАВНЕНИИ С СННФВ И СНСФВ

TABLE 3

PREVALENCE OF COMORBIDITY AND RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH HFREF COMPARED WITH HFREF AND HFPEF

	СНнФВ, n = 449 группа 1	СНунФВ, n = 266 группа 2	СНсФВ, n = 426 группа 3	p
ФП	108 (24,1 %)	76 (28,6 %)	67 (15,7 %)	$p_{1-2} = 0,184$; $p_{2-3} = \mathbf{0,0001}$
СД2Т	116 (25,8 %)	58 (21,8 %)	96 (22,5 %)	$p_{1-2} = 0,228$; $p_{2-3} = 0,829$
ХБП	169 (37,6↓5%)	78 (29,3 %)	115 (27 %)	$p_{1-2} = \mathbf{0,024}$; $p_{2-3} = 0,511$
ХОБЛ	127 (28,3 %)	43 (16,2 %)	64 (15 %)	$p_{1-2} = \mathbf{0,0003}$; $p_{2-3} = 0,671$
ОНМК	32 (7,1 %)	27 (10,2 %)	40 (9,4 %)	$p_{1-2} = 0,145$; $p_{2-3} = 0,729$
Анемия	63 (14 %)	30 (11,3 %)	50 (11,7 %)	$p_{1-2} = 0,30$; $p_{2-3} = 0,872$
Дислипидемия	213 (47,4 %)	119 (44,7 %)	181 (42,5 %)	$p_{1-2} = 0,484$; $p_{2-3} = 0,570$
Ожирение	146 (32,5 %)	94 (35,3 %)	198 (46,5 %)	$p_{1-2} = 0,443$; $p_{2-3} = \mathbf{0,004}$
Курение	152 (33,9 %)	71 (26,7 %)	55 (12,9 %)	$p_{1-2} = \mathbf{0,045}$; $p_{2-3} = \mathbf{0,0001}$

Примечание. Значения указаны в %, абсолютных значениях (указаны в скобках), ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек, СД2Т – сахарный диабет 2-го типа.

(16,2 % против 28,3 % соответственно, $p = 0,0003$), а также реже курили (26,7 % против 33,9 % соответственно, $p = 0,045$). В сравнении с пациентами с СНсФВ больные основной группы (СНунФВ) чаще имели сопутствующую ФП (28,6 % против 15,7 %, $p = 0,0001$), а также чаще курили (26,7 % против 12,9 %, $p = 0,0001$), но при этом реже страдали ожирением (35,3 % против 46,5 %, $p = 0,004$) (табл. 3).

Тяжесть течения ХСН у больных СНунФВ

Среди пациентов с СНунФВ незначительное и умеренное ограничение физической активности (ФК I-II NYHA) имели 97 респондентов (36,5 %), выраженную клиническую симптоматику (ФК III-IV NYHA) – 169 пациентов (63,5 %), при этом ФК III регистрировалась у 54,5 % больных, ФК IV – у 9 % обследованных (табл. 4).

При сравнительном анализе тяжести течения синдрома ХСН у пациентов с различными вариантами фенотипа оказалось, что по тяжести течения пациенты с СНунФВ занимали промежуточное положение между больными с СНнФВ и пациентами с СНсФВ. В частности, тяжелое течение заболевания и выраженное ограничение физической активности регистрировалось у 94 % больных с СНнФВ, 63,5 % больных с СНунФВ и 35,2 % больных с СНсФВ (все p между группами $< 0,0001$). При этом следует отметить, что крайне тяжелое течение заболевания (ФК IV NYHA) в 81 % случаев было ассоциировано с фенотипом СНнФВ (табл. 4).

Подводя итог, надо отметить, что в нашем исследовании встречаемость СНунФВ составила 23,3 %. Полученные данные согласуются с результатами анализа Swedish Heart Failure Registry, где доля больных с СНунФВ составила 21 % [11].

Согласно результатам проведенного нами анализа, выявлено, что пациенты с СНунФВ — это чаще всего мужчины в возрасте 60–75 лет с АГ и в более 30 % случаев с ожирением, а также повышенным уровнем липидов

крови. Стоит обратить внимание, что высокая распространенность факторов метаболического риска среди популяции больных СНунФВ отмечается и в других работах [12]. В основе развития сердечной недостаточности у большинства пациентов СНунФВ нашей выборки лежит ИБС, при этом почти у половины имеется постинфарктный кардиосклероз. Каждый третий больной когорты СНунФВ страдает ФП и ХБП, а среди госпитализированных пациентов этого фенотипа, как и среди пациентов с ФВ ЛЖ < 41 %, преобладают больные с III ФК NYHA.

После череды проведенных исследований, запущенных выделением “серой зоны” – неизученной когорты пациентов с умеренно сниженной фракцией выброса – на настоящий момент остаются весьма противоречивые мнения по ряду вопросов. Согласно данным некоторых публикаций группа СНунФВ занимает промежуточное положение по своим клинико-демографическим характеристикам между СНнФВ и СНсФВ [1, 7, 13, 14, 15]. В то же время в доступной литературе фигурируют результаты ряда других исследований, которые представляют несколько иной “портрет” пациента с ХСН и ФВЛЖ 41–49 %. Delapaul B. и соавт., а также Кароор J.R. и соавт. утверждают, что клинический профиль данного фенотипа ХСН более схож с профилем больных СНсФВ [16, 17]. Учитывая вышеизложенное, требуются дополнительные исследования национальных когорт в этой области с целью более эффективного управления пациентами, страдающими от сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса.

ВЫВОДЫ

Доля пациентов с СНунФВ в структуре госпитализированных больных с ХСН в обследованной когорте

ТАБЛИЦА 4

ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ХСН

ФК ХСН	СНнФВ (n = 449) группа 1	СНунФВ (n = 266) группа 2	СНсФВ (n = 426) группа 3	p
ФК I-II, (n = 400)	27 (6 %)	97 (36,5 %)	276 (64,8 %)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
ФК III, (n = 532)	253 (56,3 %)	145 (54,5 %)	134 (31,5 %)	$p_{1-2} = 0,979$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
ФК IV, (n = 209)	169 (37,7 %)	24 (9 %)	16 (3,7 %)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,0025$
СНФК III-IV, (n = 741)	422 (94 %)	169 (63,5 %)	150 (35,2 %)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$

Примечание. Значения указаны в %, абсолютных значениях (указаны в скобках).

TABLE 4

SEVERITY OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH DIFFERENT PHENOTYPES OF CHF

составляла 23,3 %, значимо не изменяясь в различных возрастных группах, как среди мужчин, так и среди женщин.

По своим клинико-демографическим характеристикам пациенты этой когорты были более близки к пациентам СНнФВ, среди них преобладали мужчины пожилого возраста с преимущественно тяжелым течением заболевания, в этиологической структуре которого в большинстве случаев регистрировалось сочетание ИБС, АГ или их сочетание. Встречаемость ПИКС и большинства коморбидностей, таких как: ожирение, СД2Т и ФП не различалась среди больных СНунФВ и СНнФВ; в то время как ХБП и ХОБЛ регистрировались реже в группе пациентов СНунФВ по сравнению с больными, имеющими ФВ ЛЖ < 41 % и было сопоставимо с распространенностью данных заболеваний в группе СНсФВ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Katsi V, Georgiopoulos G, Laina A, Koutli E, Parissis J, Tsiofous C, et al. Left ventricular ejection fraction as therapeutic target: is it the ideal marker? *Heart Fail Rev.* 2017; 22(6): 641-655. doi: 10.1007/s10741-017-9624-5
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42(36): 3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 14.
4. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022; 19(2): 100-116. doi: 10.1038/s41569-021-00605-5
5. Лясникова Е.А., Гареева А.И., Муслимова В.К., Жабина Е.С., Козлова С.Н., Ситникова М.Ю., и др. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса и метаболическими нарушениями: ассоциация с биомаркерами и параметрами автономной нервной системы. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29(4): 5752. [Lyasnikova EA, Kuular AA, Pavlovskaya AV, Vlasenko AN, Kozlenok AV, Babenko AYU, et al. Impact of obesity on echocardiographic parameters and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: unanswered questions. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(6): 4462. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2024-5752
6. Бакалец Н.Ф. Сравнительный анализ хронической сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Проблемы здоровья и экологии 2012;1(31):112-116. [Bakalec NF. Comparative analysis chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction of the left ventricle. *Problems of health and ecology.* 2012; 1(31):112-116. (In Russ.).]
7. Carolyn SP, Solomon LS, Solomon LD. Fussing over the middle child heart failure with mid-range ejection fraction. *Circulation.* 2017; 135: 1279-1280. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027324
8. Ефремова О.А., Камышникова Л.А. Особенности гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от функционального класса и фракции выброса. Научные ведомости БелГУ. Медицина. Фармация. 2010; 10(81). [Efremova OA, Kamyshnikova LA. Hemodynamic features of patients with chronic heart failure depending on functional class and ejection fraction. *Scientific sheets of BelSU. Medicine. Pharmacy.* 2010; 10(81). (In Russ.).]
9. Скородумова Е.Г., Костенко В.А., Скородумова Е.А., и др. Портрет пациента с промежуточной фракцией выброса левого желудочка на фоне острой декомпенсации сердечной недостаточности. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018; 10(2): 87-91. [Skorodumova EG, Kostenko VA, Skorodumova EA, Siverina AV, Rysev AV, Povzun AS. Portrait of the patient with intermediate ejection fraction of the left ventricle on the background of acute decompensation of heart failure. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2018; 10(2): 87-91. (In Russ.).] doi: 10.17816/mechnikov201810287-91
10. Скородумова Е.Г., Костенко В.А., Скородумова Е.А., Сиверина А.В., Шуленин К.С., Рысев А.В. Модель двухлетнего прогноза летального исхода у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология.* 2020; 60(1): 23-27. [Skorodumova EG, Kostenko VA, Skorodumova EA, Siverina AV, Shulenin KS, Rysev AV. Model of Two-Years Forecasting of the Anti-Existent Patients With Acute Decompensation of Heart Failure on the Background of the Intermediate Fraction of Left Ventricle. *Kardiologiya.* 2020; 60(1): 23-27. (In Russ.).] doi: 10.18087/cardio.2020.1.2673
11. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(12): 1624-1634. doi: 10.1002/ehf.945
12. Лясникова Е.А., Куулар А.А., Павловская А.В., и др. Влияние ожирения на эхокардиографические особенности и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса левого желудочка: нерешенные вопросы. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(6): 4462. [Lyasnikova EA, Kuular AA, Pavlovskaya AV, Vlasenko AN, Kozlenok AV, Babenko AYU, et al. Impact of obesity on echocardiographic

parameters and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: unanswered questions. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(6): 4462. (In Russ.]. doi:10.15829/1560-4071-2021-4462

13. Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, O'Connor CM, Metra M, Dittrich HC, et al. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients with a Mid-Range Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2017; 5(7): 507-517. doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.007

14. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(12): 1574-1585. doi: 10.1002/ejhf.813

15. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(10): 1258-1269. doi: 10.1002/ejhf.807

16. Delepaul B, Robin G, Delmas C, Moine T, Blanc A, Fournier P, et al. Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 2016 ESC guidelines? *ESC Heart Fail*. 2017; 4(2): 99-104. doi: 10.1002/ehf2.12131

17. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized with Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016; 4(6): 464-72. doi: 10.1016/j.jchf.2016.02.017

Сведения об авторах

Дуйшеналиева Мыскал Туратбековна – научный сотрудник, заведующая отделением Артериальных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве Здравоохранения Кыргызстана; e-mail: dmyskal@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0813-4719>

Полупанов Андрей Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, г.н.с. отделения Артериальных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве Здравоохранения Кыргызстана; заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом эндокринологии, Кыргызская Государственная Медицинская Академия имени И.К. Ахунбаева; e-mail: polupanov_72@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4621-3939>

Рысмазова Флора Таштемировна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом семейной медицины, медицинский факультет, Ошский Государственный Университет; e-mail: frysmatova@oshsu.kg, <https://orcid.org/0000-0002-0856-2230>

Мырзабекова Эльзира Жумгалбековна – младший научный сотрудник отделения Артериальных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве Здравоохранения Кыргызстана; e-mail: elzira.96@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1584-9050>

Эсенбекова Нуркан Эсенбековна – младший научный сотрудник отделения Артериальных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве Здравоохранения Кыргызстана; e-mail: esenbekovanurkan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1584-9050>

Чолпонбекова Назгуль Чолпонбековна – младший научный сотрудник отделения Артериальных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве Здравоохранения Кыргызстана; e-mail: nazgulcholponbekova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-0190-4179>

Алтымышова Эльсинора Шакировна – младший научный сотрудник отделения Артериальных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве Здравоохранения Кыргызстана; e-mail: elsinora1995@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-1103-5425>

Арыкова Айдана Таалайбековна – преподаватель кафедры Терапии № 2 специальности «Лечебное дело», Кыргызско-Российский Славянский Университет имени Б.Н. Ельцина; e-mail: arykova.aidana98@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5727-537X>

Ческидова Наталья Борисовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения Артериальных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве Здравоохранения Кыргызстана; e-mail: cheskidova_natal@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6429-260X>

Джишамбаев Эрнест Джумакадырович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением Нарушений ритма сердца, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве Здравоохранения Кыргызстана; e-mail: ernestdd1958@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0654-5963>

Information about the authors

Myskal T. Duishenalieva – researcher, head of the Arterial Hypertension Department, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; e-mail: dmyskal@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0813-4719>

Andrey G. Polupanov – Dr. Sc. (Med), Prof., Senior researcher of the Arterial Hypertension Department, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; head of the Department of propaedeutics of internal diseases with course of endocrinology, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev; e-mail: polupanov_72@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4621-3939>

Flora T. Rysmatova – Cand. Sc. (Med), Head of the Department of Internal Medicine with a course in Family Medicine, Faculty of Medicine, Osh State

University; e-mail: frysmatova@oshsu.kg, <https://orcid.org/0000-0002-0856-2230>

Elzira Zh. Myrzabekova – Junior Researcher, Department of Arterial Hypertension, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; e-mail: elzira.96@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1584-9050>

Nurkan E. Esenbekova – Junior Researcher, Department of Arterial Hypertension, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; e-mail: esenbekovanurkan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1584-9050>

Nazgul Ch. Cholponbekova – Junior Researcher, Department of Arterial Hypertension, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; e-mail: nazgulcholponbekova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-0190-4179>

Elsinora Sh. Altymyshova – Junior Researcher, Department of Arterial Hypertension, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; e-mail: elsinora1995@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-1103-5425>

Aidana T. Arykova – teacher of the Department of Therapy No. 2, specialty “General Medicine”, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin; e-mail: arykova.aidana98@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5727-537X>

Nataliya B. Cheskidova – Cand. Sc. (Med.), Senior researcher, Department of Arterial Hypertension, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; e-mail: cheskidova_natal@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6429-260X>

Ernest D. Djyshambaev – Dr. Sc. (Med), Prof., Head of the Department of Heart Rhythm Disorders, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; e-mail: ernestdd1958@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0654-5963>

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

ОЦЕНКА МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ У ДЕТЕЙ С САРКОПЕНИЕЙ НА ФОНЕ БЕЛКОВО- ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Новикова В.П.¹,
Завьялова А.Н.¹,
Яковлева М.Н.¹,
Струков Е.Л.¹,
Кукес И.В.²,
Лунегов Т.Д.³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава
России (194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2, Россия)

² «Международная ассоциация
клинических фармакологов
и фармацевтов» (109240, г. Москва,
ул. Яузская д. 11 корп. 10, Россия)

³ ООО «ХромсистемсЛаб» (117246,
Москва, Научный проезд, д.20, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Завьялова Анна Никитична,
e-mail: anzavjalova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Гериатрическая проблема саркопении актуальна как для терапевтов, так и для педиатров. Вторичная саркопения диагностируется в любом возрасте при тяжелых заболеваниях, а также утрате мышц и их силы вследствие белково-энергетической недостаточности (БЭН) или при морбидном ожирении. Критерии диагностики разработаны для взрослой категории и не утверждены для детей. Для мобильных пациентов доступны скрининговые тестовые упражнения, что невозможно выполнить для маломобильных. Необходим поиск неинвазивных маркеров саркопении.

Цель. Разработать способ лабораторной диагностики саркопении на основе оценки масс-спектрометрических показателей обмена органических кислот у детей с саркопенией на фоне белково-энергетической недостаточности.

Материалы и методы. Проведено одномоментное когортное одноцентровое исследование у 18 пациентов (от 9 до 18 лет, средний возраст $11 \pm 2,11$ лет) с БЭН на фоне детского церебрального паралича. Всем проведена антропометрия, биоимпедансометрия (Диамант Аист), лабораторная диагностика и определение органических кислот в моче методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием, пламенно-ионизационным детектированием. Саркопения диагностирована методом биоимпеданса у 10 детей, группу сравнения составили 8 пациентов. StatTech v. 3.1.8. использовали для анализа данных.

Результаты и обсуждение. При саркопении отмечаются более низкие уровни гомогентизиновой, пировиноградной (пируват), 3-Гидроксимасляной кислот и соотношения ТМА / ТМАО в моче, чем только при БЭН, что объясняется выраженным клеточным энергодефицитом. Выявлена корреляционная зависимость между процентом жировой массы в компонентном составе тела и уровнями гомогентизиновой, пировиноградной (пируват), 3-Гидроксимасляной кислот, соотношением ТМА / ТМАО в моче а также между процентом активной клеточной массы в компонентном составе тела и уровнями гомогентизиновой, пировиноградной (пируват), 3-Гидроксимасляной кислот, соотношением ТМА / ТМАО в моче. В результате РОК-анализа можно диагностировать саркопению при БЭН при уровне пирувата менее 30,5255 ммоль в моче и 3-Гидроксимасляной кислоты менее 3,0715 ммоль.

Выводы. Масс-спектрометрия перспективна для дифференциальной диагностики БЭН и саркопении при БЭН, а также контроля нутритивной поддержки.

Ключевые слова: дети, саркопения, белково-энергетическая недостаточность, масс-спектрометрия, ТМА / ТМАО, гомогентизиновая, пировиноградная (пируват), 3-Гидроксимасляная кислота

Статья поступила: 28.08.2024
Статья принята: 21.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Новикова В.П., Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Струков Е.Л., Кукес И.В., Лунегов Т.Д. Оценка масс-спектрометрических показателей обмена органических кислот у детей с саркопенией на фоне белково-энергетической недостаточности. Пилотное исследование. Acta biomedica scientifica. 2025; 10(2): 119-129. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.12

ASSESSMENT OF MASS SPECTROMETRIC INDICATORS OF ORGANIC ACIDS METABOLISM IN CHILDREN WITH SARCOPENIA ON THE BACKGROUND OF PROTEIN-ENERGY INSUFFICIENCY. PILOT STUDY

Novikova V.P.¹,
Zavyalova A.N.¹,
Yakovleva M.N.¹,
Strukov E.L.¹,
Kukes I.V.²,
Lunegov T.D.³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University (194100, St. Petersburg, st. Litovskaya, 2, Russian Federation)

² «International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists» (109240, Moscow, st. Yauzskaya, 11 bldg. 10, Russian Federation)

³ ChromesystemsLab, Ltd., Co (117246, Moscow, Nauchny proezd, 20, Russian Federation)

Corresponding author:
Anna N. Zavyalova,
e-mail: anzavjalova@mail.ru

RESUME

Introduction. The geriatric problem of sarcopenia is relevant for both therapists and pediatricians. Secondary sarcopenia is diagnosed at any age in severe diseases, as well as muscle loss and muscle strength due to protein-energy malnutrition (PEM) or morbid obesity. Diagnostic criteria have been developed for the adult category and are not approved for children.

The aim. To develop a method for laboratory diagnostics of sarcopenia based on the assessment of mass spectrometric indices of organic acid metabolism in children with sarcopenia against the background of protein-energy malnutrition.

Materials and methods. A single-center cohort study conducted in 18 patients (from 9 to 18 years, average age 11 ± 2.11 years) with PEM and cerebral palsy. All subjects underwent anthropometry, bioimpedancemetry (Diamant Aist), laboratory diagnostics and determination of organic acids in urine using gas chromatography in combination with mass spectrometric detection and flame ionization detection. Sarcopenia was diagnosed using the bioimpedance method in 10 children; the comparison group consisted of 8 patients. Statistical analysis was carried out using the StatTech v program. 3.1.8.

Results and discussion. In sarcopenia, lower levels of homogentisic, pyruvic (pyruvate), 3-hydroxybutyric acids and the TMA/TMAO ratio in urine are observed than in PEM alone, which is explained by a pronounced cellular energy deficit. A correlation was found between the percentage of fat mass in the component composition of the body and the levels of homogentisic, pyruvic (pyruvate), 3-Hydroxybutyric acids, the TMA / TMAO ratio in urine, as well as between the percentage of active cell mass in the component composition of the body and the levels of homogentisic, pyruvic (pyruvate), 3-Hydroxybutyric acids, the TMA / TMAO ratio in urine.

The result of the ROC analysis, sarcopenia can be diagnosed in children with protein-energy malnutrition if the level of pyruvic acid in urine is less than 30.5255 mmol and 3-Hydroxybutyric acid is less than 3.0715 mmol.

Conclusions. Mass spectrometry is promising for the differential diagnosis of protein-energy malnutrition and sarcopenia in protein-energy malnutrition, as well as monitoring nutritional support.

Keywords: children, sarcopenia, protein-energy malnutrition, mass spectrometry, TMA / TMAO, homogentisic acid, pyruvic acid (pyruvate), 3-Hydroxybutyric acid

Received: 28.08.2024
Accepted: 21.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Novikova V.P., Zavyalova A.N., Yakovleva M.N., Strukov E.L., Kukes I.V., Lunegov T.D. Assessment of mass spectrometric indicators of organic acids metabolism in children with sarcopenia on the background of protein-energy insufficiency. Pilot study. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 119-129. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.12

Интерес к проблеме детской саркопении при белково-энергетической недостаточности (БЭН) в последние годы возрастает в геометрической прогрессии [1]. В ряде работ описывается саркопения у детей с детским церебральным параличом (ДЦП), с хроническими заболеваниями печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, у онкологических пациентов и у реципиентов, перенесших трансплантацию органов [2, 3]. Клинические последствия саркопии у детей с БЭН крайне серьезные; наличие саркопии увеличивает у них вероятность летальных исходов [3]. Раннее выявление саркопии имеет решающее значение для проведения целенаправленного лечения и снижения смертности у детей с тяжелыми заболеваниями, сопровождающимися БЭН [3].

В отличие от саркопии у взрослых, для которой разработаны согласительные документы диагностики [4], в педиатрии отсутствует консенсус в отношении методологических подходов к диагностике саркопии, измерению состава тела и соответствующих возрасту тестов функции мышц [5]. Прежде всего, в педиатрической литературе мало данных, относящихся к оценке мышечной функции и мышечной силы – ключевых особенностей определений саркопии у взрослых [6]. Запатентован метод биоимпедансометрии для диагностики саркопии, согласно которому повышение доли жировой массы (%ЖМ) выше 30,5 % на фоне снижения доли активной клеточной массы (%АКМ) ниже 43,5 % позволяет диагностировать саркопию у детей [7]. Однако оценка мышечной массы с помощью биоимпедансометрии либо может быть неточной, либо недостаточно стандартизированной для использования в качестве диагностической процедуры. Разработка и валидация биомаркеров мышечной массы, которые могут быть измерены в биологических жидкостях и использоваться экономически эффективным способом для выявления и мониторинга саркопии, ознаменовали бы существенный шаг вперед в лечении этого состояния [8]. Предлагаемые маркеры для взрослых — это биохимические тесты (общий или частичный уровень калия в организме, уровень креатинина в сыворотке и моче, метод разведения дейтерированного креатина) [8]. В детской популяции диагностическим лабораторным маркером саркопии является снижение уровня преальбумина менее 0,15 г/л [9].

При саркопии деградация мышечного белка преобладает над его синтезом [6]. Метаболический баланс мышц регулируется рядом молекулярных факторов, которые действуют через внутриклеточные сигнальные пути [10]. Другими клеточными процессами, которые могут способствовать развитию саркопии, являются окислительный стресс, повреждение митохондрий, изменение кровотока, измененные нервно-мышечные соединения, повышение уровня воспалительных цитокинов, снижение гормонального фона и гормонорезистентность, на которые могут влиять как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [10, 11]. Нарушения обмена могут быть выявлены в различных биологических жидкостях. Изменение

уровня органических кислот в моче, как правило, характерно для ряда наследственных болезней обмена [12, 13]. Однако, учитывая патогенетические механизмы саркопии, мы предположили, что данная методика может быть полезна и для лабораторной диагностики саркопии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать способ лабораторной диагностики саркопии на основе оценки масс-спектрометрических показателей обмена органических кислот у детей с саркопией на фоне белково-энергетической недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментном когортном одноцентровом исследовании группы пациентов с белково-энергетической недостаточностью на фоне детского церебрального паралича обследованы 18 пациентов в возрасте от 9 до 18 лет (средний возраст $11 \pm 2,11$ лет), имеющих белково-энергетическую недостаточность, установленную согласно международным критериям [14] и подтвержденный неврологом диагнозом церебральный паралич [15]. Антропометрия включала сегментарное измерение длины тела, метод тарирования массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ). Антропометрические показатели оценивали с помощью специализированных центильных таблиц в соответствии с моторной активностью (система классификации больших моторных функций при церебральном параличе – GMFCS) [16]. У всех изучен компонентный состав тела методом биоимпедансометрии аппаратом Диамант Аист мини (Санкт-Петербург). Саркопию диагностировали запатентованным ранее методом: при преобладании доли жировой массы (%ЖМ) более 30,5 % над долей активной клеточной массы (%АКМ), равной или менее 43,5 % [7]. На втором этапе исследования дети были рандомизированы на 2 группы: первая включала 10 пациентов, имеющих саркопию на фоне БЭН и ДЦП, и вторая – 8 пациентов без саркопии, только с БЭН на фоне ДЦП. Не выявлено статистически значимых различий среди детей обеих групп по возрасту ($11,3 \pm 1,25$ (95% ДИ 10,4–12,2) и $11,9 \pm 2,03$ (95% ДИ 10,2–13,6); $p = 0,470$, полу (девочки в первой группе составляли 90 %, во второй – 60 %, $p = 0,118$), ИМТ ($11,2 \pm 2,03$ (95% ДИ 9,7–12,6) и $11,5 \pm 1,47$ (95% ДИ 10,3–12,8), $p = 0,658$ и выраженности дефицита массы тела в % ($28,8 \pm 12,9$ (95% ДИ 19,6–38,0) и $30,2 \pm 8,5$ (95% ДИ 23,1–37,2), $p = 0,804$). Определение органических кислот в моче этих 18 пациентов проводили методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием, пламенно-ионизационным детектированием. Порцию разовой мочи объемом не менее 5 мл собирали в пластиковый контейнер с крышкой и для хранения помещали в морозильную камеру с температурой -20°C .

Пробоподготовка состояла из прогрева биоматериала до 36,6 градусов, экстракции, упаривания в вакууме и последующей дериватизации. Исследование проводили на газовом хроматографе Agilent 7820A с одноквадрупольным масс-спектрометром 5975, на газовом хроматографе Thermo Trace 1310 с пламенно-ионизационным детектором. Хроматографию определяемых веществ проводили на колонках HP-5MS (15 м×0,32 мм×2,5 мкм; Agilent США), HP-5MS (30 м×0,32 мм×2,5 мкм; Agilent, США). Использовались оборудование и реактивы: стандарты органических кислот, метоксиламин, этилацетат, пиридин (Acros Organics, Бельгия), сульфат натрия (Химмед, Россия), соляная кислота (Химмед, Россия), дериватизирующий реагент N, N-трет-Бутилдиметилсилил-N-метилтрифторацетамид с 1 % бутилдиметилхлосилоном (TBDMA), (Sigma Aldrich, Германия) водяная баня (Mettler, Германия), концентратор (Eppendorf, Германия), мультипланшетный шейкер (bioSan, Латвия), центрифуга (Eppendorf, Германия), термостат электрический суховоздушный (Binder, Германия). Расчет полученных результатов выполняли с помощью программного обеспечения MassHunter (Agilent, США), Thermo Xcalibur (Thermo Fisher Scientific, США). Исследование проведено в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными этическими нормами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (2003), одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № 35/04 от 17.01.2024 г.). Законные представители педиатрических пациентов давали информированное согласие на участие в исследовании. Работа проведена в рамках диссертационного исследования на тему «Особенности диагностики и лечения саркопении у детей» в 2024 году на кафедре пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России и на его клинической базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного стационарного учреждения социального обслуживания «Дом-интернат для детей с отклонениями в умственном развитии № 4».

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95%

ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Также использовался ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее содержание органических кислот в моче детей с саркопенией на фоне БЭН и детей с БЭН и без саркопении представлено в таблице 1.

Как следует из таблицы, по большинству показателей различий в изучаемых группах не наблюдалось. В то же время, такие показатели, как соотношение ТМА/ТМАО, гомогентизиновая кислота, пировиноградная кислота (пируват) и 3-Гидроксимасляная кислота были значимо меньше при саркопении и БЭН, чем только при БЭН. Эти же показатели имели корреляционную зависимость с процентом жировой (%ЖМ) и активной клеточной массы (%АКМ). Данные представлены в таблице 2.

Учитывая полученные данные, для выяснения критических показателей уровней этих органических кислот, характерных для саркопении, мы провели рок-анализ. Данные представлены на рис.1.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи уровня пировиноградной кислоты и саркопении, составила $0,800 \pm 0,116$ (95% ДИ 0,572–1,000). При уровне пировиноградной кислоты в моче меньшем 30,5255 прогнозировался высокий риск саркопении ($p = 0.033$). Чувствительность и специфичность метода составили 75,0 % и 90,0 % соответственно. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи уровня 3-Гидроксимасляной кислоты и саркопении, составила $0,825 \pm 0,102$ (95% ДИ 0,625–1,000). При уровне в моче 3-гидроксимасляной кислоты меньше 3,0715 прогнозировался высокий риск саркопении ($p = 0.021$). Чувствительность и специфичность метода составили 70,0 % и 87,5 % соответственно. Таким образом, у детей с БЭН можно диагностировать саркопению при уровне пировиноградной кислоты менее 30,5255 ммоль/моль креатинина и 3-Гидроксимасляной кислоты – менее 3,0715 ммоль/моль креатинина.

ТАБЛИЦА 1

СРЕДНЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ
В МОЧЕ ДЕТЕЙ С САРКОПЕНИЕЙ НА ФОНЕ БЭН
И ДЕТЕЙ С БЭН, В ММОЛЬ

TABLE 1

AVERAGE CONTENT OF ORGANIC ACIDS IN THE URINE
OF CHILDREN WITH SARCOPENIA DUE TO PEM
AND CHILDREN WITH PEM, IN MMOL

Показатель	Норма (мальчики/ девочки)	Саркопения + БЭН	БЭН	p
Объем выборки (число пациентов)		10	8	
Триметиламин, (мкмоль/л)	< 2,540	0,54 [0,31; 1,50]	0,56 [0,38; 87,79]	0,328
Триметиламин-N-оксид (ТМАО), (мкмоль/л)	< 240	61,66 [44,58; 157,58]	37,23 [27,73; 61,49]	0,248
Соотношение ТМА/ТМАО	0,002–0,008	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 1,79]	0,049*
Креатинин		2,60 (1,08)	3,10 (2,99)	0,634
Трикарбаллиловая кислота (1,2,3-пропантрикабоксилловая кислота) ¹	0,076–0,752	1,29 [0,58; 1,56]	2,26 [0,96; 3,42]	0,131
Кофейная кислота (3,4-дигидроксикоричная кислота, 3,4-дигидроксibenzenакриловая кислота) ¹	0,0648–0,3107	0,23 [0,11; 0,34]	0,11 [0,07; 0,12]	0,131
Щавелевая кислота (этандиовая кислота, оксалоовая кислота) ¹	М-2,810–36,860 Д-2,310–22,160	15,89 [12,45; 19,25]	13,32 [9,94; 8,16]	0,594
Яблочная кислота (малат, оксиянтарная кислота, E296) ¹	0,156–1,702	3,82 [2,26; 4,57]	3,64 [1,28; 32,24]	1,000
2-Кетонизовалериановая кислота ¹	0,166–1,308	0,57 [0,38; 0,75]	0,86 [0,52; 2,41]	0,183
3-Метил-2-оксвалериановая кислота (3-метил-2-оксопентановая кислота) ¹	0,398–3,810	1,40 (0,70)	2,69 (1,78)	0,051
4-Метил-2-оксвалериановая кислота (2-кетонизокапроовая кислота) ¹	0,142–1,830	0,93 [0,71; 1,27]	1,10 [0,60; 5,18]	0,859
Формиминоглутаминовая кислота ¹	М-0,107–0,951 Д-0,116–1,207	2,31 (1,05)	4,33 (3,00)	0,063
Изовалерилглицин (N-изопентаноилглицин) ¹	0,111–2,551	3,56 [1,38; 4,17]	3,40 [2,06; 7,85]	0,307
Фенилглиоксиловая кислота (бензоилмуравьиная кислота) ¹	< 1,3830	0,52 [0,26; 0,83]	0,45 [0,34; 1,93]	0,790
пара-Гидроксифенилпировиноградная кислота ¹	М-0,304–4,688 Д-0,223–4,703	3,27 [2,33; 6,08]	2,02 [0,80; 13,47]	0,534
Гомогентизиновая кислота (2,5-дигидроксифенилуксусная кислота, мелановая кислота) ¹	М-0,030–1,460 Д-0,034–1,671	0,37 [0,25; 0,68]	0,95 [0,46; 1,52]	0,05*
Миндальная кислота (фенилгликолевая кислота) (ммоль/л)	0,000–2,360	0,001 [0,001; 0,001]	0,001 [0,001; 0,002]	0,922
Молочная кислота (лактат, E270) ¹	4,529–30,030	42,03 [22,75; 55,87]	48,42 [40,39; 214,94]	0,374
2-Кетоглутаровая кислота (2-оксоглутаровая кислота) ¹	М-0,633–6,308 Д-0,872–6,092	6,82 [3,81; 13,15]	8,17 [5,78; 19,08]	0,594
Гликолевая кислота (гидроксиуксусная кислота) ¹	7,880–42,470	17,97 [16,53; 28,40]	25,91 [24,28; 61,79]	0,091
3-Гидроксизовалериановая кислота (3-гидроксиз-3-метилбутановая кислота) ¹	3,114–15,740	17,09 [5,90; 21,47]	28,37 [16,47; 52,82]	0,131
Пировиноградная кислота (пируват) ¹	4,019–24,000	22,45 [14,72; 23,39]	46,53 [33,88; 85,27]	0,033*
Изолимонная кислота (изоцитрат) ¹	15,360–69,530	57,64 [53,20; 23,19]	46,88 [34,21; 274,86]	0,477
Адипиновая кислота (гександиовая кислота, E355 ¹)	0,835–4,751	12,46 [6,03; 23,53]	14,10 [7,30; 172,48]	0,722
Ксантуреновая кислота (8-гидроксикинуреновая кислота) ¹	0,1775–1,7895	0,68 [0,40; 0,99]	0,78 [0,62; 1,76]	0,594
Лимонная кислота (цитрат, E330) ¹	М-26,610–281,760 Д-30,550–345,960	405,36 [165,22; 511,46]	267,37 [135,47; 616,09]	0,790

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

Гиппуровая кислота (N-бензоилглицин) ¹	M-63,420–449,110 Д-88,900–728,150	170,61 [114,84; 389,36]	181,97 [159,61; 978,86]	0,477
Малоновая кислота (пропандиовая кислота) ¹	M-0,170–1,052 Д-0,189–1,122	0,84 [0,56; 1,40]	0,65 [0,54; 1,19]	0,722
3-Гидроксимасляная кислота ¹	M-0,403–30,664 Д-0,528–19,659	2,77 [2,36; 6,73]	21,93 [4,03; 288,43]	0,021*
3-Гидрокси-3-метилглутаровая кислота (меглутол) ¹	3,536–11,338	11,50 [7,70; 16,02]	12,26 [7,55; 27,79]	0,929
Фумаровая кислота (болецовая кислота, E297) ¹	M-0,084–0,708 Д-0,140–1,259	1,01 [0,58; 1,72]	0,60 [0,26; 15,42]	0,859
цис-Аконитовая кислота (пропилентрикарбоновая кислота) ¹	13,740–49,160	54,04 [50,21; 86,40]	54,84 [47,80; 616,35]	0,790
Метилмалоновая кислота ¹	0,419–2,884	3,50 [1,84; 4,50]	4,20 [3,42; 12,99]	0,155
Этилмалоновая кислота (2-карбоксимасляная кислота) ¹	1,940–13,720	8,40 [4,88; 16,31]	9,09 [6,68; 34,90]	0,477
3-Метилглутаровая кислота (3-метилпентандиовая кислота) ¹	M-0,282–1,515 Д-0,374–1,428	0,98 (0,59)	1,26 (0,72)	0,379
Субериновая кислота (пробковая кислота, октандиовая кислота) ¹	0,552–2,916	7,21 [2,18; 8,27]	3,75 [3,09; 136,92]	1,000
Себациновая кислота (декандиовая кислота) ¹	0,013–0,169	3,18 [0,51; 13,56]	0,53 [0,30; 893,13]	0,790
Янтарная кислота (сукциновая кислота, сукцинат, E363) ¹	M-1,293–11,295 Д-1,780–15,180	47,39 (32,55)	40,70 (25,11)	0,639
N-Ацетил-L-аспартиковая кислота (N-ацетил-L-аспартат) ¹	1,031–9,850	20,25 [12,82; 21,28]	15,34 [11,63; 30,71]	0,790
2-Гидроксимасляная кислота (2-гидроксипропановая кислота) ¹	0,123–0,770	0,84 [0,65; 1,14]	1,35 [0,64; 6,22]	0,328
Квинолиновая кислота (хинолиновая кислота, 2,3-пиридиндикарбоновая кислота) ¹	M-0,991–3,543 Д-0,883–3,123	5,12 [2,64; 7,35]	3,95 [3,00; 8,12]	1,000
Кинуреновая кислота ¹	0,647–3,119	2,43 [1,29; 3,49]	2,20 [1,12; 5,38]	0,657
орто-Метилгиппуровая кислота ¹	0,016–0,202	0,13 [0,11; 0,18]	0,14 [0,11; 1,02]	0,563
мета-Метилгиппуровая кислота ¹	M-0,016–0,236 Д-0,022–0,198	0,18 [0,07; 0,32]	0,22 [0,07; 0,57]	0,824
пара-Метилгиппуровая кислота ¹	M-0,024–0,267 Д-0,026–0,250	0,18 [0,10; 0,32]	0,16 [0,10; 0,48]	0,824
пара-Гидроксибензилмолочная кислота ¹	0,000–0,870	0,48 [0,43; 0,68]	0,63 [0,41; 1,58]	0,450
Пиколиновая кислота ¹	0,298–1,843	1,69 [1,15; 2,54]	1,66 [1,03; 3,20]	0,929
Пироглутаминовая кислота (5-оксипролин) ¹	5,810–31,040	21,55 [17,04; 25,56]	24,64 [15,35; 32,86]	0,722
пара-Гидроксибензойная кислота (пара-карбоксифенол) ¹	0,486–8,137	4,62 [3,38; 7,08]	3,72 [3,34; 5,24]	0,657
Бензойная кислота (драциловая кислота, E210) ¹	0,113–1,178	1,80 (0,95)	3,77 (3,09)	0,119
Оротовая кислота (пиримидин-4-карбоновая кислота) ¹	M-0,182–0,945 Д-0,103–1,028	1,34 [0,88; 2,75]	1,62 [0,20; 5,13]	0,790
3-Индолилуксусная кислота (гетероауксин) ¹	1,272–5,490	11,11 [8,68; 20,74]	13,10 [6,80; 24,50]	0,929
3-Метилкротонилглицин ¹	M-0,361–3,794 Д-0,213–3,822	2,21 (1,23)	2,36 (0,81)	0,767
2-Гидрокси-2-метилбутандиовая кислота (лимонно-яблочная кислота) ¹	M-0,903–8,060 Д-1,220–9,360	3,19 (1,20)	6,69 (4,66)	0,074
Винная кислота (двоксиантарная кислота, тартаровая кислота, E334) ¹	0,524–8,680	39,68 [0,58; 109,32]	16,74 [0,73; 129,64]	0,594
Метилантарная кислота (пиротартаровая кислота) ¹	0,817–3,723	3,27 [2,09; 5,11]	2,62 [2,42; 5,34]	0,790

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

орто-Гидроксифенилуксусная кислота ¹	0,441–3,844	0,37 [0,23; 1,18]	1,09 [0,51; 1,34]	0,534
Ацетоуксусная кислота (3-кетомасляная кислота, ацетоацетат) (отн.ед./моль креатинина)	М-0,0024–0,0482 Д-0,0019–0,0491	0,01 [0,01; 0,02]	0,03 [0,01; 0,06]	0,155
3-Фенилмолочная кислота (2-гидрокси-3-фенилпропионовая кислота) ¹	М-0,018–0,126 Д-0,017–0,214	0,13 [0,10; 0,21]	0,46 [0,09; 1,32]	0,328
Глутаровая кислота (пентандиовая кислота) ¹	0,110–0,980	1,92 [1,18; 3,15]	2,13 [1,19; 5,14]	0,929
2-Гидрокси-3-метилбутановая кислота (2-гидроксиизовалериановая кислота) ¹	0,063–0,557	0,22 [0,20; 0,36]	0,40 [0,20; 0,99]	0,477
Глицериновая кислота (2,3-дигидроксипропановая кислота) ¹	1,222–6,159	9,23 [5,38; 13,95]	5,94 [5,28; 24,64]	0,722
2-Метилглутаровая кислота (2-метилпентандиовая кислота) ¹	М-0,284–1,499 Д-0,403–1,356	0,57 [0,43; 0,61]	0,42 [0,33; 1,60]	0,859
Гиппуровая кислота (N-бензоилглицин) (ммоль/л)	М-0,472–3,975 Д-0,698–6,900	0,42 [0,34; 0,63]	0,56 [0,48; 0,67]	0,424
Миндальная кислота (фенилгликолевая кислота) ¹	0,109–0,350	0,43 (0,15)	0,50 (0,18)	0,381
Метилгиппуровые кислоты, сум. ¹	0,000–1,100	0,53 [0,42; 0,64]	0,48 [0,30; 2,09]	0,929
Фенилглиоксиловая кислота (бензоилмуравьиная кислота) (ммоль/л)	< 0,018	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,962
Соотношение квинолиновая /ксантуреновая кислоты	0,712–10,678	5,98 [5,18; 8,04]	5,07 [3,92; 5,70]	0,214
2-Метилглутаровая кислота (2-метилпентандиовая кислота) ¹	0,712–10,678	0,57 [0,43; 0,61]	0,42 [0,33; 1,60]	0,859

Примечания. * за исключением иных обозначенных единиц измерений, 1 – единица измерения креатинина (ммоль/моль).

ТАБЛИЦА 2

TABLE 2

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИТОВ С ПРОЦЕНТОМ ЖИРОВОЙ (%ЖМ) И АКТИВНОЙ КЛЕТОЧНОЙ МАССЫ (%АКМ)

CORRELATION OF SOME METABOLITES WITH THE PERCENTAGE OF FAT (%FM) AND ACTIVE CELL MASS (%ACM)

Метаболит	<i>p</i>	%ЖМ	<i>p</i>	%АКМ
Соотношение ТМА/ТМАО	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	-0.509 0.031	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	0.563 0.015
Пировиноградная кислота	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	-0.477 0.045	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	0.508 0.031
3-Гидроксимасляная кислота	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	-0.533 0.023	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	0.510 0.030
Гомогентизиновая кислота	Спирмен $\rho(\rho)$ р-значение	-0.518 0.028	-	-

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что у детей с БЭН имеются корреляционные взаимосвязи между показателями компонентного состава тела и такими масс-спектрометрическими данными, как соотношение ТМА/ТМАО; пировиноградная кислота; 3-Гидроксимасляная кислота и гомогентизиновая кислота.

Триметиламин (ТМА) – это органическое вещество, которое содержится в продуктах питания, богатых холином, бетаином, L-карнитином и лецитином. Низкомолекулярное соединение триметиламин-N-оксид (ТМАО)

относится к классу оксидов аминов и образуется в толстой кишке в процессе окисления ТМА печеночными флавиномонаоксигеназами (FMO1 и FMO3) из питательных субстратов в результате метаболизма фосфатидилхолина/холина, карнитина, бетаина, диметилглицина и эрготионеина кишечной микрофлорой. Его уровень определяется многими факторами, такими как возраст, пол, рацион питания, состав микрофлоры кишечника, функция почек, а также активность флавиномонаоксигеназы печени [17]. Повышение соотношения ТМА/ТМАО в организме пациента может отражать избыточный бактериальный рост, провоцировать процессы воспаления

слизистой кишечника, нарушать естественные процессы метаболизма пищевых продуктов, в том числе за счет сниженной активности комменциальной флоры, участвующей в ее расщеплении [18]. Снижение показателя соотношения ТМА/ТМАО у детей с саркопенией на фоне БЭН может быть связано как с неполноценной диетой этих пациентов, так и со значительными изменениями состава и истощением кишечного микробиома на фоне голодания [19, 20].

Интегральным метаболитом углеводно-белкового и липидного обменов, аэробного и анаэробного путей окисления является пируват, который участвует в процессе гликолиза в клетке, а также при трансаминировании аланина аминотрансферазой [21, 22]. В аэробных условиях пируват может включаться в пируватдегидрогеназную реакцию с образованием ацетил-КоА, центрального метаболита цитратного цикла; может восстанавливаться в лактат в лактатдегидрогеназной реакции (анаэробные условия); потребляться в процессе глюконеогенеза (при гипогликемии) или участвовать в обратимой трансаминазной реакции для биосинтеза аланина [21, 22]. Уровень пировиноградной кислоты в крови напрямую коррелирует с уровнями инсулина. Нарушения в активности пирувата могут быть связаны с дефицитами ко-факторов – витаминов В1, В3, В5, липоевой кислоты [21].

В недавнем исследовании метаболизма детей первого года жизни при БЭН отмечено повышение уровня пирувата в крови, который коррелировал со степенью тяжести БЭН [23]. Данный факт авторы связывали с его усиленным образованием из аланина мышечных белков при выраженной БЭН на фоне отсутствия различий в значениях лактата и активности ЛДГ [23]. В другом исследовании у недоношенных детей при БЭН на фоне нормальных уровней общего белка, альбумина, гемоглобина, трансферрина выявлено значительное снижение уровня пирувата, объясняя его активным использованием для поддержания фонда заменимых аминокислот [24]. Можно предположить, что и при саркопении, при достижении критических значений состояния мышечной массы, обратимая трансаминазная реакция образования пирувата из аланина мышечных белков, типичная для БЭН, меняет свою направленность на использование пирувата для биосинтеза аланина.

3-Гидроксимасляная кислота (или β -гидроксибутират) является кетоном, то есть продуктом распада жирных кислот. Она синтезируется в печени и представляет собой незаменимый переносчик энергии от печени к периферическим тканям, когда поступление глюкозы слишком мало для энергетических потребностей организма, например, в периоды длительных физических упражнений, голодания или отсутствия углеводов в пище. В этих случаях жир используется в качестве источника энергии и преобразуется в кетоны в печени посредством кетогенеза. Свободные жирные кислоты высвобождаются и превращаются в ацетил-КоА посредством бета-окисления в митохондриях печени. Две из этих молекул ацетил-КоА затем объединяются,

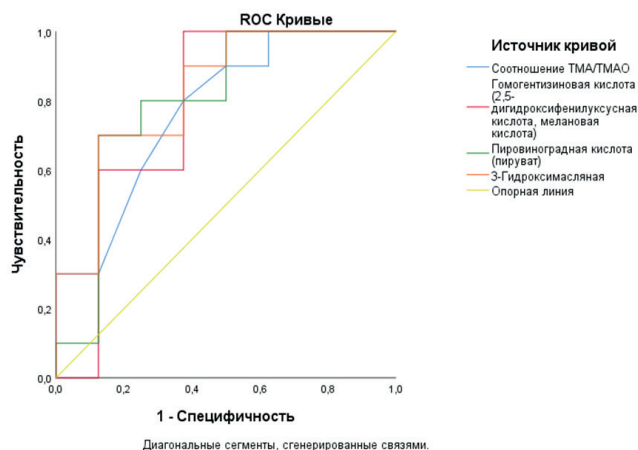


РИС. 1.

ROC-кривые показателей взаимосвязи органических кислот и саркопении

FIG. 1.

ROC curves of the relationship between organic acids and sarcopenia

образуя кетоновые тела, а затем покидают печень и через кровоток попадают во внепеченочные ткани. Во время усиленного кетогенеза образуется больше кетонов, и превращение в ацетил-КоА не поспевает за выработкой кетонов. Это связано с тем, что кетонов вырабатывается больше, чем энергии, необходимой организму, поэтому кетоны будут накапливаться и выводиться с мочой, что приводит к увеличению содержания ацетоуксусной кислоты и 3-гидроксимасляной кислоты. Таким образом, при БЭН можно предположить повышение уровня 3-гидроксимасляной кислоты в крови и моче [25].

В то же время, в нашем исследовании уровень 3-гидроксимасляной кислоты в моче у пациентов при наличии БЭН и саркопении оказался снижен, по сравнению с пациентами только с БЭН. Известно, что низкий уровень 3-гидроксимасляной кислоты может наблюдаться при низком уровне субстратов-предшественников (жиров, аминокислот), при подавлении активности ряда пищевых ферментов (в т.ч. при генетически связанных полиморфизмах, связанных с низкой активностью ферментов, в качестве кофакторов которых рассматривается витамин В3 и фосфатидилхолин.). Однако при саркопении снижение активности β -гидроксибутирата, предположительно может быть объяснено нарушениями процесса кетогенеза, в котором может играть роль дефицит витамина В12, выступающего в качестве важного кофактора данного процесса, а также резистентность к инсулину [25]. Негативное влияние снижения уровня β -гидроксибутирата на здоровье может быть связано еще и с тем, что в дополнение к своей активности в качестве энергетического метаболита, β -гидроксибутират все больше понимается как обладающий клеточными сигнальными функциями. Эти сигнальные функции β -гидроксибутирата в целом связывают внешнюю среду с эпигенетической регуляцией генов и клеточной функцией, и их действие может иметь отношение к различным заболеваниям человека, а также к старению [25].

Гомогентизиновая кислота (ГГК) является промежуточным продуктом распада или катаболизма тирозина и фенилаланина. Кроме того, известно, тирозин участвует в метаболизме глюкозы и жирных кислот, а также ассоциирован с сахарным диабетом 2 типа [26].

В нашем исследовании оказалось, что у пациентов с саркопенией и БЭН, концентрация ГГК ниже, чем только при БЭН. Известно, что накопление избытка ГГК в пути разложения тирозина связывается обычно с наличием алкаптонурии [27]. Соответственно, выявленная тенденция, на первый взгляд, может трактоваться как отражение парадоксального феномена-отсутствия у пациентов с сочетанием саркопении и БЭН нарушений в уровне ГГК, и наличия таких нарушений в группе детей с БЭН, при более легкой нозологии. По нашему мнению, полученные результаты возможно трактовать в этих двух группах иным образом. У пациентов с БЭН, обратимым функциональным состоянием, наблюдается относительно высокая экскреция ГГК, что метаболически запускает нарушения структуры соединительной ткани, биохимически сходной с выявляемой при алкаптонурии. Формирование же саркопении приводит к стойким нарушениям в клеточной соединительнотканной структуре, подобной наблюдаемой при алкаптонурии, в связи с чем, экскреция ГГТ при сформированной саркопении снижается из-за формирования порочного круга на внутриклеточно-тканевом уровне. Полученные данные позволяют рассматривать БЭН как начальный функциональный вариант нарушения деградации тирозина по пути образования ГГТ, возможно, что онтогенетические – саркопении и генетические – нарушения экскреции ГГТ дефекты регулируются и эпигеномными механизмами [28, 29].

Нарушения энергетического обмена до сих пор остаются не полностью контролируемой проблемой даже в современной медицинской практике. Тяжесть течения заболевания и его прогрессирование повышает актуальность поиска как новых маркеров для правильной дифференцировки данных нарушений, так и объяснения патогенетических нарушений у пациентов.

Проведенное исследование наглядно иллюстрирует проблему белково-энергетической недостаточности как общую патологию для нескольких коморбидных состояний, в частности нарушений энергетического обмена, избыточной микробной активности в кишечнике и эндокринных нарушений.

Выявленные маркеры – гомогентизиновая кислота, пировиноградная кислота и 3-Гидроксимасляная кислота, – определяют нарушения в биохимических процессах вокруг метаболизма углеводов и жирных кислот. Сами же метаболиты могут иметь связь как с генетически-ассоциированными факторами, так и с уровнями ко-факторов процессов, где они участвуют.

Это создает предпосылки для разработки нового алгоритма диагностики патогенетических причин развития белково-энергетической недостаточности, в том числе сочетанной со саркопенией. Разработка такого алгоритма имеет важнейшую клиническую и практическую ценность, поскольку дает возможность индивидуализированной коррекции нутритивного статуса пациентов.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенного пилотного исследования выявлена корреляция между такими показателями обмена веществ, как соотношение ТМА/ТМАО, гомогентизиновая кислота, пировиноградная кислота (пируват) и 3-Гидроксимасляная кислота и с компонентным составом тела: с процентом жировой (%ЖМ) и активной клеточной массы (%АКМ). Кроме того, нами показано, что у детей с БЭН можно диагностировать саркопению при уровне пировиноградной кислоты менее 30,5255 ммоль/моль креатинина и 3-гидроксимасляной кислоты менее 3,0715 ммоль/моль креатинина.

Полученные нами данные с достаточной методологической уверенностью позволяют выделить группу пациентов с саркопенией при БЭН.

Проведенное пилотное исследование позволило рассмотреть возможность масс-спектрометрических исследований в дальнейшем в качестве инструмента для дифференциальной диагностики белково-энергетической недостаточности, индивидуализированной нутритивной поддержки пациентов, а также предупреждения прогрессирования коморбидных заболеваний.

Конфликт интересов

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

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Яковлева М.Н. Саркопения у детей: лекция. *Медицинский совет*. 2024; (1): 245–253. [Zavyalova AN, Novikova VP, Yakovleva MN. Sarcopenia in children: lecture. *Meditsinskiy Sovet*. 2024; (1): 245–253. (In Russ.).] doi: 10.21518/ms2023-470
2. Завьялова А.Н., Хавкин А.И., Новикова В.П. Причины и варианты профилактики саркопении у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022; 67(2): 34–42. [Zavyalova AN, Khavkin AI, Novikova VP. Causes and prevention options for sarcopenia in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022; 67(2): 34–42. (In Russ.).] doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-42
3. Mager DR, Hager A, Gilmore S. Challenges and physiological consequences of sarcopenia in children and youth in the context of health and disease. *Current opinion on clinical nutrition and metabolic care*. 2023; 26(6): 528–533. doi: 10.1097/MCO.0000000000000969
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended

Group for EWGSOP2. *Age Ageing*. 2019; 48(1): 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169

5. Ooi PH, Thompson-Hodgetts S, Pritchard-Wiart L, Gilmour SM, Mager DR. Pediatric Sarcopenia: A Paradigm in the Overall Definition of Malnutrition in Children? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020; 44(3): 407-418. doi: 10.1002/jpen.1681

6. Gilligan LA, Towbin AJ, Dillman JR, Somasundaram E, Trout AT. Quantification of skeletal muscle mass: sarcopenia as a marker of overall health in children and adults. *Pediatr Radiol*. 2020; 50(4): 455-464. doi: 10.1007/s00247-019-04562-7

7. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Кликунова К.А., Гавшук М.В., Лисовский О.В. Способ диагностики саркопении. Евразийский патент на изобретение № 044862 № 202290643; Заявлено 28.02.2022. Опубликовано 06.10.2023. [Zavyalova AN, Novikova VP, Klikunova KS, Gavshuk MV, Lisovskii OV. Method for diagnosing sarcopenia. Eurasian invention patent. № 044862, 06.10.2023(In Russ.)]. URL: <https://old.eapo.org/ru/patents/reestr/patent.php?id=44862>. [date of access: July 7, 2024].

8. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Saveria G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29(1): 19-27. doi: 10.1007/s40520-016-0717-0

9. Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Новикова В.П., Прудникова М.Д., Лисица И.А., Кузнецова Ю.В. и др. Лабораторные маркеры саркопении у детей с ДЦП. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2024; 2(91): 30-37. [Zavyalova AN, Yakovleva MN, Novikova VP, Prudnikova MD, Lisitsa IA, Kuznetsova YuV, et al. Laboratory Markers of Sarcopenia in Children with Cerebral Palsy. *Preventive and clinical medicine*. 2024; 2 (91): 30-37 (in Russ.)]. doi: 10.47843/2074-9120_2024_2_30

10. Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017; 33(3): 305-314. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.003

11. Li CW, Yu K, Shyh-Chang N, Jiang Z, Liu T, Ma S, et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13(2): 781-794. doi: 10.1002/jcsm.12901

12. Мамедов И.С., Сухоруков В.С., Золкина И.В., Савина М.И., Николаева Е.А. Оценка масс-спектрометрических показателей для дифференциальной диагностики наследственных нарушений обмена органических кислот у детей. *Рос вестн перинатологии и педиатрии*. 2019, 64(1): 61-67. [Mamedov IS, Sukhorukov VS, Zolkina IV, Savina MI, Nikolaeva EA. Evaluation of mass spectrometric indicators for the differential diagnosis of inherited disorders of organic acid metabolism in children. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2019; 64(1): 61-67. (in Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-61-67

13. Pawar C, Rao P, Lewis L, Moorkoth S. Development of a GC-MS bio-analytical method to detect organic acidemia in neonatal/paediatric urine sample. *Int J Pharmacy Technol*. 2016; (2): 13110-13124.

14. Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Строева В.П., Никитина Е.Д. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) у детей (лекция). *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021; 85(2): 40-51. [Rovda Yul, Minyailova NN, Stroeve VP, Nikitina ED. Protein-energy malnutrition (PEM) in children (lecture). *Mother and Child in Kuzbass*. 2021; 85(2): 40-51 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2686-7338-2021-10021

tein-energy malnutrition (PEM) in children (lecture). *Mother and Child in Kuzbass*. 2021; 85(2): 40-51 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2686-7338-2021-10021

15. Иванов Д.О., Гречаный С.В., Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В. Детский церебральный паралич. Руководство по педиатрии. В 11 томах. - Санкт-Петербург, 2021; 14-20. [Ivanov DO, Grechany SV, Guzeva VI, Guzeva OV, Guzeva VV. Cerebral palsy. In the book: Guide to Pediatrics. In 11 volumes. - St. Petersburg, 2021; 14-20. (In Russ.)].

16. Иванов Д.О., Строкова Т.В., Камалова А.А., Александрович Ю.С., Таран Н.Н., Завьялова А.Н. и др. Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом. Санкт-Петербург. Сер. Библиотека педиатрического университета; 2020; 100. [Ivanov DO, Strokov TV, Kamalova AA, Aleksandrovich YuS, Taran NN, Zavyalova AN, et al. Diagnosis and correction of nutritional status in children with cerebral palsy. Sankt-Peterburg. Ser. Biblioteka pediatricheskogo universiteta; 2020; 100. (In Russ.)].

17. Gatarek P, Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *EXCLI J*. 2021; 20: 301-319. doi: 10.17179/excli2020-3239

18. Кочетков А.И., Клепикова М.В., Остроумова О.Д. Триметиламиноксид и его возможная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(6): 3014. [Kochetkov AI, Klepikova MV, Ostroumova OD. Trimethylamine oxide and its possible role in the development and progression of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(6): 3014. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-301

19. Vonaesch P, Morien E, Andrianonimiadana L, Sanke H, Mbecko JR, Huus KE, et al. Afribiota Investigators. Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(36): E8489-E8498. doi: 10.1073/pnas.1806573115

20. Iddrisu I, Monteagudo-Mera A, Poveda C, Pyle S, Shahzad M, Andrews S, et al. Malnutrition and Gut Microbiota in Children. *Nutrients*. 2021; 13(8): 2727. doi: 10.3390/nu13082727

21. Нельсон Д, Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. Биоэнергетика и метаболизм. Бином. *Лаборатория знаний*. М., 2014. [Nelson D, Cox M. Lehninger's Fundamentals of Biochemistry. Bioenergetics and metabolism. Binomial. *Knowledge Laboratory*. М., 2014. (In Russ.)].

22. Колотьева НА, Гильмиярова ФН. Роль малых молекул в регуляции обмена веществ (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(12): 716-722. [Kolotyeva NA, Gilmiyarova FN. The role of small molecules in the regulation of metabolism (literature review). *Clinical laboratory diagnostics*. 2019; 64(12): 716-722. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-716722

23. Горбачева И.В., Кузнецова О.Ю., Гильмиярова Ф.Н., Печкуров Д.В. Оценка степени тяжести белково-энергетической недостаточности у детей: пируват как биохимический индикатор дефицита мышечной массы. *Вопросы практической педиатрии*. 2023; 18(4): 20-26. [Gorbacheva IV, Kuznetsova OYu, Gilmiyarova FN, Pechukov DV. Evaluation of the severity of protein-energy malnutrition in children: pyruvate as a biochemical indicator of muscle mass deficiency. *Questions of practical pediatrics*. 2023; 18(4): 20-26. (In Russ.)].

Pechkurov DV. Assessment of protein-energy malnutrition severity in infants: pyruvate as a biochemical marker of low muscle mass. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2023; 18(4): 20–26. (In Russ.). doi: 10.20953/1817-7646-2023-4-20-26

24. Горбачева И.В., Кузнецова О.Ю., Гильмиярова Ф.Н., Печкуров Д.В., Виноградова Л.Н. Характеристики метаболического статуса детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью в зависимости от гестационного возраста при рождении. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(7): 405–410. [Gorbacheva IV, Kuznetsova OYu, Gilmiyarova FN, Pechkurov DV, Vinogradova LN. Characteristics of the metabolic status of children in the first year of life with protein-energy deficiency depending on gestational age at birth. *Clinical laboratory diagnostics*. 2020; 65(7): 405–410. (In Russ.).] doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-7-405-410

25. Newman JC, Verdin E. β -Hydroxybutyrate: A Signaling Metabolite. *Annu Rev Nutr*. 2017; 37: 51–76. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064916

26. Li J, Cao YF, Sun XY, Han L, Li SN, Gu WQ, et al. Plasma tyrosine and its interaction with low high-density lipo-

protein cholesterol and the risk of type 2 diabetes mellitus in Chinese. *J Diabetes Investig*. 2019; 10(2): 491–498. doi: 10.1111/jdi.12898

27. Norman BP, Davison AS, Hughes JH, Sutherland H, Wilson PJ, Berry NG, et al. Metabolomic studies in the inborn error of metabolism alkaptonuria reveal new biotransformations in tyrosine metabolism. *Genes Dis*. 2021; 9(4): 1129–1142. doi: 10.1016/j.gendis.2021.02.007

28. Раденска-Лоповок С.Г., Тимакова А.А., Кузин А.В., Мурылев В.Ю. Алкаптонурия — морфологические изменения тканей суставов. Обзор литературы и собственные наблюдения. *Архив патологии*. 2020; 82(4): 41–46. [Radenska-Lopovok SG, Timakova AA, Kuzin AV, Murylev VYu. Alkaptonuria — morphological lesions of articular tissues. Literature review and case report. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2020; 82(4): 41–46. (In Russ.).] doi: 10.17116/patol20208204141

29. Peter J, Wilson M, Sutherland H, Judd Sh, Hughes AT, Milan AM, et al. Dietary restriction of tyrosine and phenylalanine lowers tyrosinemia associated with nitisinone therapy of alkaptonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2020; 43(2): 259–268. doi: 10.1002/jimd.12172

Сведения об авторах

Новикова Валерия Павловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: novikova-vp@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Завьялова Анна Никитична – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: anzavjalova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>

Яковлева Милена Николаевна – аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: milena-yakovleva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8986-7599>

Струков Евгений Леонидович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей медицинской практики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: elstrukov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9059-732X>

Кукес Илья Владимирович – кандидат медицинских наук, лауреат гранта Президента РФ, врач-клинический фармаколог, врач-иммунолог, руководитель научно-клинического отдела, «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов»; e-mail: ilyakukes@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>

Лунегов Тимофей Дмитриевич – химик-аналитик ООО «ХромсистемсЛаб»; e-mail: tlunegov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7020-9446>

Information about the authors

Valeriya P. Novikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Childhood Diseases Propaedeutics with a Course of General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, St Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: novikova-vp@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Anna N. Zavjalova – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Childhood Diseases Propaedeutics with a Course of General Child Care, St Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: anzavjalova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>

Milena N. Yakovleva – postgraduate student, the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in general child care, St Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: milena-yakovleva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8986-7599>

Evgeniy L. Strukov – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice, St Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: elstrukov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9059-732X>

Ilya V. Kukes – Cand. Sc. (Med.), Laureate of the Grant of the President of the Russian Federation, Clinical Pharmacologist, Immunologist, Head of the Scientific and Clinical Department, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; e-mail: ilyakukes@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>

Timofey D. Lunegov – analytical chemist, LLC «ChromsystemsLab»; e-mail: tlunegov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7020-9446>

Вклад авторов

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

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ

Митюкова Т.А.¹,
Басалай А.А.¹,
Кохан С.Б.¹,
Полулях О.Е.¹,
Костюченко Н.С.¹,
Даренская М.А.²,
Рычкова Л.В.²,
Колесников С.И.²,
Семенова Н.В.²,
Колесникова Л.И.²

¹ Государственное научное учреждение
«Институт физиологии Национальной
академии наук Беларуси» (220072,
г. Минск, ул. Академическая, 28,
Республика Беларусь)

² Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научный центр проблем здоровья
семьи и репродукции человека» (664003,
г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Митюкова Татьяна Алексеевна,
e-mail: mityukovat@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Известно, что ожирение приносит большой вред здоровью, поэтому необходимы оздоровительные программы, направленные на оптимизацию пищевых пристрастий и физической активности у людей разного возраста. Для оценки эффектов оздоровления важно использовать информативные подходы, причем вариабельность сердечного ритма представляет собой один из наиболее многообещающих и чувствительных методов по определению функционального состояния регуляторных систем организма.

Цель. Установить возможность использования показателей вариабельности сердечного ритма для оценки последствий ожирения и эффектов оздоровительной программы.

Материалы и методы. Программа оздоровления была инициирована на базе санатория «Ислочь» (Республика Беларусь) с подключением оздоровительных процедур и сбалансированного питания. Пролонгированное наблюдение проводилось на базе Института физиологии Национальной академии наук Беларуси (г. Минск) 3-хкратно с интервалом в 3–4 месяца. Мониторинг включал 46 мужчин с различной массой тела в возрасте 24–60 лет. Анализ вариабельности сердечного ритма проводили с использованием аппаратно-программного комплекса «Экосан» и программного обеспечения «Варикард» (Россия).

Результаты. Первичное обследование выявило снижение общей мощности регуляции и другие существенные отклонения вариабельности сердечного ритма у лиц с ожирением по сравнению с группой нормы. По итогам обследования показано, что снижение массы тела на 4,5 кг и более у мужчин с ожирением приводит к нормализации большинства выявленных отклонений вариабельности сердечного ритма.

Заключение. При условии соблюдения оздоровительных рекомендаций на протяжении годового этапа наблюдения у мужчин с ожирением отмечается снижение массы тела, сопровождающееся нормализацией показателей сердечного ритма.

Ключевые слова: ожирение, индекс массы тела, оздоровительная программа, сбалансированное питание, вариабельность сердечного ритма

Статья поступила: 10.04.2025
Статья принята: 18.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Митюкова Т.А., Басалай А.А., Кохан С.Б., Полулях О.Е., Костюченко Н.С., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Семенова Н.В., Колесникова Л.И. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у мужчин с ожирением по результатам оздоровительной программы. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 130-139. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.13

HEART RATE VARIABILITY DYNAMICS IN OBESE MEN FOLLOWING THE RESULTS OF THE HEALTH IMPROVEMENT PROGRAMME

**Mityukova T.A.¹,
Basalai A.A.¹,
Kokhan S.B.¹,
Poluliakh O.Y.¹,
Kastsichenka M.S.¹,
Darenskaya M.A.²,
Rychkova L.V.²,
Kolesnikov S.I.²,
Semenova N.V.²,
Kolesnikova L.I.²**

¹ State Scientific Institution "Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus" (Akademicheskaya Str. 28, Minsk 220072, Republic of Belarus)

² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazev str., 16, 664003 Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatyana A. Mityukova,
e-mail: mityukovat@gmail.com

RESUME

Background. Obesity is known to be very detrimental to health, so wellness programs are needed to optimize dietary habits and physical activity in people of different ages. In order to evaluate the effects of health improvement, it is important to use informative approaches, and heart rate variability is one of the most promising and sensitive methods for determining the functional state of the body's regulatory systems.

The aim. To use heart rate variability indices to assess the consequences of obesity and the effects of a wellness program.

Materials and methods. The health improvement program was initiated on the basis of the sanatorium «Isloch» (Republic of Belarus), including recovery procedures and balanced nutrition. Long-term monitoring was carried out at the Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk) 3 times with an interval of 3–4 months. The study included 46 men of varying body weight, aged 24–60 years. Heart rate variability was analysed using the hardware-software complex "Ekosan" and the software "Varicard" (Russian Federation).

Results. Initial examination revealed a decrease in total regulatory power and other significant deviations in heart rate variability in obese people compared to the normal group. Based on the results of the study, it has been shown that a reduction in body weight of 4.5 kg or more in obese men leads to normalisation of most of the detected abnormalities in heart rate variability.

Conclusion. Thus, if health recommendations are adhered to during the one-year follow-up period, obese men show a reduction in body weight, accompanied by a normalisation of heart rhythm parameters.

Key words: obesity, body mass index, health improvement program, balanced diet, heart rate variability

Received: 10.04.2025
Accepted: 18.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Mityukova T.A., Basalai A.A., Kokhan S.B., Poluliakh O.Y., Kastsichenka M.S., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Kolesnikova L.I. Heart rate variability dynamics in obese men following the results of the health improvement programme. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 130-139. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.13

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения во всем мире неуклонно нарастает и принимает характер эпидемии. В Европейском регионе 59 % взрослых людей и 28 % детей страдают от избыточной массы тела и ожирения (Доклад ВОЗ от 3 мая 2022 года). Установлено, что ожирение является фактором риска развития метаболического синдрома, сахарного диабета второго типа, артериальной гипертензии, атеросклероза и неалкогольной жировой болезни печени [1]. Накапливаются сведения о большом спектре коморбидных заболеваний, затрагивающих сердечно-сосудистую, репродуктивную, психоэмоциональную и другие сферы организма [1]. Важнейшей причиной ожирения является нездоровый образ жизни, включающий особенности пищевого поведения. Избыточное питание может быть основой для положительного баланса энергии, способствующего висцеральному ожирению. В настоящее время существует термин «Болезни нарушения питания», к которым, прежде всего, относится метаболический синдром (МС) [2, 3]. МС характеризуется увеличенной окружностью талии, гипертонией, аномальными концентрациями глюкозы в плазме крови натощак и / или аномальной инсулинорезистентностью и дислипидемией [4, 5]. Частота МС в популяции составляет 20–40 % [2, 3]. Данный симптомокомплекс чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста и в этой возрастной группе его частота достигает 30–40 %. Наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития сахарного диабета 2 типа (СД 2) и артериальной гипертензии (АГ) [1–3, 6]. Показано, что даже у студентов с ожирением существует значимая связь липидных и воспалительных маркеров с массой тела и со снижением параметров антиоксидантной защиты и повышением сердечно-сосудистых рисков [7]. Повышение абсолютного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) чаще встречается у мужчин, чем у женщин иотягчающим фактором является избыточная масса тела и АГ [1–3].

Интерес к проблеме ожирения повсеместно усиливается. Даже в средствах массовой информации встречаются формулировки: «Ожирение — эпидемия 21 века», «Ожирение — глобальная катастрофа». В текстах газет, сайтах, журналах, телепрограммах рекламируются средства для похудения, различные диеты, школы и мастер-классы для снижения избыточной массы тела. Однако эти коммерческие предложения далеко не всегда являются обоснованными с медицинской точки зрения. На сегодняшний день санаторные программы и, в частности, пребывание в санатории «Ислочь» Национальной академии наук Беларуси (НАН Беларуси) (Минская область), дают реальную возможность пройти начальный курс оздоровления и получить мотивацию для дальнейшего улучшения состояния здоровья. Учитывая пагубное влияние «сидячего» образа жизни и несбалансированного питания, лица, занимающиеся интеллектуальным трудом (сотрудники научных учреждений и офисные

работники), нуждаются в активном оздоровлении. «Оздоровительная программа» была разработана с учетом опыта санатория «Ислочь» и возможностей Института физиологии НАН Беларуси (г. Минск).

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) была определена как метод быстрой оценки состояния здоровья и регуляторных систем организма при меняющихся условиях среды, включая характер питания и физических нагрузок [8, 9].

ЦЕЛЬ

Установить возможность использования показателей вариабельности сердечного ритма для оценки последствий ожирения и эффектов оздоровительной программы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено Комиссией по этике Института физиологии НАН Беларуси (протокол № 1 от 07.02.2023 г.). На основании «Информированного согласия» отдыхающие в санатории «Ислочь» НАН Беларуси включались в «Оздоровительную программу». Критерии включения: осознанное желание перейти к здоровому образу жизни и начать оздоровительный процесс в период пребывания в санатории. Критерии исключения: онкологическая патология, наличие острых либо обострение любых хронических заболеваний, некомпенсированная хроническая патология, отказ от участия в исследовании. На начальном этапе участники «Оздоровительной программы» получали санаторные процедуры и сбалансированное питание в рамках программы «Коррекция массы тела» под наблюдением врачей санатория «Ислочь». «Оздоровительная программа» включала сочетание диетотерапии, очищающих процедур и восстановительных методов в период пребывания в санатории (14 дней). Впоследствии участники программы получали направление в Институт физиологии НАН Беларуси для дальнейшего мониторинга – трехкратное динамическое наблюдение в течение года с интервалом в 3–4 месяца. Участниками данного исследования были мужчины, поскольку они являются контингентом более высокого риска по ССЗ, чем женщины. Все участники программы были мотивированы к переходу на более здоровый образ жизни, включающий сбалансированное питание и доступные физические нагрузки с учетом возраста и состояния здоровья.

В данное исследование было включено 46 мужчин с различными ИМТ: 18–25 кг/м² (норма), 25–30 кг/м² (избыточная масса тела) и > 30 кг/м² (ожирение). Антропометрическое обследование включало измерение массы тела (кг) и роста (м) с использованием весов «Tanita BC-543» (Япония) и ростомера медицинского РМ-1П (Россия) соответственно, и расчет индекса массы тела (ИМТ = масса тела, кг/рост, м²).

Адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы и организма в целом оценивали с учетом масс-метрических показателей тела и вариабельности сердечного ритма (BCP). Анализ BCP проводили с использованием аппаратно-программного комплекса «Экосан» и программного обеспечения «Варикард» (Россия) [8]. Регистрировали следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов R-R (SDNN, мс), коэффициент вариации (CV, %), индекс напряжения регуляторных систем (SI), индекс централизации (IC), число аритмий (N_{Arr} , %), мощность высокочастотной составляющей, показатель парасимпатической активности (HF, %), мощность низкочастотной составляющей, показатель симпатической активности (LF, %), мощность очень низкочастотных волн, показатель гормонально-метаболической активности (VLF, %), общая мощность спектра нейрогуморальной регуляции (TP), квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов (RMSSD, мс), показатель активности автономного контура регуляции (pNN50), показатель симпато-парасимпатического баланса (LF/HF). Адаптационные резервы обследуемых оценивали на основе интегрального показателя активности регуляторных систем (ПАРС), учитывающего отклонения показателей BCP от нормы в баллах: 1-3 балла – удовлетворительные процессы регуляции, 4-5 баллов – функциональное напряжение, 6-7 баллов – перенапряжение, 8-10 баллов – срыв адаптации. Норма < 4 баллов [8]. Интерпретацию полученных результатов проводили в соответствии с рекомендациями и клиническими разработками [9, 10].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10.0 (Tibco, USA). Распределение исследуемых показателей проверяли по критерию Шапиро – Уилка. При условии нормальности распределения использовали параметрические методы статистики: данные были представлены в виде среднего $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$),

а статистическая значимость различий была оценена на основании t -критерия Стьюдента. При распределении значений отличным от нормального, применяли непараметрические методы статистики: результаты были представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me (25; 75)), а статистическую значимость различий рассчитывали по U-критерию Манна – Уитни для независимых выборок и по W-критерию Уилкоксона для зависимых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В состав группы обследованных лиц вошли 46 мужчин, возрастной интервал 24–60 лет. Первичные биометрические данные мужчин участников «Оздоровительной программы» представлены в таблице 1.

По данным регистрационных карт, диагноз «артериальная гипертензия» (АГ) встречался в группе с нормальной массой тела у 5,6 % лиц, в группе с избыточной массой тела – у 14,3 % лиц, в группе с ожирением у 42,9 % лиц. Во всех случаях АГ носила компенсированный характер, и значения артериального давления не выходили за рамки нормы.

При первичном обследовании у мужчин с ожирением выявлены существенные отличия показателей BCP от группы с нормальным ИМТ и с избыточной массой тела: снижение показателей SDNN и CV, что указывает на снижение восстановления функциональных резервов организма; увеличение стресс-индекса (SI), что свидетельствует о напряжении регуляторных систем организма; нарастание индекса централизации (IC), что является показателем преобладания автономных (сегментарных) влияний в управлении процессом регуляции физиологических функций. Показатель ПАРС оставался на уровне преморбидного состояния и не давал отличий от контроля, что соответствует физиологической адаптации (табл. 2).

ТАБЛИЦА 1

БИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МУЖЧИН ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИМТ

TABLE 1

BIOMETRIC INDICES IN MEN AT THE INITIAL EXAMINATION DEPENDING ON BMI

Показатель	Мужчины		
	ИМТ 18–25 (n = 18)	ИМТ 25–30 (n = 14)	ИМТ > 30 (n = 14)
Возраст, лет	37,83 $\pm$ 3,49	36,57 $\pm$ 2,64	47,07 $\pm$ 2,39 *#
Рост, см	178,97 $\pm$ 1,64	177,96 $\pm$ 2,20	178,32 $\pm$ 1,85
Масса тела, кг	72,28 $\pm$ 2,24	85,79 $\pm$ 2,29 *	106,21 $\pm$ 3,70 *#
ИМТ	22,52 $\pm$ 0,51	27,06 $\pm$ 0,40 *	33,32 $\pm$ 0,79 *#
Обхват талии, см	83,80 $\pm$ 1,70	92,46 $\pm$ 1,76 *	112,00 $\pm$ 2,63 *#

Примечания. Статистически значимые различия при $p < 0,05$: * – от группы «ИМТ 18–25», # – от группы «ИМТ 25 – 30». ИМТ – индекс массы тела.

Изучение показателей спектрального анализа ВСР выявило статистически значимое снижение парасимпатической активности. Срединная мощность (HF, %) в группе ожирения была, примерно в 3 раза ниже, чем в группе с нормальной массой тела. Вклад парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в общий вегетативный тонус был существенно снижен не только за счет показателя HF, но также с учетом снижения уровней RMSSD и pNN50. Соотношение LF/HF было достоверно повышено при ожирении, что свидетельствует о повышении вклада симпатической составляющей в общий вегетативный тонус и регуляцию вегетативных функций. При ожирении у мужчин отмечено выраженное нарастание мощности (VLF, %), примерно в 3 раза, превышающее норму и в 2 раза – состояние, обусловленное избыточной массой тела. Это состояние, предположительно связано с повышением затрат на нейрогуморальную регуляцию. Пятикратное

снижение общей мощности спектра (TP) у мужчин с ожирением указывает на существенное уменьшение внутренних ресурсов, необходимых для адаптации и восстановления при травмах и заболеваниях, а также на преобладание низко затратных вариантов реагирования [6, 7].

Таким образом, у мужчин с ожирением общая мощность регуляции ВСР была существенно снижена, отмечался сдвиг симпато-вагусного баланса в сторону преобладания симпатического отдела регуляции и нарастание стресс-индекса, характеризующее напряжение регуляторных систем.

На втором этапе обследования у мужчин были выявлены характеристики ВСР, аналогичные первоначальному обследованию (данные не приводятся).

В дальнейшем, на третьем этапе наблюдения было отмечено некоторое снижение массы тела у ряда мужчин с ожирением. Это привело к частичной

ТАБЛИЦА 2

ПОКАЗАТЕЛИ ВСР У МУЖЧИН ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИМТ

TABLE 2

HRV INDICES IN MEN AT INITIAL EXAMINATION DEPENDING ON BMI

Показатель	Группы мужчин		
	ИМТ 18–25	ИМТ 25–30	ИМТ > 30
Масса тела, кг	72,28 ± 2,24	85,79 ± 2,29 *	106,21 ± 3,70 *#
ИМТ, кг/м ²	22,52 ± 0,51	27,06 ± 0,40 *	33,32 ± 0,79 *#
ЧСС, уд/мин	71,50 (56,00; 85,00)	72,50 (61,50; 81,50)	71,00 (66,00; 77,00)
SDNN, мс	71,85 (67,50; 104,00)	64,95 (29,90; 97,95)	30,70 (24,00; 58,20) *#
CV, %	7,65 (6,60; 13,90)	7,70 (3,65; 10,40)	3,65 (2,90; 7,10) *#
SI, усл. ед.	28,00 (21,00; 40,00)	32,50 (17,00; 200,00)	171,00 (78,00; 242,00) *#
IC, усл. ед.	0,80 (0,40; 1,80)	2,65 (0,80; 4,70)	4,45 (1,90; 5,80) *
ПАРС, усл. ед.	5,50 (4,00; 6,00)	5,50 (5,00; 7,00)	4,50 (4,00; 6,00)
N _{Arr} , %	0,45 (0,00; 1,10)	0,00 (0,00; 0,60)	0,00 (0,00; 0,30) *
Мощность HF, %	55,85 (35,90; 71,60)	27,35 (17,55; 56,15)	18,30 (14,60; 35,00) *
Мощность LF, %	32,20 (23,80; 42,20)	38,30 (30,40; 46,50)	40,95 (31,10; 47,90)
Мощность VLF, %	9,90 (5,90; 22,10)	15,65 (10,95; 39,20)	32,75 (27,30; 40,70) *
TP, мс ²	4358,50 (1837,00; 8587,00)	3001,50 (859,00; 6028,00)	794,00 (507,00; 3088,00) *
RMSSD, мс	84,00 (51,00; 131,00)	67,00 (16,50; 106,00)	17,00 (12,00; 28,00) *#
pNN50, %	5,15 (2,20; 24,10)	2,65 (0,50; 24,50)	0,25 (0,00; 2,30) *
LF/HF	0,59 (0,33; 1,32)	1,57 (0,57; 2,34)	2,52 (0,85; 3,05) *

Примечания. Статистически значимые различия при $p < 0,05$: * – от группы «ИМТ 18–25», # – от группы «ИМТ 25–30». ВСР – вариабельность сердечного ритма; ИМТ – индекс массы тела.

нормализации ранее выявленных сдвигов ВСР, характерных для мужчин с повышенным ИМТ (табл. 3). На заключительном этапе в группе лиц с ИМТ > 30 сохранялись только сниженные показатели SDNN, CV и RMSSD – уменьшение общей мощности спектра и вариабельности сердечного ритма, а также повышенный стресс-индекс (SI). Все остальные характеристики возвращались к норме (табл. 3).

По итогам «Оздоровительной программы» был проведен анализ целевых эффектов. Обследование участников показало, что 68,2 % мужчин сохранили исходный интервал значений ИМТ, при этом у 22,7 % участников программы зарегистрировано снижение массы тела более чем на 4 кг. В группе ожирения 35,7 % мужчин снизили массу тела на 4,5–9,5 кг.

Долговременное изменение пищевого режима и уменьшение массы тела на 4,5 кг и более в динамике наблюдения у мужчин с ожирением сопровождалось

статистически значимым снижением стресс-индекса (SI), что приблизило его к значениям нормы (рис. 1).

Нарастание индекса централизации (IC) при ожирении указывает на преобладание автономных влияний в управлении регуляцией вегетативных функций. При снижении массы тела на 4,5 кг и более значение IC приближалось к значениям нормы (рис. 2).

При ожирении у мужчин отмечается выраженное нарастание мощности VLF, в 3 раза превосходящее норму. Снижение массы тела на 4,5 кг и более у мужчин с ожирением способствует нормализации показателя VLF, что приводит к оптимизации ресурсов нейро-гуморальной регуляции (рис. 3).

У мужчин с ожирением регистрируется статистически значимое снижение парасимпатической активности по показателю (HF, %). При снижении массы тела на 4,5 кг и более значение (HF, %) повышается и приходит в норму (рис. 4).

ТАБЛИЦА 3

ПОКАЗАТЕЛИ ВСР У МУЖЧИН ПРИ ТРЕТЬЕМ ОБСЛЕДОВАНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИМТ

TABLE 3

HRV INDICES IN MEN AT THE THIRD EXAMINATION DEPENDING ON BMI

Показатель	Группы мужчин		
	ИМТ 18–25	ИМТ 25–30	ИМТ > 30
Масса тела, кг	71,14 ± 2,79	88,43 ± 4,84 *	104,56 ± 5,16 *#
ИМТ, кг/м ²	22,73 ± 0,75	27,50 ± 0,67 *	33,06 ± 0,95 *#
ЧСС, уд/мин	60,00 (57,50; 62,50)	77,00 (70,00; 84,75) *	67,00 (62,00; 71,00)
SDNN, мс	98,85 (73,23; 121,40)	45,00 (28,05; 65,85)	37,90 (33,80; 46,00) *
CV, %	8,65 (7,10; 10,95)	6,30 (4,18; 6,85)	4,10 (3,70; 5,40) *
SI, усл. ед.	16,00 (14,50; 34,75)	57,50 (42,25; 212,25)	103,00 (73,00; 135,00) *
IC, усл. ед.	1,40 (1,23; 2,25)	1,70 (1,03; 3,20)	1,80 (0,70; 2,50)
ПАРС, усл. ед.	4,00 (3,00; 5,75)	4,00 (4,00; 4,75)	3,00 (2,00; 4,00)
N _{Arr} , %	0,15 (0,00; 0,30)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,30)
Мощность HF, %	41,70 (31,40; 44,05)	37,70 (24,82; 49,93)	36,10 (28,90; 58,90)
Мощность LF, %	40,00 (33,05; 45,75)	33,45 (31,90; 39,35)	39,20 (26,40; 45,30)
Мощность VLF, %	16,10 (10,88; 26,13)	20,25 (14,58; 24,88)	18,60 (14,70; 25,10)
TP, мс ²	4701,50 (1543,50; 11365,00)	1187,00 (698,75; 3059,75)	876,00 (760,00; 1218,00)
RMSSD, мс	104,00 (68,25; 113,50)	48,50 (21,50; 56,75)	39,00 (18,00; 47,00) *
pNN50, %	37,05 (7,38; 49,33)	0,75 (0,53; 2,48)	0,60 (0,30; 11,20)
LF/HF	1,04 (0,84; 1,69)	1,02 (0,68; 1,39)	1,25 (0,45; 1,42)

Примечания. Статистически значимые различия при $p < 0,05$: * – от группы «ИМТ 18–25», # – от группы «ИМТ 25–30». ВСР – вариабельность сердечного ритма; ИМТ – индекс массы тела.

У мужчин с ожирением резко снижен вклад парасимпатического отдела регуляции рNN50 в вегетативный тонус. Однако этот дисбаланс восстанавливается у лиц, которые снизили массу тела на 4,5 кг и более в процессе оздоровительной программы (рис. 5).

Таким образом, снижение массы тела на 4,5 кг и более у мужчин с ожирением приводит к нормализации большинства неблагоприятных сдвигов ВСР.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе Моховой и др. [11] изучались особенности вегетативной регуляции и их связь с пищевым поведением у женщин с разными типами ожирения и с сахарным диабетом 2 типа. Авторы показали, что у женщин с гиноидным типом распределения жира отмечается повышение мощности спектра, как высокочастотных (HF), так и низкочастотных (LF) колебаний, а при андроидном типе распределения жира, наоборот, наблюдалось общее снижение мощности спектра с остаточным доминированием симпатического звена. В наших исследованиях снижение общей мощности спектра вегетативной регуляции (TP) и снижение парасимпатического тонуса (HF) было отмечено у мужчин с ожирением. У молодых людей с избыточной массой тела ВСР характеризовалась менее выраженной парасимпатической активностью по сравнению с таковыми с нормальной массой тела [12]. Повышенный интегральный индекс напряжения (IC) был ассоциирован с накоплением висцеральной жировой ткани. На фоне ожирения отмечалось нарастание значений SDNN, а также редукция парасимпатической и усиление симпатической активности вегетативной нервной системы с преобладанием центрального контура регуляции ритма сердца над автономным. Закономерности, выявленные в работе [12] – снижение парасимпатической и усиление симпатической активности вегетативной нервной системы, прослеживались также и по нашим данным в отношении мужчин с ожирением. Обследование российских мужчин-северян зрелого возраста показало высокую частоту признаков инсулинорезистентности [13]. Эти мужчины характеризовались наличием вегетативного дисбаланса с относительным доминированием симпатической активности на фоне снижения активации парасимпатического звена вегетативной нервной системы и повышенными масс-метрическими характеристиками тела [13]. Изучение ВСР у лиц мужского пола с метаболическим синдромом показало ослабление парасимпатического компонента и нарастание тонуса симпатической нервной системы [14]. Таким образом, анализ литературных данных демонстрирует закономерности влияния ожирения и метаболического синдрома на организм мужчин, основными из которых являются ослабление парасимпатических влияний и нарастание тонуса симпатической нервной системы. Эти закономерности также отчетливо проявлялись в проведенных нами исследованиях.

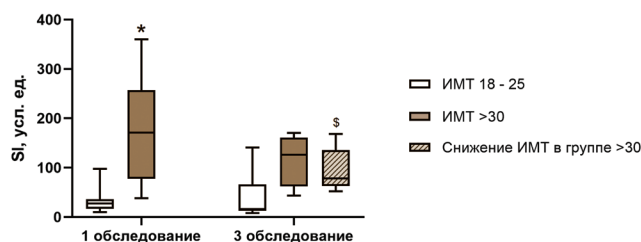


РИС. 1.

Показатели SI у мужчин на 1 и 3 этапах обследования. Статистически значимые различия при $p < 0,05$: * – от группы «ИМТ 18–25», \$ – между 1 и 3 этапом обследования

FIG. 1.

SI indices in men at the 1st and 3rd stages of examination. Statistically significant differences at $p < 0,05$: * – from the group “BMI 18–25”, \$ – between the 1st and 3rd stage of examination

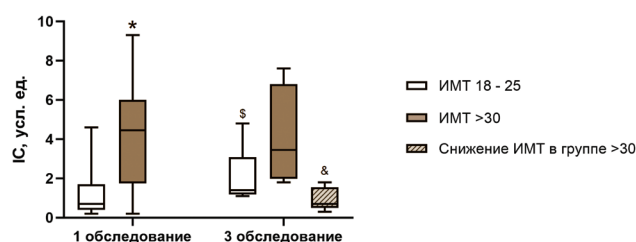


РИС. 2.

Показатели IC у мужчин на 1 и 3 этапах обследования. Статистически значимые различия при $p < 0,05$: * – от группы «ИМТ 18–25», \$ – между 1 и 3 этапом обследования, & – между группами «ИМТ > 30» и «Снижение ИМТ в группе > 30» на 3 этапе обследования

FIG. 2.

IC indices in men at the 1st and 3rd stages of examination. Statistically significant differences at $p < 0,05$: * – from the group “BMI 18–25”, \$ – between the 1st and 3rd stage of examination, & – between the groups “BMI > 30” and “BMI reduction in the group > 30” at the 3rd stage of examination

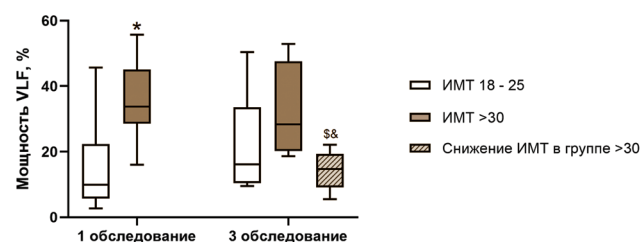


РИС. 3.

Показатели VLF, % у мужчин на 1 и 3 этапах обследования. Статистически значимые различия при $p < 0,05$: * – от группы «ИМТ 18–25», \$ – между 1 и 3 этапом обследования, & – между группами «ИМТ > 30» и «Снижение ИМТ в группе > 30» на 3 этапе обследования

FIG. 3.

VLF, % indices in men at the 1st and 3rd stages of examination. Statistically significant differences at $p < 0,05$: * – from the group “BMI 18–25”, \$ – between the 1st and 3rd stage of examination, & – between the groups “BMI > 30” and “BMI reduction in the group > 30” at the 3rd stage of examination

Следует отметить, что в литературе существует дефицит сведений о роли разгрузочных диет и физической активности, как потенциальных инструментов для нормализации вегетативной регуляции у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Практически отсутствуют критерии, определяющие достижение благоприятных эффектов на состояние ВСР при снижении массы тела у лиц с ожирением. Проведенное нами исследование в рамках «Оздоровительной программы» позволяет рекомендовать индивидуальные режимы сбалансированных пищевых рационов и умеренной физической активности в зависимости от возраста и физического состояния мужчин с избыточной массой тела и ожирением для нормализации вегетативной регуляции сердечного ритма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная работа демонстрирует, что на начальном этапе оздоровительной программы у мужчин с ожирением общая мощность регуляции ВСР была снижена, отмечался сдвиг симпато-вагусного баланса в сторону преобладания симпатического отдела регуляции, нарастание стресс-индекса и индекса централизации, что характеризует напряжение регуляторных систем. Снижение массы тела на 4,5 кг и более приводило к нормализации большинства патологических сдвигов вегетативной регуляции при условии соблюдения оздоровительных рекомендаций на протяжении длительного периода наблюдения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(1): 5-99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, Mazurina NV, Andreeva EN, Bondarenko IZ, et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism*. 2021; 18(1): 5-99. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12714
2. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение – основа метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(2): 142-149. [Verbovoy AF, Verbodaya NI, Dolgikh YuA. Obesity is the basis of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021; 18(2): 142-149. (In Russ.)] doi: 10.14341/omet12707
3. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(2): 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z
4. Belenkaya LV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Sholokhov LF, Danusevich IN, Lazareva LM, et al. Metabol-

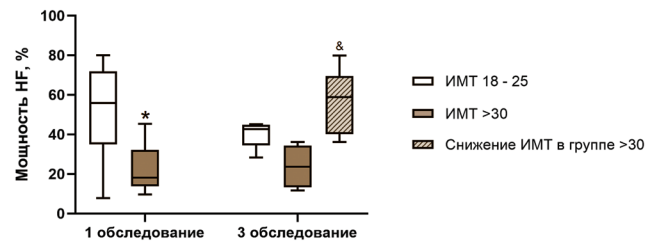


РИС. 4.

Показатели HF, % у мужчин на 1 и 3 этапах обследования. Статистически значимые различия при $p < 0,05$: * – от группы «ИМТ 18–25», & – между группами «ИМТ > 30» и «Снижение ИМТ в группе > 30» на 3 этапе обследования

FIG. 4.

HF, % indices in men at the 1st and 3rd stages of examination. Statistically significant differences at $p < 0,05$: * – from the group "BMI 18–25", & – between the groups "BMI > 30" and "BMI reduction in the group > 30" at the 3rd stage of examination

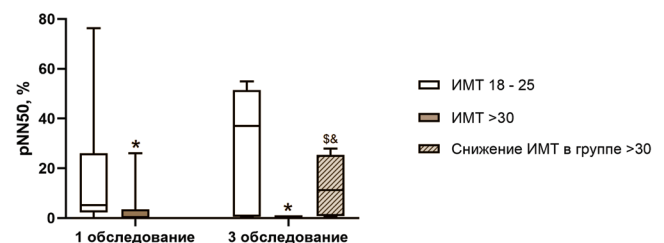


РИС. 5.

Показатели pNN50 у мужчин на 1 и 3 этапах обследования. Статистически значимые различия при $p < 0,05$: * – от группы «ИМТ 18–25», \$ – между 1 и 3 этапом обследования, & – между группами «ИМТ > 30» и «Снижение ИМТ в группе > 30» на 3 этапе обследования

FIG. 5.

pNN50, % indices in men at the 1st and 3rd stages of examination. Statistically significant differences at $p < 0,05$: * – from the group "BMI 18–25", \$ – between the 1st and 3rd stage of examination, & – between the groups "BMI > 30" and "BMI reduction in the group > 30" at the 3rd stage of examination

ic syndrome in reproductive age women of various ethnic groups. Neuroendocrine status and lipid peroxidation system. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024; 177(6): 705-710. doi: 10.1007/s10517-024-06254-1

5. Даренская М.А., Беленькая Л.В., Колесников С.И., Шолохов Л.Ф., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., и др. Метаболический синдром, ассоциированный с гиперандрогенией в репродуктивном возрасте. Гормональный профиль у женщин различных этносов. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(5): 150-158. [Darenskaya MA, Belenkaya LV, Kolesnikov SI, Sholokhov LF, Danusevich IN, Lazareva LM, et al. Metabolic syndrome associated with hyperandrogenism in reproductive age. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(5): 150-158. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.16

6. Беленькая Л.В., Сутурина Л.В., Даренская М.А., Аталян А.В., Лазарева Л.М., Надеяева Я.Г., и др. Возрастные детерминанты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста основных этнических групп Прибайкалья. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023; 8(4):

39-48. [Belenkaya LV, Suturina LV, Darenskaya MA, Atalyan AV, Lazareva LM, Nadelyaeva YaG, et al. Age-related determinants of metabolic syndrome in women of reproductive age of the main ethnic groups of the Baikal region. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023; 8(4): 39-48. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.5

7. Čolak E, Pap D, Nikolić L, Vicković S. The impact of obesity to antioxidant defense parameters. *J Med Biochem*. 2020; 39(3): 346–354. doi: 10.2478/jomb-2019-0051

8. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*. 2001; 24(6): 69–85. [Baevskij RM, Ivanov GG, Chirejkin LV, Gavrilushkin AP, Dvlgalevskij PYa, Kukushkin YuA, et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (methodological recommendations). *Arrhythmology Bulletin*. 2001; 24(6): 69–85 (In Russ.).]

9. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма. Помощь практическому врачу. Харьков: КНУ; 2010: 131. [Yabluchanskij NI, Martynenko AV. Heart rate variability. Help for the practical doctor. Kharkov: KNU; 2010: 131 (In Russ.).]

10. Фролов А.В., Мрочек А.Г., Вайханская Т.Г. Электрическая нестабильность миокарда: механизмы развития, диагностика, клиническое значение. Минск: Бел. наука; 2014: 229. [Frolov AV, Mrochek AG, Vajhanskaya TG. Myocardial electrical instability: mechanisms of development, diagnosis, clinical significance. Minsk: Bel. science; 2014: 229 (In Russ.).]

11. Мохова И.Г., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Оценка вариабельности сердечного ритма во взаимосвязи с нарушениями пищевого поведения у женщин с разными типами ожирения и сахарным диабетом

2 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018; 38(3): 43–48. [Mokhova IG, Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG. Assessment of heart rate variability in interrelationship with eating behavior disorders in women with different type of obesity and type 2 diabetes. *Sibirskij Nauchnyj Medicinskij Zhurnal*. 2018; 38(3): 43–48. (In Russ.). doi: 10.15372/SSMJ20180306

12. Горбань В.В., Меньших В.С., Горбань Е.В. Особенности вегетативной регуляции ритма сердца в зависимости от композитного состава тела у лиц молодого возраста. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021; 2(1): 76–82. [Gorban VV, Menshix VS, Gorban EV. Gorban Features of autonomic regulation of heart rate depending on the composition of the body in young people. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021; 2(1): 76–82. (In Russ.). doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-76-82

13. Аверьянова И.В. Влияние признаков инсулинорезистентности на показатели вариабельности сердечного ритма в группе мужчин зрелого возраста, проживающих в условиях Российского Севера. *Ожирение и метаболизм*. 2023; 20(3): 201–207. [Averyanova IV. The influence of insulin resistance variables on heart rate variability indices in mature men under Russia's north conditions. *Obesity and metabolism*. 2023; 20(3): 201–207. (In Russ.). doi: 10.14341/omet13004

14. Хапалюк А.В., Подобед В.М., Кузьменко А.Т., Слипченко Э.Г. Вариабельность сердечного ритма у больных с метаболическим синдромом. *Проблемы здоровья и экологии*. 2005; (1): 90–95. [Khapaliuk AV, Podobed VM, Kuzmenko AT, Slipchenko EG. Variability of the heart rhythm at patients with the metabolic syndrome. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2005; (1): 90–95. (In Russ.). doi: 10.51523/2708-6011.2005-2-1-17

Сведения об авторах

Митюкова Татьяна Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории физиологии питания и спорта Института физиологии НАН Беларуси, e-mail: mityukovat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-7503-6634>

Басалай Анастасия Александровна – научный сотрудник лаборатории физиологии питания и спорта Института физиологии НАН Беларуси, e-mail: anastasiya.basalay@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1878-9623>

Кохан Светлана Болеславовна – старший научный сотрудник центра аэрокосмической биомедицины и реабилитации Института физиологии НАН Беларуси, e-mail: skohan1@yandex.by

Полулях Ольга Евгеньевна – старший научный сотрудник лаборатории физиологии питания и спорта Института физиологии НАН Беларуси, e-mail: oilipol@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9884-2122>

Костюченко Никита Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории физиологии питания и спорта Института физиологии НАН Беларуси, e-mail: nkostuchenko888@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-9121-6680>

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ “Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека”, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ “Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека”, e-mail: rychkova.nc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Колесников Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ “Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека”, e-mail: sikolesnikov1@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Семенова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ “Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека”, e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ “Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека”, e-mail: kolesnikova20121@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Tatyana A. Mityukova – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Nutrition and Sports Physiology, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: mityukovat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-7503-6634>

Anastasiya A. Basalai – Researcher at the Laboratory of Nutrition and Sports Physiology, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: anastasiya.basalay@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1878-9623>

Svetlana B. Kokhan – Senior Researcher at the Aerospace Biomedicine and Rehabilitation Centre, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: skohan1@yandex.by

Olga Y. Poluliakh – Senior Researcher at the Laboratory of Nutrition and Sports Physiology, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: oilipol@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9884-2122>

Nikita S. Kastsyuchenka – Junior Researcher at the Laboratory of nutrition and sports physiology, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: nkostuchenko888@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-9121-6680>

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rychkova.nc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Sergey I. Kolesnikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: sikolesnikov1@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Natalya V. Semenova – Dr. Sc. (Biol.), Chief Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Academic adviser, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, kolesnikova20121@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

УРОВЕНЬ 8-ГИДРОКСИ-2'-ДЕЗОКСИГУАНОЗИНА И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС В ДИНАМИКЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

**Никитина О.А.,
Семёнова Н.В.,
Новикова Е.А.,
Карачева А.Н.,
Лесная А.С.,
Колесников С.И.,
Марянян А.Ю.,
Протопопова Н.В.,
Колесникова Л.И.**

Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
“Научный центр проблем здоровья
семьи и репродукции человека” (664003,
г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Никитина Ольга Андреевна,
e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Вследствие адаптационных процессов, происходящих в организме женщины во время беременности, антиоксидантный статус может быть подвержен активным изменениям. Дисбаланс между антиоксидантами и прооксидантами может приводить к развитию окислительного стресса.

Цель работы. Оценка антиоксидантного статуса и содержания 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина в динамике физиологической беременности.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 32 здоровых беременных женщин (средний возраст $28,32 \pm 5,21$ лет). В качестве материала для исследования использовали плазму и сыворотку крови, а также гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Комплексную оценку антиоксидантного статуса проводили на основании определения уровня общей антиокислительной активности крови, содержания восстановленного и окисленного глутатионов и их соотношений, глутатион-S-трансферазы, альфа-токоферола, ретинола и активности супероксиддисмутазы. Окислительную модификацию ДНК оценивали по уровню 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина. Показатели исследовали в 4 точках: 6-12, 18-22, 28-32, 38-40 недель беременности.

Результаты. Установлено, что концентрация ретинола, альфа-токоферола, активность супероксиддисмутазы и глутатион-S-трансферазы значимо увеличиваются на сроке 38–40 недель по сравнению с первым триместром беременности на фоне снижения перед родами уровня 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина.

Заключение. Полученные результаты исследования свидетельствуют об активации системы антиоксидантной защиты в динамике физиологической беременности, что приводит к уменьшению окислительной модификации ДНК.

Ключевые слова: беременность, антиоксиданты, антиоксидантная защита, окислительный стресс, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, супероксиддисмутаза, глутатион

Статья поступила: 03.03.2025
Статья принята: 23.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Никитина О.А., Семёнова Н.В., Новикова Е.А., Карачева А.Н., Лесная А.С., Колесников С.И., Марянян А.Ю., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И. Уровень 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина и антиоксидантный статус в динамике физиологической беременности. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 140-149. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.14

8-HYDROXY-2'-DEOXYGUANOSINE LEVEL AND ANTIOXIDANT STATUS IN THE DYNAMICS OF PHYSIOLOGICAL PREGNANCY

**Nikitina O.A.,
Semenova N.V.,
Novikova E.A.,
Karacheva A.N.,
Lesnaya A.S.,
Kolesnikov S.I.,
Marianian A.Yu.,
Protopopova N.V.,
Kolesnikova L.I.**

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

Corresponding author:
Olga A. Nikitina,
e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

RESUME

Background. Due to the adaptive processes occurring in a woman's body during pregnancy, the antioxidant status may be the subject for active changes. An imbalance between antioxidants and prooxidants may lead to the development of oxidative stress.

The aim. To assess of antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine content in the dynamics of physiological pregnancy.

Materials and methods. A prospective study of 32 healthy pregnant women (mean age 28.32 ± 5.21 years) was conducted. Blood plasma and serum, as well as hemolysate prepared from erythrocytes, were used as study material. A comprehensive assessment of the antioxidant status was carried out based on the determination of the level of total antioxidant activity of the blood, the content of reduced and oxidized glutathione and their ratios, glutathione-S-transferase, alpha-tocopherol, retinol and superoxide dismutase activity. Oxidative modification of DNA was assessed by the level of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. The indicators were studied at 4 points: 6-12, 18-22, 28-32, 38-40 weeks of pregnancy.

Results. It was found that the concentration of retinol, alpha-tocopherol, activity of superoxide dismutase and glutathione-S-transferase significantly increased at 38–40 weeks compared to the first trimester of pregnancy, against the background of a decrease in the level of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine before delivery.

Conclusions. The obtained results of the study indicate the activation of the antioxidant defense system in the dynamics of physiological pregnancy, which leads to a decrease in oxidative modification of DNA.

Key words: pregnancy, antioxidants, antioxidant protection, oxidative stress, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, superoxide dismutase, glutathione

Received: 03.03.2025
Accepted: 23.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Nikitina O.A., Semenova N.V., Novikova E.A., Karacheva A.N., Lesnaya A.S., Kolesnikov S.I., Marianian A.Yu., Protopopova N.V., Kolesnikova L.I. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine level and antioxidant status in the dynamics of physiological pregnancy. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 140-149. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.14

ВВЕДЕНИЕ

Важная роль в обеспечении адаптационных процессов во время беременности отводится системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системе антиоксидантной защиты (АОЗ) [1, 2]. Физиологическая генерация активных форм кислорода (АФК) участвует в различных этапах гестации, начиная от созревания ооцитов до имплантации эмбриона [3-5]. Сбой в работе системы АОЗ и гиперпродукция АФК могут приводить к нарушению развития и функционирования плаценты, а в дальнейшем к последующим осложнениям, включая преэклампсию, резорбцию эмбриона, аномалии развития плода, задержку внутриутробного развития и, в крайних случаях, к гибели плода [4, 6-8].

Состояние основных звеньев АОЗ широко изучается у беременных женщин с гиперпролактинемией [9], плацентарной недостаточностью [1], осложнениями беременности [10], дефицитом витамина Д [11], в позднем репродуктивном возрасте [12, 13], при нарушениях сна [14], употреблении алкоголя [15], при COVID-19 [16] и другие.

Изменение баланса между выработкой АФК и работой АОЗ во время беременности может приводить к окислительному стрессу (ОС), но на разных стадиях физиологической беременности всё же необходим баланс между оксидантами и антиоксидантами. Рядом авторов отмечено, что при физиологической беременности происходит увеличение концентрации продуктов липопероксидации, сопровождающееся компенсаторным ростом антиоксидантного потенциала организма женщины [12, 17, 18]. Низкий антиоксидантный статус может приводить к окислительной модификации биосубстратов, в том числе нуклеиновых кислот. Среди многих окислительных повреждений ДНК одним из наиболее изученных соединений является мутагенный 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG), что обусловлено относительной простотой и высокой чувствительностью его измерений [19]. Многими исследователями 8-OHdG рассматривается как важный биомаркер окислительного стресса при различных заболеваниях [20-25].

Результаты проведённых ранее исследований подтверждают возможность того, что высокие уровни антиоксидантов в сыворотке крови матери могут играть защитную роль в предотвращении неблагоприятных исходов беременности. Главную роль в активности антиокислительной системы играют природные антиоксиданты, которые снижают уровень свободных радикалов или подавляют их действие. На первой линии защиты от активных форм кислорода стоят такие низкомолекулярные соединения, как глутатион (GSH), альфа-токоферол, ретинол [26]. Именно глутатиону и глутатионзависимым ферментам отводится ведущая роль в защите организма беременной женщины от свободнорадикального окисления [14, 17, 27]. Так глутатион-S-трансферазы (GST) активно участвуют в защите клеток от цитотоксического эффекта АФК, в том числе и в фетоплацентарной системе [28]. Ретинол и альфа-токоферол также

являются эффективными антиоксидантами, которые поддерживают структурно-функциональную целостность биомембран [26]. В исследовании Liu J. (2020) было показано, что на фоне стабильного уровня ретинола в сыворотке крови, содержание альфа-токоферола непрерывно увеличивалось на протяжении всей неосложненной беременности [29].

При оценке антиоксидантного статуса у беременных женщин, во время беременности, осложненной гипертензией, установлено снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) во втором и третьем триместрах по сравнению с первым, что может быть связано с нарушением активности АОЗ [30]. В то же время при изучении компонентов системы АОЗ при физиологической беременности группой исследователей зарегистрировано достоверное увеличение активности СОД и концентрации GSH на протяжении всего периода гестации. Авторы отмечают, что такие изменения являются косвенным свидетельством развития свободно-радикальных процессов и отражением ведущей роли системы АОЗ в защите организма женщины от ОС [17]. При этом изучение АОЗ с оценкой параметров окислительной модификации ДНК в динамике физиологической беременности ранее не проводились.

В нашем исследовании было принято решение о разделении беременных женщин на группы по срокам беременности. Это связано с тем, что формирование риска ключевых акушерских осложнений – таких как плацентарная недостаточность, гестационный сахарный диабет и преэклампсия – начинается уже в первом триместре беременности, в период до 12 недель. Ранние нарушения трофобластической инвазии, дисфункция эндотелия и метаболическая дисрегуляция способствуют развитию патологических состояний задолго до их клинической манифестации. На сроках 18–22 недель возможно выявление признаков истмико-цервикальной недостаточности, а также первых маркеров сосудистых и метаболических изменений, которые при наличии предрасполагающих факторов могут привести к развитию преэклампсии и гестационного сахарного диабета в более поздние сроки. В интервале 28–32 недель повышается вероятность клинического проявления преэклампсии, сопровождающейся признаками системной эндотелиальной дисфункции, а также возможного прогрессирования хронической плацентарной недостаточности. Начиная с 38 недели в организме беременной происходит интенсивная подготовка к родам: количество прогестерона уменьшается, а эстрогенов возрастает [18].

Для понимания механизмов многочисленных изменений, происходящих на биохимическом уровне в процессе гестации, представляет особенный интерес исследование различных компонентов АОЗ и степени окислительной модификации ДНК в динамике физиологической беременности.

В связи с этим, **целью настоящего исследования** явилась оценка антиоксидантного статуса и содержания 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина в динамике физиологической беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе ОГАУЗ «ИГКБ» № 8 (г. Иркутск) проанализировано течение беременности 163 женщин в возрасте от 18 до 41 года. На основании критериев исключения и включения в проспективное исследование были включены 32 здоровые беременные женщины (средний возраст $28,32 \pm 5,21$ лет), у которых был забран биологический материал во всех 4 точках, в зависимости от срока гестации: 6–12, 18–22, 28–32, 38–40 недель.

Критериями исключения из исследования были: ВИЧ; гепатит; сахарный диабет, в т. ч. гестационный; обострение хронических заболеваний; острая респираторная вирусная инфекция; COVID-19; угроза прерывания беременности (вагинальные кровотечения); преэклампсия; программа экстракорпорального оплодотворения. **Критериями включения** в исследование были: постановка на учет по беременности в 1-м триместре; наличие всех 4 точек; одноплодная беременность, наступившая естественным путем. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2013 г.) и одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Выписка из заседания № 2 от 04.03.2021 г.). Письменное информированное согласие было получено от всех участников.

В качестве материала для исследования использовали плазму и сыворотку крови, а также гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Забор крови проводили утром натощак из локтевой вены, в соответствии с общепринятыми требованиями.

Определение концентрации альфа-токоферола и ретинола проводили в плазме крови по методике Черняускене (1984) [31]. В качестве внешнего стандарта использовались: DL-альфа-токоферол фирмы «Serva» (Германия) и ретинол (all-trans-retinol) фирмы «Sigma» (США). Измерения проводили на флюорате 02 АБФФ-Т (Россия): для альфа-токоферола при $\lambda_{ex} = 294$ нм и $\lambda_{em} = 330$ нм; для ретинола при $\lambda_{ex} = 335$ нм и $\lambda_{em} = 460$ нм. Содержание витаминов выражали в мкмоль/л.

Определение концентрации восстановленного (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG) в гемолизате проводили флуорометрическим методом по методике Hissin H. (1976) [32], с использованием реагентов – ортофталевый альдегид фирмы «MP Biomedicals» (Франция), N-этилмалеимид фирмы «Sigma» (США). Измерения проводили на флюорате 02 АБФФ-Т (Россия) при $\lambda_{ex} = 350$ нм и $\lambda_{em} = 420$ нм. Концентрацию GSH и GSSG выражали в мкмоль/л. Концентрацию глутатион-S-трансферазы (GSTP1) определяли иммуноферментным методом анализа с использованием набора «BLUE GENE» (США) на спектрометре «ELx808IU» (США). Концентрацию фермента выражали в нг/мл.

Определение активности СОД в гемолизате проводили по методике Misra H. (1972) [33]. За условную единицу активности фермента принимали такое количество СОД, которое требовалось для ингибирования

скорости аутоокисления адреналина на 50 %. Измерения проводили на биохимическом анализаторе BTS-350 (Испания) при $\lambda = 320$ нм. Активность СОД выражали в усл.ед.

Для определения общей антиокислительной активности (АОА) сыворотки крови использовали модельную систему, позволяющую оценить способность сыворотки крови тормозить накопление активных продуктов тиобарбитуровой кислоты. Измерения проводили на спектрофотометре СФ-2000 (Россия). Уровень АОА выражали в усл.ед. [34].

Концентрацию показателя деструкции ДНК – 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина измеряли методом конкурентного иммуноферментного анализа в сыворотке крови с помощью коммерческого набора «Assay Designs DNA Damage ELISA Kit» (США) на приборе «ELx808IU» (США). Концентрацию 8-OHdG выражали в нг/мл.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc, США). Нормальность распределения непрерывных переменных проверялась тестом Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и тестом Шапиро – Уилка. Данные по возрасту представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), для лабораторных показателей — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Внутригрупповые различия оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия статистических показателей считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования системы АОЗ и концентрации показателя деструкции ДНК в динамике физиологической беременности представлены в Таблице 1.

Уровень АОА в плазме крови сохраняется стабильным на протяжении всего периода беременности и не имеет статистически значимых изменений. При оценке содержания жирорастворимых антиоксидантов в сыворотке крови установлено, что концентрация ретинола увеличивается на сроке 28–32 недели по сравнению с первым ($p = 0,003$) и вторым триместром ($p = 0,024$). В этой связи отмечается достоверное увеличение содержания ретинола на последнем сроке гестации по сравнению с начальным периодом ($p = 0,009$). Такая же динамика характерна и для концентрации альфа-токоферола, которая возрастает к концу беременности по сравнению с периодом 6–12 недель ($p < 0,001$). Кроме того, отмечается увеличение содержания альфа-токоферола на 28–32 неделе по сравнению с первым ($p = 0,05$) и вторым триместром ($p = 0,012$). Наиболее изученной функцией альфа-токоферола является защита липидов от перекисного окисления, тогда как ретинол участвует в стабилизации проницаемости клеточных мембран, что предотвращает развитие окисления. При избыточной концентрации ретинол может проявлять прооксидантное действие и именно альфа-токоферол подавляет эти эффекты [35].

ТАБЛИЦА 1

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ АОЗ И УРОВЕНЬ 8-OHdG В ДИНАМИКЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (ME(Q1; Q3))

TABLE 1

INDICATORS OF THE AOP SYSTEM AND THE LEVEL OF 8-OHdG IN THE DYNAMICS OF PHYSIOLOGICAL PREGNANCY (ME(Q1; Q3))

Показатели	6–12 недель	18–22 недели	28–32 недели	38–40 недель
АОА, усл.ед.	15,46 (10,30; 26,11)	15,96 (11,33; 24,29)	17,37 (11,7; 21,44)	12,80 (9,39; 22,85)
Ретинол, мкмоль/л	0,57 (0,36; 1,00)	0,87 (0,44; 1,08)	1,09 (0,85; 1,24)*^	1,09 (0,94; 1,21)*
Альфа-токоферол, мкмоль/л	4,76 (3,89; 6,83)	5,06 (3,73; 7,51)	6,81 (5,3; 8,12)*^	7,31 (5,64; 10,45)*
СОД, усл.ед.	1,64 (1,53; 1,72)	1,66 (1,59; 1,71)	1,66 (1,59; 1,79)	1,71 (1,59; 1,81)*
GSH, мкмоль/л	2,41 (2,24; 2,54)	2,29 (1,92; 2,55)*	2,54 (2,23; 2,67)^	2,32 (2,17; 2,50)&
GSSG, мкмоль/л	1,91 (1,78; 2,21)	1,93 (1,69; 2,1)	2,10 (1,94; 2,34)^	2,10 (1,74; 2,42)
GSH/GSSG	1,27 (1,02; 1,38)	1,2 (1,04; 1,35)	1,25 (0,99; 1,31)	1,12 (0,92; 1,36)
GSTP1, нг/мл	11,20 (7,99; 11,48)	11,11 (8,49; 11,29)	11,28 (8,63; 11,47)	11,34 (8,78; 11,55)*
8-OHdG, нг/мл	6,10 (5,83; 7,05)	5,73 (4,47; 6,61)	5,87 (3,78; 6,87)	5,27 (4,05; 6,34)*.&

Примечания. * – значимость различий по сравнению с периодом 6–12 недель; ^ – по сравнению с периодом 18–22 недели; & – по сравнению с периодом 28–32 недели ($p < 0,05$). Уровни АОА, ретинола, альфа-токоферола, GSTP1, 8-OHdG определяли в сыворотке / плазме крови; активность СОД, уровни GSH, GSSG определяли в гемолизате, приготовленном из эритроцитов.

Действуя совместно, эти витамины активно участвуют в регуляции процессов пероксидации липидов. Увеличение их концентрации к концу беременности может характеризовать активацию системы АОЗ в организме женщин. Более низкое содержание витаминов А и Е в первой половине беременности может быть связано с их участием в защите от действия свободных радикалов, что обусловлено нормальным течением процессов перекисного окисления липидов при физиологической беременности. Благодаря наличию сопряженных двойных связей в молекуле, ретинол способен взаимодействовать с различными видами свободных радикалов, а также усиливать антиоксидантное действие альфа-токоферола. Показано активное участие ретинола и альфа-токоферола в формировании плода. Физиологические изменения во время беременности могут влиять на потребность в витаминах, необходимых для поддержания здоровья матери и развития плода [36, 37].

Об активации системы АОЗ перед родами свидетельствовало повышение активности СОД в гемолизате по сравнению с первым триместром беременности ($p = 0,009$). СОД играет одну из ключевых ролей на первой линии антиоксидантной защиты организма, благодаря способности регулировать уровень супероксида, который является одним из основных прооксидантов в клетке.

При сравнении исследуемых показателей тиолди-сульфидной системы в динамике беременности установлено значимое увеличение содержания GSH в гемолизате на 28–32 неделе по сравнению с 18–22 неделями ($p = 0,018$). При этом уровень GSSG в гемолизате также был выше на сроке 28–32 недель ($p = 0,007$), что указывало на активацию системы глутатиона в данный период беременности. На 18–22 неделе по сравнению с периодом 6–12 недель ($p = 0,018$) и на 38–40 неделе по сравнению с периодом 28–32 недели ($p = 0,019$) отмечается снижение уровня GSH, при неизменном уровне GSSG на данных сроках беременности. Возможно, снижение концентрации GSH и отсутствие изменений в уровне GSSG у беременных женщин является следствием активного включения глутатиона в антиокислительные процессы. Кроме того, уменьшение содержания GSH также могло быть связано с изменением концентрации GSTP1, которая к концу срока беременности увеличивалась по сравнению с первым триместром ($p = 0,013$). Следовательно, активация процессов липопероксидации перед родами характеризуется усилением деятельности всех компонентов АОЗ. В частности, повышение уровня GSTP1 демонстрирует усиление работы глутатион-зависимого звена антиоксидантной защиты против токсического действия продуктов перекисного

окисления липидов на биомембраны клеток. Группой исследователей отмечено, что активность GSTP1 в тканях плаценты на протяжении всей физиологической беременности изменяется, увеличиваясь к родам [38]. Таким образом, демонстрируется активное включение фермента в работу АОЗ. Кроме того, снижение содержания GSH может быть связано и с замедлением его восстановления из окисленной формы, что может являться результатом низкой активности глутатионредуктазы, которая катализирует восстановление связанного глутатиона.

Соотношение GSH / GSSG является основой клеточного окислительно-восстановительного баланса и отображает уровень окислительного стресса в целом, что может влиять на исходы беременности [39]. Отмечено, что перед родами происходит интенсификация ОС [18]. Увеличение продукции АФК происходит из-за усиленного метаболизма, высокого потребления кислорода и утилизации жирных кислот. На протяжении третьего триместра беременности повышается резистентность к инсулину, усиливается катаболизм жиров и высвобождение свободных жирных кислот, что приводит к интенсивной выработке перекиси водорода [3]. Однако избыточный ОС может приводить к глубоким изменениям в метаболизме белков, липидов и нуклеиновых кислот, которые могут стать причиной многих заболеваний, а также патологических состояний, возникающих во время беременности. Отсутствие изменений соотношения GSH / GSSG на протяжении всего срока беременности характеризует эффективность антиоксидантной защиты, что также подтверждается снижением концентрации 8-OHdG в период 38–40 недель по сравнению с 6–12 неделями ($p = 0,002$) и с 28–32 неделями ($p = 0,017$). Определение уровня 8-OHdG, который является биомаркером окислительного повреждения ДНК, позволяет оценивать степень выраженности ОС. Поскольку в нашем исследовании уровень 8-OHdG в сыворотке крови значимо снижается к концу срока беременности, можно предположить, что происходит более интенсивное окисление других биосубстратов, например, липидов, а не ДНК. Значительный уровень 8-OHdG может указывать на патологические процессы во время беременности, такие как гестационный сахарный диабет и, возможно, такие, как сахарный диабет 2 типа [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что АОЗ беременных женщин при физиологической беременности, для того чтобы приспособиться к потребностям растущего плода, действует как ключевая антиоксидательная система, регулируя гомеостаз, как на ранних, так и поздних сроках беременности. Полученные результаты исследования свидетельствуют об активации системы АОЗ в динамике физиологической беременности, что приводит к уменьшению окислительной модификации ДНК.

Важное прогностическое значение может иметь исследование различных звеньев антиоксидательной системы в динамике беременности для того, чтобы способствовать развитию использования антиоксидантов и мембраностабилизирующих препаратов с целью профилактики неблагоприятных последствий для матери и плода.

Финансирование

Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Флоренсов В.В., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидательной защиты у беременных с неосложненным течением беременности и плацентарной недостаточностью. Журнал акушерства и женских болезней. 2005; 54(2): 44-49. [Florensov VV, Protopopova NV, Kolesnikova LI. Lipidperoxidation and antioxidizing system at the pregnant women at uncomplicated pregnancy and placental insufficiency. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2005; 54(2): 44-49. (In Russ.)].
2. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Теплый Д.Д. Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков. Астраханский медицинский журнал. 2023; 18(1): 27-38. [Tishkova OG, Dikareva LV, Teply DD. The role of free-radical oxidation processes in the pathogenesis of early miscarriage. *Astrakhan Medical Journal*. 2023; 18(1): 27-38. (In Russ.)]. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-27-38
3. Hussain T, Murtaza G, Metwally E, Kalhor DH, Kalhor MS, Rahu BA, et al. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy. *Mediators Inflamm*. 2021; 1: 9962860. doi: 10.1155/2021/9962860
4. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В., Шолохов Л.Ф. Оценка антиоксидантного статуса у женщин с эндокринным бесплодием. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; 59(4): 57-60. [Kolesnikova LI, Semenova NV, Labigina AV, Suturina LV, Sholokhov LF. Estimation of the antioxidant status at women with endocrine sterility. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2010; 59(4): 57-60. (In Russ.)].
5. Машкина Е.В., Коваленко К.А., Миктадова А.В., Шкурят М.А. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов антиоксидантов с репродуктивными потерями. Генетика. 2020; 56(3): 338–346. [Mashkina EV, Kovalenko KA, Miktadova AV, Shkurat MA. Association of gene polymorphisms of antioxidants with reproduc-

tive losses. *Genetics*. 2020; 56(3): 338–346. (In Russ.). doi: 10.31857/S001667582003011X

6. Juan-Reyes SS, Gómez-Oliván LM, Islas-Flores H, Dublán-García O. Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia. *Arch Biochem Biophys*. 2020; 681: 108255. doi: 10.1016/j.abb.2020.108255

7. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Ильин В.П. *Метаболизм и гемодинамика у беременных с артериальной гипертензией*. Новосибирск; 2000. [Protopopova NV, Kolesnikova LI, Ilyin VP. *Metabolism and hemodynamics in pregnant women with arterial hypertension*. Novosibirsk; 2000. (In Russ.).]

8. Grzeszczak K, Łanocha-Arendarczyk N, Malinowski W, Ziętek P, Kosik-Bogacka D. Oxidative Stress in Pregnancy. *Bio-molecules*. 2023; 13(12): 1768. doi: 10.3390/biom13121768

9. Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А. Эволюция планирования беременности при гиперпролактинемии. *Ожирение и метаболизм*. 2024; 21(2): 188–194. [Dzeranova LK, Vorotnikova SYu, Pigarova EA. Evolution of pregnancy planning in hyperprolactinemia. *Obesity and metabolism*. 2024; 21(2): 188–194. (In Russ.).] doi: 10.14341/omet13144

10. Колесникова Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности. *Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук*. Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. Иркутск; 1993. [Kolesnikova LI The role of lipid peroxidation processes in the pathogenesis of pregnancy complications. *Abstract of a dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences*. Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Irkutsk; 1993. (In Russ.).]

11. Савченко Т.Н., Озолина Л.А., Дергачева И.А., Половинкина Е.Н., Сафониная М.С. Цитокиновый статус и обеспеченность витамином D женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2020; 7(3): 153–157. [Savchenko TN, Ozolina LA, Dergacheva IA, Polovinkina EN, Safonina MS. Cytokine status and availability of vitamin D in women with miscarriage of infectious genesis. *Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2020; 7(3): 153–157. (In Russ.).] doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-3-153-157

12. Григорьева Н.А., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. О роли активации процессов липопероксидации в динамике физиологического течения беременности у первородящих различных возрастных групп. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2-1: 70–77. [Grigorieva NA, Chesnokova NP, Ponukalina EV, Rogozhina IE, Glukhova TN. On the role of activation of lipid peroxidation in the dynamics of physiological pregnancy in nulliparous of different age groups. *Modern problems of science and education*. 2015; 2-1: 70–77. (In Russ.).]

13. Пестряева Л.А., Мальгина Г.Б., Смирнова Е.Е., Третьякова Т.Б., Данькова И.В., Борисова С.В. Антиоксидантный статус крови у женщин старшего репродуктивного возраста при индуцированной беременности. *Проблемы репродукции*. 2020; 26(1): 13–17. [Pestriaeva LA, Mal'gina GB, Smirnova EE, Tret'iakova TB, Danko-

va IV, Borisova SV. Antioxidant status of blood of women of late reproductive age with induced pregnancy. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020; 26(1): 1317. (In Russian). doi: 10.17116/repro20202601113

14. Семенова Н.В., Мадаева И.М., Гаврилова Н.А., Жамбалова Т.В., Жамбалова Р.М., Лесная А.С. и др. Активность глутатионового звена антиоксидантной системы у беременных в зависимости от качества сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023; 123(10): 101–105. [Semenova NV, Madaeva IM, Gavrilova NA, Zhambalova TV, Zhambalova RM, Lesnaya AS, et al. Activity of the glutathione link of the antioxidant system in pregnant women depending on the quality of sleep. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2023; 123(10): 101–105. (In Russ.).]

15. Никитина О.А., Семёнова Н.В., Карачева А.Н., Новикова Е.А., Марьян А.Ю., Колесников С.И. и др. Содержание ретинола и альфа-токоферола у женщин с разным уровнем фосфатидилэтанола в первом триместре беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2025; 74(2). [Nikitina OA, Semenova NV, Karacheva AN, Novikova EA, Marianian AYU, Kolesnikov SI, et al. Retinol and alpha-tocopherol content in women with different phosphatidylethanol levels in the first trimester of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2025; 74(2). (In Russ.).] doi: 10.17816/JOWD643486

16. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А. Характеристика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у рожениц при Covid-19. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024; 91: 84–89. [Ishutina NA, Andrievskaya IA, Krivoshchekova NA. Characterization of lipid peroxidation processes and the antioxidant defense system in women in labor with Covid-19. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2024; 91: 84–89. (In Russ.).] doi: 10.36604/1998-5029-2024-91-84-89

17. Петриченко Н.В., Баркова Э.Н. Динамика микроэлементов и активности ферментов-антиоксидантов эритроцитов при физиологической беременности. *Медицинская наука и образование Урала*. 2013; 14(2) (74): 78–80. [Petrichenko NV, Barkova EN. Change trace elements and antioxidation enzyme activity of red blood cells in normal gestation. *Medical Science and Education of the Urals*. 2013; 14(2) (74): 78–80. (In Russ.).]

18. Семёнова Н.В., Никитина О.А., Новикова Е.А., Карачева А.Н., Марьян А.Ю., Колесников С.И. и др. Показатели эндогенной интоксикации в динамике неосложненной беременности. Молекулы средней массы и продукты липопероксидации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2024; 178(11): 2–6. [Semenova NV, Nikitina OA, Novikova EA, Karacheva AN, Marianian AYU, Kolesnikov SI, et al. Indicators of endogenous intoxication in the dynamics of uncomplicated pregnancy. Medium-weight molecules and lipoperoxidation products. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024; 178(11): 2–6. (In Russian).] doi: 10.47056/0365-9615-2024-178-11-605-609

19. Gorini F, Scala G, Cooke MS, Majello B, Amente S. Towards a comprehensive view of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine: Highlighting the intertwined roles of DNA

damage and epigenetics in genomic instability. *DNA Repair (Amst)*. 2021; 97: 103027. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.103027

20. Глазкова О.Л., Шмелева С.В. Показатели обмена углеводов, липидов и оксидативного стресса у пациенток с нарушением менструального цикла и ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2021; 1: 104-109. [Glazkova OL, Shmeleva SV. Carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with menstrual irregularities and obesity. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 1: 104-109. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2021.1.104-109

21. Киселева Е.А., Махмудходжаев А.Ш., Михеенко Г.А. Окислительный стресс у пациенток с краурозом вульвы. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2022; 3(90): 78-82. [Kiseleva EA, Makhmutkhodjaev ASH, Mikheenko GA. Oxidative stress in patients with vulvar kraurosis. *Mother and Child in Kuzbass*. 2022; 3(90): 78-82. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2686-7338-2022-3-78-82

22. Виткина Т.И., Кондратьева Е.В. Выделение биомаркеров хронической обструктивной болезни легких с применением ROC-анализа. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022; 85: 32-36. [Vitkina TI, Kondratieva EV. Detection of chronic obstructive pulmonary disease biomarkers using ROC-analysis. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2022; 85: 32-36. (In Russ.)]. doi: 10.36604/1998-5029-2022-85-32-36

23. Жук Т.В., Яворская С.Д., Востриков В.В. Особенности нутриентного и метаболического статуса пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и ожирением. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2022; 3(90): 126-130. [Zhuk TV, Yavorskaya SD, Vostrikov VV. Characteristics of the nutritional and metabolic status in patients with tubo-peritoneal factor of infertility and obesity. *Mother and Child in Kuzbass*. 2022; 3(90): 126-130. (In Russ.)].

24. Салмин В.В., Перевертов Т.А., Мурадян Г.А., Гудкова Е.С., Эпова А.С., Кутяков В.А. и др. Молекулярные эффекты плазменной кислоты на ткани капсулы эндометриомы яичника. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022; (4): 73-82. [Salmin VV, Perevertov TA, Muradyan GA, Gudkova YeS, Epova AS, Kutyakov VA, et al. Molecular effects of plasma acid on the ovarian endometrioma capsule tissue. *Siberian Medical Review*. 2022; (4): 73-82. (In Russ.)]. doi: 10.20333/25000136-2022-4-73-82

25. Semenova NV, Madaeva IM, Brichagina AS, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as an oxidative stress marker in insomnia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 171(3): 384-387. doi: 10.1007/s10517-021-05233-0

26. Никитина О.А., Даренская М.А., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(3): 1-17. [Nikitina OA, Darenskaya MA, Semenova NV, Kolesnikova LI. Antioxidant defense system: regulation of metabolic processes, genetic determinants, methods of determination. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022; 42(3): 4-17. (In Russ.)]. doi: 10.18699/SSMJ20220301

27. Супрун С.В., Кудряшова О.С., Евсеева Г.П. Эколого-этнические своеобразие окислительного метаболизма

(свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты) вне и во время беременности у женщин Приамурья. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023; 90: 66-73. [Suprun SV, Kudryashova OS, Evseeva GP. Ecological and ethnic peculiarities of oxidative metabolism (free radical oxidation and antioxidant protection) outside and during pregnancy in women of the Amur region. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2023; (90): 66-73. (In Russ.)]. doi: 10.36604/1998-5029-2023-90-66-73

28. Полтанова А.А., Агаркова Л.А., Бухарина И.Ю. Функциональные различия генетически детерминированных вариантов системы детоксикации ксенобиотиков в формировании осложнений гестационного процесса. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 6: 671. [Poltanova AA, Agarkova LA, Bukharina IYu. Functional differences of genetically determined variants of the xenobiotic detoxification system in the formation of complications of the gestational process. *Modern problems of science and education*. 2013; 6: 671. (In Russ.)].

29. Liu J, Zhan S, Jia Y, Li Y, Liu Y, Dong Y, et al. Retinol and α -tocopherol in pregnancy: Establishment of reference intervals and associations with CBC. *Matern Child Nutr*. 2020; 16(3): e12975. doi: 10.1111/mcn.12975

30. Ivanišević J, Ardalić D, Banjac G, Janać J, Cabunac P, Vekić J, et al. Antioxidant status in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2022; 41(1): 31-38. doi: 10.1080/10641955.2021.2013875

31. Черняускене Р.Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови. *Лаб. дело*. 1984; 6: 362-365. [Chernyauskene RCh. Simultaneous determination of concentrations of vitamins E and A in blood serum. *Lab. delo*. 1984; 6: 362-365. (In Russ.)].

32. Hissin HY. Fluometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal. Biochem*. 1976; 74(1): 214-226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2

33. Misra HP. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem*. 1972; 247: 3170-3175.

34. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. Оценка АОА плазмы крови с применением желточных липопротеидов. *Лаб. дело*. 1988; 5: 59-60. [Klebanov GI, Babenkova IV, Teselkin YuO. Evaluation of AOA of blood plasma using yolk lipoproteins. *Lab. delo*. 1988; 5: 59-60. (In Russ.)].

35. Корнакова Н.В., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В., Петрова В.А., Лазарева Л.М., Даренская М.А. и др. Характеристика процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты у женщин с бесплодием на фоне гиперпролактинемии. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2007; 1(53): 78-80. [Kornakova NV, Kolesnikova LI, Labigina AV, Petrova VA, Lazareva LM, Darenskaya MA, et al. Characteristics of the processes of lipid peroxidation -antioxidant protection in women with sterility against the background of hyperprolactinemia. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2007; 1(53): 78-80. (In Russ.)].

36. Лабыгина А.В., Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Курашова Н.А., Долгих М.И.

и др. Содержание ретинола и репродуктивные нарушения у жителей Восточной Сибири (обзор литературы). *Экология человека*. 2018; 4: 51-58. [Labygina AV, Kolesnikova LI, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Kurashova NA, Dolgih MI, et al. Retinol content and reproductive disorders in residents of Eastern Siberia (literature review). *Human ecology*. 2018; 4: 51-58. (In Russ.)].

37. Орлова С.В., Никитина Е.А., Водолазкая А.Н., Балашова Н.В., Прокопенко Е.В. Витамин А при беременности и кормлении грудью: актуальный взгляд на проблему. *Медицинский алфавит*. 2022; (16): 109-114. [Orlova SV, Nikitina EA, Vodolazkaya AN, Balashova NV, Prokopenko EV. Vitamin A in pregnancy and breast feeding: a current view on the problem. *Medical alphabet*. 2022; (16): 109-114. (In Russ.)]. doi: 10.336678/2078-5631-2022-16-109-114

38. Иващенко Т.Э., Парцалис Г.К., Прокопенко В.М., Павлова Н.Г., Арутюнян А.В., Баранов В.С. Генотипический и биохимический анализ плацент у женщин с самопроизвольным досрочным прерыванием беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006; LV(2): 58-63. [Ivaschenko TE, Partsalis GK, Prokopenko VM, Pavlova NG,

Arutyunyan AV, Baranov VS. Genotypic and biochemical analysis of placentas in women with pregnancy miscarriage. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2006; LV(2): 58-63].

39. Прорубщикова М.Ю., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В. Показатели перекисидации липидов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости пациенток с бесплодием и различными исходами экстракорпорального оплодотворения. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; 3-1(85): 75-78. [Prorubshchikova MYu, Kolesnikova LI, Suturina LV. Lipid peroxidation parameters in blood serum and follicle liquid of infertile patients with different IVF results. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012; 3-1(85): 75-78. (In Russ.)].

40. Urbaniak SK, Boguszevska K, Szewczuk M, Kaźmierczak-Barańska J, Karwowski BT. 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a Potential Biomarker for Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Development. *Molecules*. 2020; 25(1): 202. doi: 10.3390/molecules25010202

Сведения об авторах

Никитина Ольга Андреевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: olga_tolpygina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1926-9694>

Семёнова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Новикова Елизавета Анатольевна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: yelizaveta_novikova_2001@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1207-3309>

Карачева Анастасия Николаевна – аспирант и лаборант-исследователь лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: kalkova_nastya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7626-020X>

Лесная Анастасия Сергеевна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: tasi121212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1055-4608>

Марьянн Анаит Юрьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9544-2172>

Колесников Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Протопопова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8190-6143>

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

Information about the authors

Olga A. Nikitina – Cand. Sc. (Biol.), research officer at the laboratory of pathophysiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: olga_tolpygina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1926-9694>

Natalya V. Semanova – Dr. Sc. (Biol.), Chief Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Elizaveta A. Novikova – Junior Researcher at the laboratory of pathophysiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: yelizaveta_novikova_2001@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1207-3309>

Anastasya N. Karacheva – Cand. Sc. (Biol.), Laboratory assistant-researcher of the laboratory of socially significant problems of reproductive science, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: kalkova_nastya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7626-020X>

Anastasya S. Lesnaya – Cand. Sc. (Biol.), Junior Researcher of the laboratory of pathophysiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: tasi121212@mail.ru

Anait Yu. Maranian – Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher at the laboratory of pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; iphr@sbamsr.irk.ru <https://orcid.org/0000-0002-9544-2172>

Sergey I. Kolesnikov – Dr. Sc. (Med.), professor, Member of the RAS, Chief Research Officer of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Natalya V. Protopopova – Dr. Sc. (Med.), Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Lubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, scientific advisor of the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

ОСНОВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА У ГОРОДСКИХ И СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ СУБЪЕКТА АРКТИЧЕСКОГО МАКРОРЕГИОНА

**Черных Е.М.¹,
Хасанова Н.М.¹,
Карякин А.А.¹,
Карякина О.Е.²,
Попов В.В.¹**

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Стремление к достижению максимального результата при реализации программ по предупреждению острых цереброваскулярных заболеваний требует изучения факторов, определяющих различия в проводимых профилактических мероприятиях.

Цель исследования. Изучить отличия в структуре типов инсульта и распространенности сопутствующих заболеваний у городских и сельских пациентов с инсультом, проживающих в Архангельской области с учетом стратификации по полу и возрасту.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 5227 пациентов региональных сосудистых центров городской (РЦ 1 ГКБ) (3588) и областной (РЦ АОКБ) больницы (1639) в остром периоде инсульта, выписанных с января 2017 по декабрь 2020 г. Анализировали половозрастные характеристики, тип инсульта, структуру сопутствующих заболеваний, принадлежность к территории проживания.

Результаты. Старшие возрастные группы более многочисленны среди городских пациентов ($p < 0,001$), с преобладанием женщин старше 80 лет ($p < 0,001$). В группе 50–69 лет у городских пациентов больше доля инсультов неуточненной этиологии ($p < 0,001$), у областных – некардиоэмболических (атеротромботических, лакунарных) ($p < 0,001$). Среди пациентов РЦ 1 ГКБ больше лиц с наличием 5, 6 и 7 заболеваний ($p < 0,001$; $p < 0,001$ и $p = 0,002$). В группе старше 80 лет артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), сахарный диабет (СД) ($p < 0,001$) чаще встречались у городских пациенток. В группе 50–69 лет АГ, ЦА, ХСН ($p < 0,001$), ИБС ($p = 0,001$) чаще регистрировались у пациенток областной больницы. Среди мужчин старше 70 лет АГ, СД, ФП, ПИКС ($p < 0,001$), ЦА ($p = 0,003$), онкозаболевания ($p = 0,007$) чаще диагностировались у пациентов РЦ 1 ГКБ. В группе 50–69 лет АГ, ИБС, ХСН ($p < 0,001$) преобладали у областных пациентов-мужчин.

Заключение. Понимание различий в структуре типов инсульта и распространенности сопутствующих заболеваний у городских и сельских пациентов с инсультом разных половозрастных групп, являются основанием для смещения акцентов при разработке профилактических мероприятий в исследуемом регионе.

Ключевые слова: профилактика инсульта, городские и сельские пациенты с инсультом, сопутствующие инсульту заболевания, Арктический макрорегион

Статья поступила: 31.10.2024
Статья принята: 11.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Черных Е.М., Хасанова Н.М., Карякин А.А., Карякина О.Е., Попов В.В. Основы персонализированного подхода к профилактике инсульта у городских и сельских жителей субъекта Арктического макрорегиона. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 150-163. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.15

BASICS OF A PERSONALIZED APPROACH TO STROKE PREVENTION IN URBAN AND RURAL RESIDENTS OF THE ARCTIC MACRO-REGION

**Chernykh E.M.¹,
Khasanova N.M.¹,
Karyakin A.A.¹,
Karyakina O.E.²,
Popov V.V.¹**

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

¹ M.V. Lomonosov Northern (Arctic)
Federal University (emb. Northern
Dvina, 17, Arkhangelsk 163002, Russian
Federation)

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

RESUME

Background. To achieve maximum results when preventing stroke requires studying the factors determining the difference in the preventive measures.

The aim. To study differences in the gender-age characteristics, stroke type structure and the prevalence of concomitant diseases in urban and rural patients with stroke living in the Arkhangelsk region.

Materials and methods. The results of a retrospective study among 5227 patients with acute stroke discharged from City (3588) and Regional (1639) Hospitals are presented (January 2017 – December 2020). Gender-age, stroke types, presence and number of concomitant diseases, place of residence were analyzed.

Results. Older age groups were more numerous in urban ($p < 0.001$), with a predominance of women over 80 ($p < 0.001$). In 50–69 group urban patients had more cryptogenic strokes ($p < 0.001$), regional patients had more atherothrombotic and lacunar strokes ($p < 0.001$). A higher comorbidity burden was found among urban (5, 6, 7 diseases) ($p < 0.001$; $p < 0.001$ and $p = 0.002$). In patients over 80, arterial hypertension (AH), atrial fibrillation (AF), coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF), post-infarction cardiosclerosis (PICS), diabetes mellitus (DM) ($p < 0.001$) was more common in urban female. In 50–69 age women AH, CA, CHF ($p < 0.001$) and CHD ($p = 0.001$) were more often in rural. Among men over 70 AH, DM, AF, PICS ($p < 0.001$), CA ($p = 0.003$) and cancer ($p = 0.007$) were more often in urban. In 50–69 age men AH, CHD and CHF ($p < 0.001$) predominated in rural.

Conclusion. The identified differences determine the basis for a shift in emphasis in the development of preventive measures in the region under study.

Key words: stroke prevention, urban and rural patients, diseases associated with stroke, Arctic macro-region

Received: 31.10.2024
Accepted: 11.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Chernykh E.M., Khasanova N.M., Karyakin A.A., Karyakina O.E., Popov V.V. Basics of a personalized approach to stroke prevention in urban and rural residents of the Arctic macro-region. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 150-163. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.15

ОБОСНОВАНИЕ

Глобальное бремя инсульта по-прежнему является одной из самых значимых проблем современного здравоохранения. В 2021 году в мире было зарегистрировано 93,8 млн. (89,0–99,3) случаев острых инсультов. В связи с тенденцией к увеличению продолжительности жизни и глобальному старению населения к 2030 г. ожидается увеличение распространенности инсульта на 3,4 млн. человек, несмотря на ожидаемое снижение летальности после инсульта [1]. Профилактические меры являются важнейшим компонентом в комплексе мероприятий, направленных на снижение частоты и повторения случаев инсульта.

Согласно современным представлениям, потенциальная эффективность программ первичной профилактики обусловлена:

1. акцентом на общепопуляционных стратегиях (снижение воздействия факторов риска на всю популяцию) с уходом от стратегий стратифицированных рисков [2, 3];
2. медикаментозным лечением, с использованием многокомпонентных лекарственных препаратов — «полипиллов», состоящих из двух низкодозных антигипертензивных и одного гиполипидемического препарата [2];
3. использованием профилактических стратегий по контролю поведенческих факторов риска (курения, повышенного артериального давления (АД) и сахарного диабета (СД) с применением образовательных программ и программ самоконтроля, мобильных медицинских сервисов, способствующих изменению образа жизни и повышению приверженности профилактическим мерам, особенно в условиях ограничения ресурсов) [4].

Стратегия вторичной профилактики, помимо вышеописанных мероприятий, предполагает меры психологической поддержки пациента и его родственников, включающие обратную связь, мотивационные беседы, варианты когнитивно-поведенческой терапии [5].

Выявление отличий в структуре факторов риска у разных половозрастных групп предполагает повышение эффективности программ профилактики за счёт персонализации модифицируемых факторов с возможностью их своевременной коррекции, и извлечением максимальной пользы от принятых индивидуальных мер. Также меры профилактики могут различаться в зависимости от региона проживания, учитывая разницу в популяционном управлении факторами сердечно-сосудистого риска и доступе к медицинским услугам между жителями сельских и городских районов [6].

Сопутствующие инсульту заболевания, которые также являются модифицируемыми факторами риска, являются потенциальной точкой приложения профилактических мер: артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий (БЦА), СД и метаболический синдром, фибрилляция предсердий (ФП). Лица, уже ранее перенесшие острое цереброваскулярное событие, представляют группу особого интереса.

В Архангельской области, территориально относящейся к Арктическому макрорегиону, распространенность и смертность от болезней системы кровообращения в целом и от инсульта в частности выше общероссийских показателей [7]. Вопросы динамики смертности от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) у жителей Арктических и приарктических территорий Российской Федерации нашли отражение в работах отечественных авторов [7, 8], но сведения о структуре факторов риска и распространенности сопутствующих заболеваний при инсульте на этих территориях недостаточны. Благодаря работе территориальных регистров инсульта за 2009–2016 гг. эта информация стала частично доступной, так арктические территории были представлены Архангельской областью (Архангельск) и Республикой Саха (Якутия) [9]. Более поздние работы представляют сведения о половозрастных отличиях и распределении сопутствующих заболеваний у пациентов с инсультом в Республике Коми и Республике Саха (Якутия) [10, 11].

Результаты исследования INTERSTROKE и Глобального консорциума по сердечно-сосудистым рискам продемонстрировали мировые региональные различия в значимости от вклада отдельных модифицируемых факторов риска развития инсульта, но указаний на ситуацию в арктических странах в этих работах не было [12, 13]. Нами не было обнаружено исследований, касающихся распространенности модифицируемых факторов риска и полиморбидности при инсульте в странах Арктического макрорегиона, за исключением финского нейроэпидемиологического обзора, описывающего различия по распространенности ЦВЗ внутри страны [14].

Факт проживания пациента в городской или сельской местности может оказывать влияние на отличия в структуре фоновых для инсульта заболеваний за счет социальных параметров: доступности ближайшей медицинской организации с возможностью специализированной помощи, транспортной интегрированности и покрытия территории связью.

Разница в модифицируемых факторах риска инсульта, в частности в структуре и количестве сопутствующих инсульту заболеваний у городского и сельского населения, создают предпосылки для дифференцировки профилактических мероприятий с учетом выявленных различий. Сведения о разнице в распределении сопутствующих заболеваний у городских и сельских пациентов с инсультом представлены отдельными публикациями, иногда с противоречивыми результатами: так, по данным авторов из Узбекистана, СД чаще болели городские пациенты с инсультом [15], по результатам коллектива авторов Тамбовского государственного университета, СД чаще регистрировали у пациентов с инсультом в сельской местности [16]. Китайские исследователи в популяционных работах по сравнению городских и сельских районов северо-востока Китая демонстрируют различия в распространенности инсульта с преобладанием случаев заболевания в сельской местности и разницей в профилях

сердечно-сосудистого риска по регионам [17]. В исследовании CANHEART (Канада) у сельских жителей чаще встречались и хуже контролировались факторы риска инсульта, что приводило к более высокому уровню заболеваемости и смертности от инсульта по сравнению с городскими жителями [18]. В общенациональном финском когортном исследовании определяли связь ФП и различий в рисках развития ишемического инсульта (ИИ) у пациентов в сельской и городской местности [19].

Других данных об особенностях распространения инсульта и сопутствующих ему заболеваний у пациентов городских и сельских районов в Арктических государствах нами не обнаружено. В настоящее время остается недостаточно изученной структура типов инсульта в различных субъектах Арктического макрорегиона, а также вклад сопутствующих заболеваний у городских и сельских пациентов разных половозрастных групп на этих территориях.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать возможные отличия в структуре типов инсульта и распространенности сопутствующих заболеваний у городских и сельских пациентов с инсультом, проживающих в Архангельской области с учетом стратификации по полу и возрасту.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено ретроспективное наблюдательное двухцентровое когортное исследование. Факторы, учитываемые в анализе: половозрастные характеристики, типы инсульта, наличие и количество сопутствующих заболеваний (АГ, церебральный атеросклероз и атеросклероз БЦА (ЦА) – (стенозы $\geq 50\%$ или окклюзия), СД, онкозаболевания, заболевания сердца: ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный ранее инфаркт миокарда (ПИКС), стенокардия напряжения – все функциональные классы (СН), ФП, хроническая сердечная недостаточность (ХСН)).

Критерии соответствия

Критерии включения: все пациенты с инсультом, выписанные из Региональных сосудистых центров государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Архангельская областная клиническая больница» (РСЦ АОКБ) и государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Воловского» (РСЦ 1 ГКБ) с января 2017 по декабрь 2020 г.

У каждого пациента инсульт был верифицирован при выполнении методов нейровизуализации (компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга). Подтип ИИ устанавливался в соответствии с критериями классификации TOAST [20]. Диагнозы

сопутствующих заболеваний устанавливались профильными специалистами-консультантами.

Критерии исключения: пациенты с диагнозом аневризматическая болезнь головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние; пациенты, в первичной документации которых отсутствовала оценка по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – шкала инсульта Национальных институтов здоровья) и mRs (modified Rankin scale – модифицированная шкала Rankin); пациенты, заболевшие новой коронавирусной инфекцией за период нахождения в стационаре.

Условия проведения

Все пациенты, включенные в исследование, находились на лечении в РСЦ АОКБ (просп. Ломоносова, 292, Архангельск, Архангельская обл., 163045) и в РСЦ 1 ГКБ (ул. Суворова, 1, Архангельск, Архангельская обл., 163001).

Продолжительность исследования

Пациенты были госпитализированы в РСЦ АОКБ и РСЦ 1 ГКБ в период с января 2017 по декабрь 2020 г. Период наблюдения каждого пациента соответствовал времени нахождения в отделении от момента поступления до выписки.

Описание медицинского вмешательства

Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям, реперфузионные методики применялись только у пациентов РСЦ 1 ГКБ, реабилитационные мероприятия осуществлялись силами специалистов мультидисциплинарной бригады.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Выявление отличий в структуре типов инсульта и распространенности сопутствующих заболеваний у городских и сельских пациентов, проживающих в Архангельской области с учетом половозрастных характеристик.

Методы регистрации исходов

Информацию об исходах извлекали из медицинских карт больных и внутрибольничной электронной базы данных.

Этическая экспертиза

На проведение исследования получено положительное этическое заключение локального этического комитета Северного государственного медицинского университета (СГМУ), г. Архангельск, протокол заседания № 09/10-2 от 26.10.22.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался, однако фактическое количество пациентов дает достаточную статистическую мощность для выявления даже небольших эффектов при общепринятых уровнях ошибок.

Категориальные переменные представлены как абсолютные значения и процентные доли.

Непрерывные переменные представлены как средние арифметические (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD).

Проверка на принадлежность нормальному закону распределения анализируемых количественных

показателей выявила, что ни один из анализируемых количественных признаков не подлежал нормальному закону распределения. Проверка законов распределения значений количественных показателей выполнялась с использованием статистического критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнение двух разных групп по количественному признаку выполняли с использованием непараметрического критерия U Манна – Уитни.

За критический уровень значимости принимали $p < 0.05$.

Результаты анализа распределения представлены с 95%-ми доверительными интервалами (95% ДИ).

Математический и статистический анализ результатов проводился с использованием пакетов «Microsoft Excel 2010» (США) и «Statistica 7.0» («StatSoft», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 5227 человек: 3588 пациентов РСЦ 1 ГКБ и 1639 пациентов РСЦ АОКБ в остром периоде инсульта в возрасте от 18 до 98 лет. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1

CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE STUDIED PATIENTS

Характеристика	Лечебное учреждение		
	Пол	АОКБ	РСЦ РСЦ 1 ГКБ
количество пациентов (n)	все	1639	3588
n (%)	мужчины	980 (59.8)	1814 (50.6)
n (%)	женщины	659 (40.2)	1774 (49.4)
возраст, годы, (среднее значение, SD)			
	все	63.8 ± 11.4	67.92 ± 12.3
	мужчины	61.3 ± 10.1	63.82 ± 11.2
	женщины	67.4 ± 12.1	72.33 ± 11.8
распределение пациентов в зависимости от половозрастной группы			
возрастная группа		% (n)	
младше 40 лет	мужчины	2.73 (27)	2.85 (52)
	женщины	2.55 (17)	1.57 (28)
41–49 лет	мужчины	8.29 (81)	8.46 (153)
	женщины	4.95 (32)* $p = 0.025$	3.15 (56)
50–69 лет	мужчины	69.87 (684)***	58.31 (1058)
	женщины	49.10 (324)***	31.98 (567)
70–79 лет	мужчины	15.27 (150)	22.00 (399)***
	женщины	29.28 (193)	30.74 (545)
старше 80 лет	мужчины	3.84 (38)	8.38 (152)***
	женщины	14.11 (93)	32.56 (578)***
распределение пациентов в зависимости от типа инсульта, n (%)			
ишемический инсульт		1459 (89.0)	3247 (90.5)
подтип ИИ (TOAST)			
некардиоэмболический:		1042 (63.6)	1639 (45.7)
атеротромботический		680 (41.5)	1224 (34.1)
лакунарный		362 (22.0)	415 (11.6)
кардиоэмболический		324 (19.8)	961 (26.8)
неуточненной этиологии		64 (3.9)	618 (17.2)
венозный + др. уточн. этиологии		29 (1.8)	29 (0.8)
внутричерепное кровоизлияние		180 (11.1)	341 (9.5)

Примечание. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ уровень значимости различий между показателями у пациентов РСЦ 1 ГКБ и РСЦ АОКБ.

При сравнении контингента двух РСЦ выявлено, что среди пациентов РСЦ 1 ГКБ в сравнении с РСЦ АОКБ в группе 70–79 лет было достоверно больше мужчин (22.0 %, $p < 0.001$), а в группе старше 80 лет – больше и мужчин (8.38 %, $p < 0.001$), и женщин (32.56 %, $p < 0.001$). Пациенты РСЦ АОКБ были в целом моложе: в группе 41–49 лет среди них было больше женщин (4.95 %, $p = 0.025$), в группе 50–69 лет больше было и женщин (49.1 %, $p < 0.001$), и мужчин (69.9 %, $p < 0.001$) по сравнению с городскими пациентами. В когорте РСЦ АОКБ было больше лиц обоих полов в группе среднего и пожилого возраста (50–69 лет) и молодых женщин в группе 41–49 лет. Все пациенты старческого возраста преобладали среди городских пациентов.

На основании распределения пациентов по типам инсульта выявлено следующее: у пациентов РСЦ 1 ГКБ в сравнении с РСЦ АОКБ в группе 50–69 лет статистически значимо больше доля инсультов неуточненной этиологии (7.18 %, $p < 0.001$), у пациентов РСЦ АОКБ в идентичной возрастной группе больше доля атеротромботических ИИ (29.84 %, $p < 0.001$), а также внутримозговых кровоизлияний (ВМК) (7.56 %, $p < 0.001$). Среди пациентов возрастной группы 70–79 лет статистически значимо больше инсультов неуточненной этиологии среди городских жителей (7.18 %, $p < 0.001$). Не было выявлено статистически значимых отличий у лиц младше 49 лет, а также не отличались между собой группы пациентов с кардиоэмболическим ИИ. У лиц старшей возрастной группы (старше 80 лет) определено статистически значимое преобладание всех типов инсульта, за исключением лакунарного, среди пациентов РСЦ 1 ГКБ (табл. 2). Ввиду малого количества случаев, венозные инсульты и инсульты другой уточненной этиологии были объединены в одну группу и с распределением по возрастам не рассчитывались.

Среди пациентов РСЦ 1 ГКБ доля пациентов с наличием 5 (16.97 %, $p < 0.001$), 6 (9.03 %, $p < 0.001$) и 7 (2.65 %, $p = 0.002$) заболеваний была больше по сравнению с пациентами РСЦ АОКБ. Среди пациентов РСЦ АОКБ больше была доля лиц с 2 (31.78 %, $p < 0.001$) и 3 (26.30 %, $p < 0.001$) заболеваниями. У лиц с отсутствием или одним сопутствующим заболеванием, а также в группах с 4, 8 и 9 заболеваниями статистически значимых различий выявлено не было. Распределение количества сопутствующих заболеваний среди городских и сельских пациентов представлено в таблице 3.

В таблице 4 представлены различия в частоте встречаемости сопутствующих заболеваний у городских и сельских пациенток с инсультом.

У пациенток РСЦ 1 ГКБ в сравнении с пациентами РСЦ АОКБ (без учета возрастной группы) были статистически значимо чаще диагностированы АГ (99.17 %, $p < 0.001$), ИБС (60.07 %, $p < 0.001$), ФП (36.95 %, $p < 0.001$), СД (29.0 %, $p = 0.005$) и онкозаболевания (5.55 %, $p < 0.001$).

ЦА (37.69 %, $p < 0.001$) и СН (24.92 %, $p < 0.001$) статистически значимо чаще фиксировали среди пациентов РСЦ АОКБ.

Принимая во внимание возрастные категории, было выявлено, что в группе старше 80 лет у пациенток РСЦ 1 ГКБ статистически значимо чаще встречались АГ (32.48 %, $p < 0.001$), ИБС (25.27 %, $p < 0.001$), ХСН (23.61 %, $p < 0.001$), ФП (17.23 %, $p < 0.001$), СД (8.04 %, $p < 0.001$), ПИКС (6.13 %, $p < 0.001$). Среди женщин 50–69 лет АГ (47.45 %, $p < 0.001$), ХСН (23.13 %, $p < 0.001$), ИБС (20.12 %, $p = 0.001$), ЦА (19.07 %, $p < 0.001$) статистически значимо чаще диагностировали у пациенток РСЦ АОКБ. АГ чаще выявляли у молодых пациенток (41–49 лет) РСЦ АОКБ (4.5 %, $p = 0.029$), а стенокардию напряжения – у пациенток РСЦ АОКБ в возрастной группе старше 80 лет (5.25 %, $p = 0.029$).

Среди пациентов-мужчин РСЦ 1 ГКБ статистически значимо больше была доля следующих заболеваний: АГ (98.31 %, $p < 0.001$), ЦА (39.46 %, $p = 0.003$), инфаркта миокарда в анамнезе (20.54 %, $p < 0.001$), ФП (19.77 %, $p < 0.001$), СД (19.23 %, $p < 0.001$), онкозаболеваний (4.15 %, $p = 0.007$). У пациентов-мужчин РСЦ АОКБ чаще выявляли СН (17.39 %, $p < 0.001$). Все вышеперечисленные заболевания статистически значимо чаще диагностировались у пациентов РСЦ 1 ГКБ в старших возрастных группах (старше 70 лет), а СД также у пациентов 50–69 лет (11.62 %, $p < 0.001$). В группе 50–69 лет у пациентов-мужчин РСЦ АОКБ выявлены большие доли АГ (67.44 %, $p < 0.001$), ИБС (32.86 %, $p < 0.001$), ХСН (29.93 %, $p < 0.001$), СН (11.93 %, $p < 0.001$) (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В результате проведенного исследования выделены половозрастные группы городских и сельских пациентов, отличающиеся распределением и количеством сопутствующих заболеваний, а также структурой типов инсульта.

Обсуждение основного результата исследования

При сравнении двух когорт пациентов выявлено, что городские пациенты были в среднем старше, за счет преобладания возрастных групп 70–79 и старше 80 лет. Региональные особенности маршрутизации пациентов с инсультом могут служить объяснением преобладания возрастной группы старше 80 лет среди пациентов РСЦ 1 ГКБ относительно областных больных: в РСЦ 1 ГКБ госпитализируются все пациенты г. Архангельск, в областную – пациенты части районов Архангельской области.

Мужчин было больше на 20 % ($p < 0.001$) в группе сельских пациентов, что согласуется с информацией о большей (до 33 %) распространенности ишемического инсульта у мужчин относительно женщин [21, 22]. Среди городских пациентов статистически значимых гендерных различий не было, хотя тенденция с преобладанием мужчин сохранялась. У женщин в обеих когортах инсульт случался в более позднем возрасте, но статистически незначимо относительно мужчин. Это отражает особенности половозрастной структуры населения (с преобладанием женщин в группах пожилого и старческого возраста) [23].

TABLE 2

DISTRIBUTION OF PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS BY STROKE TYPE IN THE COMPARED RSCS, % (N), (95% CI)

Примечание. * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$ значимые различия между показателями у пациентов РСЦ 1 ГКБ и РСЦ АОКБ соответствующей возрастной группы и типом инсульта.

TABLE 3

NUMBER OF CONCOMITANT DISEASES IN URBAN AND RURAL PATIENTS WITH STROKE, ABS. (%)

Примечание. $^{**}p < 0.01$; $^{***}p < 0.001$ значимые различия между показателями у пациентов РСЦ 1 ГКБ и РСЦ АОКБ с соответствующим количеством сопутствующих заболеваний.

ТАБЛИЦА 4

РАЗЛИЧИЯ В ЧАСТОТЕ ВСТРЕЧАЕМОСТИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ КАТЕГОРИЙ ДЛЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ СОСУДИСТЫХ ЦЕНТРОВ, % (N)

TABLE 4

DIFFERENCES IN THE INCIDENCE OF CONCOMITANT DISEASES AMONG WOMEN OF DIFFERENT AGE CATEGORIES FOR REGIONAL VASCULAR CENTERS, % (N)

РСЦ	возрастная группа (годы)	АГ	СД	ФП	ЦА	ИБС	онкозаболевания	ХСН	ожирение	ПИКС	СН
АОКБ (n = 659)	младше 40	0.90 (6)	-	0.15 (1)	0.30 (2)	0.15 (1)	-	0.30 (2)	0.15 (1)	0.30 (2)	-
	41–49	4.50 (30) *p = 0.029	1.05 (7)	-	2.10 (14)	1.05 (7)	0.15 (1)	1.65 (11)	0.45 (3)	0.15 (1)	0.15 (1)
	50–69	47.45(313) ***	12.31 (81)	7.81 (51)	19.07 (126)***	20.12 (133) **p = 0.001	0.75 (5)	23.13 (152)***	2.40 (16)	4.65 (31)	10.36 (68) ***
	70–79	28.83(190)	6.91 (46)	9.46 (62)	9.61 (63)	18.62(123)	0.45 (3)	16.66 (110)	1.20 (8)	4.80 (32)	9.16 (60) ***
	старше 80	13.66 (90)	2.25 (15)	5.56 (37)	6.61 (43)	10.51 (69)	-	10.66 (70)	0.15 (1)	1.80 (12)	5.25 (34) *p = 0.029
Итого		95.34 (628)	22.52 (148)	22.98 (151)	37.69 (248)***	50.45 (332)	1.35 (9)	52.40 (345)	4.35 (29)	11.7 (77)	24.92 (164)***
РСЦ 1 ГКБ (n = 1774)	младше 40	1.08 (19)	-	-	0.41 (7)	-	0.08 (1)	0.08 (1)	-	-	-
	41–49	2.90 (51)	0.33 (6)	0.17 (3)	0.91 (16)	0.50 (9)	0.17 (3)	0.33 (6)	0.41 (7)	-	-
	50–69	31.98(567)	9.69 (172)	7.13 (126)	9.61 (170)	14.33 (254)	1.57 (28)	13.67(242)	1.33 (24)	3.98 (71)	1.66 (29)
	70–79	30.74(545)	10.94(194) **p = 0.005	12.43(220)	7.54 (131)	19.97 (354)	1.91 (34)	17.65(313)	0.66 (12)	4.64 (82)	2.49 (44)
	старше 80	32.48(576) ***	8.04 (143) ***	17.23 (306)***	7.62 (135)	25.27 (448)***	1.82 (32)	23.61 (419)***	0.41 (7)	6.13 (109) ***	3.23 (57)
Итого		99.17 (1759)***	29.00 (514) **p = 0.005	36.95 (655)***	26.10 (463)	60.07 (1065)***	5.55 (98)***	55.34 (428)	2.82 (50)	14.75 (262)	7.37 (131)

Примечание. Уровень значимости различий между показателями у женщин разных возрастных групп РСЦ АОКБ и РСЦ 1 ГКБ: *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

ТАБЛИЦА 5

TABLE 5

РАЗЛИЧИЯ В ЧАСТОТЕ ВСТРЕЧАЕМОСТИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ МУЖЧИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ КАТЕГОРИЙ ДЛЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ СОСУДИСТЫХ ЦЕНТРОВ, % (N)

DIFFERENCES IN THE INCIDENCE OF CONCOMITANT DISEASES AMONG MEN OF DIFFERENT AGE CATEGORIES FOR REGIONAL VASCULAR CENTERS, % (N)

РСЦ	возрастная группа (годы)	АГ	СД	ФП	ЦА	ИБС	онкозаболевания	ХСН	ожирение	ПИКС	СН
АОКБ (n = 980)	младше 40	2.02 (20)	0.30 (3)	0.30 (3)	0.71 (7)	0.61 (6)	-	0.60 (6)	0.10 (1)	0.40 (4)	-
	41–49	7.89 (78)	0.61 (6)	-	3.44 (34)	1.31 (13)	0.30 (3)	1.82 (18)	0.30 (3)	0.30 (3)	0.40 (4)
	50–69	67.44 (661) ***	5.76 (57)	7.58 (75)	23.26 (228)	32.86 (322) ***	1.11 (11)	29.93 (293) ***	1.52 (15)	9.91 (98)	11.93 (117) ***
	70–79	14.56 (143)	2.22 (22)	3.44 (34)	4.75 (47)	9.10 (89)	0.40 (4)	8.80 (87)	0.71 (7)	2.93 (29)	4.04 (40) **p = 0.005
	старше 80	3.44 (34)	0.71 (7)	1.52 (15)	0.71 (7)	2.53 (25)	0.10 (1)	2.43 (24)	-	1.11 (11)	1.01 (10)
Итого		95.35 (934)	9.61 (94)	12.84 (126)	32.86 (322)	46.41 (455)	1.92 (19)	43.58 (427)	2.63 (26)	14.65 (144)	17.39 (170) ***
РСЦ 1 ГКБ (n = 1814)	младше 40	2.31 (42)	0.38 (7)	-	0.92 (17)	0.08 (1)	0.23 (3)	0.08 (1)	0.23 (3)	0.08 (1)	-
	41–49	8.00 (148)	0.77 (14)	0.15 (3)	2.85 (52)	1.77 (32)	0.23 (3)	2.08 (38)	0.38 (7)	0.92 (17)	0.23 (3)
	50–69	57.77 (1048)	11.62 (211) ***	9.00 (163)	23.77 (431)	25.38 (460)	1.38 (25)	23.38 (424)	1.31 (24)	11.15 (202)	2.92 (53)
	70–79	21.92 (398) ***	4.85 (88) ***	7.08 (128) ***	9.15 (166) ***	14.38 (261) ***	1.54 (28)	13.23 (240) ** p = 0.003	0.54 (10)	6.15 (112) ** p = 0.001	1.85 (34)
	старше 80	8.31 (151) ***	1.62 (29)	3.54 (64) **p = 0.003	2.77 (50) **p = 0.001	6.92 (126) ***	0.85 (15)	5.62 (102) ***	0.08 (1)	2.23 (40)	0.62 (11)
Итого		98.31 (1783) ***	19.23 (349) ***	19.77 (359) ***	39.46 (715) **p = 0.003	48.54 (880)	4.15 (75) *** **p = 0.007	44.38 (805)	2.46 (45)	20.54 (373) ***	5.62 (102)

Примечание. Уровень значимости различий между показателями у мужчин разных возрастных групп РСЦ АОКБ и РСЦ 1 ГКБ: *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

Количество сопутствующих инсульту заболеваний у городских пациентов было больше по сравнению с жителями области. Учитывая, что количество сопутствующих заболеваний имеет тенденцию к увеличению с возрастом, то более старший возраст городской когорты (в основном за счет более многочисленной группы 80 плюс) может обуславливать их более значимую долю в группе городских пациентов [24, 25].

Сравнение распределения типов инсульта у городских и сельских пациентов подтвердило общеизвестное подавляющее преобладание ишемического инсульта в обеих группах (табл. 1) [26]. Доля ВМК была большей в целом для пациентов РСЦ АОКБ (статистически значимо только для возрастной группы 50–69 лет, $p < 0.001$), но в группе старше 80 лет доля ВМК была значительно выше у городских пациентов ($p = 0.036$) (табл. 1).

Наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием у более чем 90 % пациентов обеих когорт, была АГ, которая является основным фактором риска и фоновым заболеванием для ВМК [24]. Более высокая встречаемость АГ была выявлена у сельских пациентов обоих полов в группе 50–69 лет, а также преобладание доли пациентов с АГ среди городских мужчин и женщин в возрастной группе старше 80 лет. Гетерогенность результатов предыдущих исследований затрудняет их сравнение с нашими результатами. Так, у одних исследователей АГ преобладала у городских пациентов с инсультом, у других – не имелось значимых отличий [15, 16]. Распространенность АГ может отличаться в зависимости от территории проживания: большинство авторов указывали на более высокую распространенность АГ у жителей сельской местности по сравнению с городскими жителями, которая могла быть связана с изменением структуры населения (переезд молодежи в города, пожилых людей в сельскую местность), меньшей приверженности больных к антигипертензивной терапии, меньшим процентом пациентов, достигающих целевых значений АД, более низким уровнем образования. Исследования, сообщающие о более высокой распространенности АГ у городских жителей, в качестве возможных причин указывали на высокую частоту ожирения, СД, курение, повышенный фактор психосоциального стресса, гиподинамию, совокупное изменение городской экосистемы, так называемую урбанизацию [27].

Помимо прочего, в нашем исследовании обращает на себя внимание увеличенная доля сельских пациентов молодого возраста (41–49 лет) с АГ по сравнению с жительницами г. Архангельска ($p = 0.029$).

В современной классификации патогенетических подтипов ИИ (TOAST) выделяют пять вариантов: кардиоэмболический (который диагностируется у 25 % пациентов), атеротромботический (в 20 %), лакунарный (25 %), неуточненной этиологии (25 %) и вызванный другими уточненными причинами (5 %) [26].

В обеих когортах у большей части пациентов был выставлен диагноз атеротромботического инсульта, статистически значимо этот подтип преобладал

у сельских пациентов в наиболее многочисленной возрастной группе (50–69 лет). На основании результатов, полученных нами ранее, известно, что обобщенная группа некардиоэмболических инсультов (включающая атеротромботический и лакунарный), статистически значимо чаще встречалась в возрасте 50–69 лет у мужчин (73.52 %) относительно женщин (61.16 %) ($p < 0.001$) [28]. Доля ЦА, который является фоновым заболеванием для атеротромботического варианта инсульта, значимо преобладала у областных пациенток этой возрастной группы по сравнению с городскими (табл. 2, 4). У мужчин доля ЦА была больше в городской когорте в более старших возрастных группах, а в группе 50–69 лет распространенность ЦА была одинаково высока у мужчин обеих когорт, превышая 23 % (табл. 5). Ранее выполненные исследования сообщают о высокой распространенности бессимптомных экстракраниальных стенозов у лиц, проживающих в сельской местности, что может объясняться недостаточным диагностированием заболевания и отсутствием необходимых профилактических мероприятий (в том числе хирургической профилактики) [29]. Вовремя невыявленные стенозы без проведения мер первичной профилактики могут «зазвучать» уже в виде случившегося ишемического инсульта. Указанные выше страты могут рассматриваться, как группы особого интереса для более пристального выявления атеростенотического поражения БЦА и назначения адекватной гиполипидемической терапии.

ИБС, которая одинаково часто встречалась у мужчин в обеих когортах, однако чаще выявлялась у женщин г. Архангельска ($p < 0.001$), занимала второе место по распространенности среди сопутствующих заболеваний после АГ. Статистически значимо отличались группы с ИБС, которые были представлены сельскими мужчинами и женщинами в возрасте 50–69 лет ($p < 0.001$ и $p = 0.001$), а также городскими пациентами-мужчинами старше 70 лет ($p < 0.001$) и городскими пациентками старше 80 лет ($p < 0.001$). Что касается ПИКС и СН, которые в сочетании с ИБС и ЦА указывали на мультифокальность атеросклеротического поражения: у женщин ПИКС встречался одинаково часто, за исключением увеличенной доли у городских пациенток старше 80 лет ($p < 0.001$), а СН диагностировалась значимо чаще у сельских пациентов обоих полов в группах 50–69 и 70–79 лет ($p < 0.001$). В изученных литературных источниках нами не было обнаружено сведений для возможного сравнения распространенности ИБС, ПИКС и СН у городских и сельских пациентов с инсультом.

Доля кардиоэмболического ИИ была существеннее у пациентов РСЦ 1 ГКБ, статистически значимо за счет старшей возрастной группы (80 плюс) ($p < 0.001$). Неклапанная ФП, являясь основным фактором риска развития данного подтипа инсульта, значимо чаще была диагностирована у городских пациентов в старших возрастных группах ($p < 0.01$) с преобладанием этой патологии у женщин относительно мужчин в обеих когортах [28]. Основой профилактических мероприятий

у лиц выделенных групп будет являться систематическая терапия антикоагулянтами.

Похожие результаты большей распространенности ФП у городских жителей по сравнению с сельскими, демонстрируют исследования узбекских и китайских авторов [15, 17]. Результаты финского когортного исследования показали более низкую приверженность к пероральной антикоагулянтной терапии у городских пациентов со впервые выявленной ФП, но более быстрым началом приема прямых пероральных антикоагулянтов и более высоким уровнем использования антиаритмических препаратов. Различия в рисках развития ИИ на фоне ФП в сельской и городской местности в Финляндии были незначительными, но отличались между регионами с разным уровнем дохода [19].

Третье место по частоте встречаемости среди всех сопутствующих заболеваний в обеих когортах занимала ХСН, значимо чаще встречаясь в группе пациентов РСЦ АОКБ обоих полов 50–69 лет ($p < 0.01$), в группах пациентов-мужчин РСЦ 1 ГКБ старше 70 лет ($p = 0.003$, $p < 0.001$) и у пациенток РСЦ 1 ГКБ старше 80 лет ($p < 0.001$). Помимо ХСН, которая значимо чаще диагностировалась у пациентов РСЦ АОКБ в возрастной группе 50–69 лет, также значимо чаще выявлялись АГ, ИБС, СН, а у более возрастных групп (старше 70 лет) еще определялись ФП и ПИКС (табл. 4, 5).

Несмотря на то, что ХСН не фигурирует, как ключевой фактор риска развития инсульта, ее высокая распространенность среди пациентов с инсультом позволяет говорить о значимости ее роли в развитии и течении заболевания, как в совокупности с основными причинами, ее вызывающими (АГ и ИБС), так и самостоятельно.

В сравниваемом крупномасштабном американском исследовании было продемонстрировано иные результаты, указывающие на повышение частоты ХСН у сельского населения, причем, в зависимости от гендерной принадлежности (более значимо среди женщин) и расы (чаще у чернокожих мужчин, но не имеющих разницы среди европеоидов) [30].

СД диагностировался значимо чаще у пациентов с инсультом РСЦ 1 ГКБ, чаще у мужчин 50–69 и 70–79 лет ($p < 0.001$) и у женщин более старших возрастных групп: 70–79 лет ($p = 0.005$) и старше 80 лет ($p < 0.001$). Сходное преобладание распространенности СД среди городских жителей относительно сельских ранее было представлено в работах китайских и узбекских авторов [15, 17], но в исследовании REGARDS, наоборот, была продемонстрирована более высокая распространенность СД в сельской местности по сравнению с городом [31].

Онкозаболевания среди пациентов с инсультом составляли до 5 % от всех сопутствующих заболеваний, чаще встречались у городских пациентов ($p < 0.001$) без значимой разницы при распределении по полу и возрасту. Метаболические нарушения (ожирение) были диагностированы в малом количестве случаев, без значимой разницы встречаемости у городских и сельских пациентов. Это может быть связано

с игнорированием данной патологии при формировании диагноза в первичной медицинской документации.

Ограничения исследования

Основным ограничением нашего исследования являлся его ретроспективный характер, не всегда позволявший оценивать необходимые параметры ввиду отсутствия информации в первичной документации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возраст возникновения инсульта в проведенном исследовании выше у городских жителей, по сравнению с сельскими пациентами. В возрастной группе 50–69 лет у городских пациентов зафиксировано большее число инсультов неуточненной этиологии, у сельских жителей – атеротромботических ИИ и ВМК. Число сопутствующих заболеваний на одного пациента выше у жителей города. Обнаружено, что АГ, ИБС и ХСН чаще регистрировались у лиц 50–69 лет среди сельских пациентов, а в более старших возрастных группах АГ, СД, ФП и ПИКС чаще выявлялись у городских жителей.

Выявленные различия у городских и сельских пациентов с инсультом разных половозрастных групп, проживающих в Архангельской области, являются научным обоснованием для персонализированной разработки мероприятий профилактики ОНМК в исследуемом регионе.

Источник финансирования

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurology*. 2024; 23(10): 973–1003. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00369-7
2. Brainin M, Feigin VL, Norrving B, Martins SC, Hankey GJ, Hachinski V. Декларация по глобальной первичной профилактике инсульта и деменции Всемирной организации по борьбе с инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14(3): 5–10. [Brainin M, Feigin VL, Norrving B, Ouriques Martins ShC, Hankey GJ, Hachinski V. The World Stroke Organization's Declaration for worldwide primary stroke and dementia prevention. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 5–10. (In Russ.)]. doi: 10.25692/ACEN.2020.3.1
3. Sabayan B. Primary Prevention of Ischemic Stroke. *Semin Neurol*. 2022; 42(05): 571–582. doi: 10.1055/s-0042-1758703

4. Feigin VL, Martins SC, Brainin M, Norrving B, Kamenova S, Giniyat A, et al. Twenty years on from the introduction of the highrisk strategy for stroke and cardiovascular disease prevention: a systematic scoping review. *Eur J Neurol*. 2024; 31(3): e16157. doi: 10.1111/ene.16157
5. Hall P, Lawrence M, Blake C, Lennon O. Interventions for behavior change and self-management of risk in stroke secondary prevention: an overview of reviews. *Cerebrovascular diseases*. 2023; 53(1): 1-13. doi: 10.1159/000531138
6. Wu S, Wu B, Liu M, Chen Z, Wang W, Anderson CS, et al. China Stroke Study Collaboration. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management. *Lancet Neurol*. 2019; 18(4): 394-405. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30500-3
7. Ревич Б.А., Харькова Т.Л., Кваша Е.А. Динамика, структура и особенности смертности трудоспособного населения арктического макрорегиона. *Анализ риска здоровью*. 2023; (1):13-26. [Revich BA, Khar'kova TL, Kvasha EA. Mortality among adults in the Arctic macro-region: dynamics, structure and features. *Health Risk Analysis*. 2023; (1): 13-26 (In Russ.).] doi: 10.21668/health.risk/2023.1.02
8. Герасимова М.А. Динамика смертности от инсультов и их последствий (i60-i64, i69) в Архангельской области в 2011–2015 гг. *Смоленский медицинский альманах*. 2017; (1): 81-84. [Gerasimova MA. Dynamics of mortality from stroke and its squeals (I60-I64, I69) in the Arkhangelsk region in 2011-2015. *Smolensk Medical Almanac*. 2017; (1): 81-84 (In Russ.).]
9. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Коваленко В.В., Богатырева М.Д. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113(5): 4-10. [Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Kovalenko VV, Bogatyreva SS. Epidemiology of stroke in Russia according to the results of the territorial population register (2009–2010). *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013; 113(5): 4-10 (In Russ.).]
10. Пономарева Г.М., Пенина Г.О. Инсульт в районах крайнего севера – 15 лет исследования территориально-популяционного регистра Республики Коми. *Давиденковские чтения 2023: XXV Юбилейный конгресс с международным участием. Материалы конгресса, Санкт-Петербург, 21–22 сентября 2023 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»*. 2023; 284-285. [Ponomareva GM, Penina GO. *Stroke in the Far North – 15 years of study of the territorial population register of the Komi Republic. (Congress materials). Davidenkov Readings 2023. XXV Anniversary Congress with international participation. 2023 sept 21-22; St. Petersburg; 2023; 284-285 (In Russ.).]*
11. Иванова С.А., Николаева Т.Я. Церебральный инсульт в Арктической зоне Республики Саха (Якутия). *Культура. Наука. Производство*. 2021; (7): 63-72. [Ivanova SA, Nikolaeva TYa. Cerebral stroke in the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia). *Culture. Science. Production*. 2021; (7): 63-72 (In Russ.).] doi: 10.52978/26187701_2021_7_63
12. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388(10046): 761-75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2
13. Global Cardiovascular Risk Consortium, Magnusson C, Ojeda FM, Leong DP, Alegre-Diaz J, Amouyel P, et al. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2023; 389(14): 1273-1285. doi: 10.1056/NEJMoa2206916
14. Sipilä JOT. Adult-Onset Neuroepidemiology in Finland: Lessons to Learn and Work to Do. *J Clin Med*. 2023; 12(12): 3972. doi: 10.3390/jcm12123972
15. Усманова Д.Д., Искандарова Д.Э. Этиологическая и социальная характеристика мозговых инсультов в городской и сельской местности Сурхандарьинской области. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2022; 14(1): 24. [Usmanova DD, Iskandarova DE. Etiological and social characteristics of brain strokes in urban and rural areas of Surkhandarya region. *Russian Neurosurgical Journal Named After Professor Polenov*. 2022; 14(1): 24. (In Russ.).]
16. Звонарева Е.Б., Григорова Л.И. Факторы риска и особенности течения инсульта у лиц молодого возраста в городской и сельской местности Тамбовской. *Медицина и физическая культура: наука и практика*. 2021; 1(9): 45-52. [Zvonareva EB, Grigorova LI. Risk factors and features of stroke among young persons in urban and rural areas of the Tambov Region. *Medicine and Physical Education: Science and Practice*. 2021; 1(9): 45-52. (in Russ.).] doi: 10.20310/2658-7688-2021-3-1(9)-45-52
17. Xing L, Jing L, Tian Y, Liu S, Lin M, Du Z, et al. High prevalence of stroke and uncontrolled associated risk factors are major public health challenges in rural northeast China: A population-based study. *Int J Stroke*. 2020; (4): 399-411. doi: 10.1177/1747493019851280
18. Kapral MK, Austin PC, Jeyakumar G, Hall R, Chu A, Khan AM, et al. Rural-urban differences in stroke risk factors, incidence, and mortality in people with and without prior Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019; 12(2): e004973. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004973
19. Teppo K, Airaksinen KEJ, Halminen O, Jaakkola J, Linna M, Haukka J, et al. Rural-urban and geographical differences in prognosis of atrial fibrillation in Finland: a nationwide cohort study. *Scand J Public Health*. 2024; 52(7): 785-792. doi: 10.1177/14034948231189918
20. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1): 35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184
21. Черных Е.М., Хасанова Н.М., Карякина О.Е. Концепция «сложного» пациента с инсультом: по результатам двухцентрового ретроспективного исследования в условиях Арктической и субарктической климатических зон. III Юдахинские чтения: сборник научных материалов, Архангельск, 25–28 июня 2024 года. Архангельск: КИРА, 2024; 384-388. [Chernykh EM, Khasanova NM, Karyakina OE. The concept of a “complex” stroke patient: based on the results of a two-center retrospec-

tive study in the Arctic and subarctic climatic zones. III Yudakhinsky readings: a collection of scientific materials, Arkhangelsk, June 25–28, 2024. Arkhangelsk: KIRA. 2024; 384–388. (In Russ.).

22. Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю. Факторы риска, связанные с развитием основных подтипов ишемического инсульта, у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122, 12(2): 5–11. [Maksimova MYu, Sazonova VYu. Risk factors associated with the development of the main subtypes of ischemic stroke in men aged 45 to 74 years. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122, 12(2): 5–11 (in Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20221221225

23. Meirhaeghe A, Cottel D, Cousin B, Dumont MP, Marécaux N, Amouyel P, et al. Sex Differences in Stroke Attack, Incidence, and Mortality Rates in Northern France. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018; 27(5): 1368–1374. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.023

24. Попов В.В., Новикова И.А., Трохова М.В. Особенности полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(4): 18–25. [Popov VV, Novikova IA, Trokhova MV. Features of multimorbidity in elderly and senile people with hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(4): 18–25. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-3940

25. Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(2): 65–69. [Drapkina OM, Shutov AM, Efremova EV. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis — synonyms or different concepts? *Cardiovascular therapy and prevention*. 2019; 18(2): 65–69 (in Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-65-69

26. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2022; 215. [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical recommendations. 2022; 215. (In Russ.)].

URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_394565 [date of access: October 26, 2024].

27. Исмарова Г.С., Арыкова А.Т., Сабиров И.С., Полупанов А.Г., Кыдыралиева Р.Б. Сравнительный анализ распространенности факторов риска артериальной гипертензии в городской и сельской местностях. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2022; 22(9): 168–174. [Ismarova GS, Arykova AT, Sabirov IS, Polupanov AG, Kydyralieva RB. Comparative analysis of the prevalence of arterial hypertension risk factors in urban and rural areas. *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*. 2022; 22(9): 168–174 (in Russ.)]. doi: 10.36979/1694-500X-2022-22-9-168-174

28. Черных Е.М., Хасанова Н.М., Карякин А.А., Щепочкина М.С. Социально-демографические особенности и структура коморбидной патологии у пациентов с инсультом в Архангельской области. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023; 6(144): 41–49. [Chernykh EM, Khasanova NM, Karyakin AA, Shchepochkina MS. Socio-demographic features and structure of comorbidity in patients with stroke in the Arkhangelsk Region. *Siberian Medical Review*. 2023; 6(144): 41–49 (in Russ.)]. doi: 10.20333/25000136-2023-6-41-49

29. Shen Z, Jin H, Peng Q, Nan D, Liu R, Sun W, et al. Co-existence and interrelationship between intracranial artery stenosis and extracranial carotid atherosclerosis in an asymptomatic rural population of 13 villages in northern China. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021; 210: 107013. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.107013

30. Kotli S. Rurality and race in heart failure risk: Insights from the Southern Community Cohort Study. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2024; 2024(1): e202404. doi: 10.21542/gcsp.2024.4

31. Kamin Mukaz D, Dawson E, Howard VJ, Cushman M, Higginbotham JC, Judd SE, et al. Rural/urban differences in the prevalence of stroke risk factors: A cross-sectional analysis from the REGARDS study. *J Rural Health*. 2022; 38(3): 668–673. doi: 10.1111/jrh.12608

Сведения об авторах

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

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

Карякин Алексей Андреевич – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой медицинской и биологической физики, Северный государственный медицинский университет; e-mail: biophyzica@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4458-8702>

Карякина Ольга Евгеньевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии человека и биотехнических систем, Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова; e-mail: o.travnikova@narfu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0781-0164>

Попов Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины и внутренних болезней, Северный государственный медицинский университет; e-mail: fmi2008@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2281-0576>

Information about the authors

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

Nina M. Khasanova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University;

e-mail: khasanovanina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0729-3726>

Aleksey A. Karyakin – Cand. Sc. (Tech.), Associate professor, Head of the Department of Medical and Biological Physics, Northern State Medical University; e-mail: biophyzica@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4458-8702>

Olga E. Karyakina – Cand. Sc. (Bio.), Associate Professor of Department of Human Biology and Biotechnical Systems, M.V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University; e-mail: o.travnikova@narfu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0781-0164>

Vladimir V. Popov – Dr. Sc. (Med.), Professor and Head of the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University; e-mail: fmi2008@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2281-0576>

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

ЗАДНИЙ «ЗАХВАТ» ОПТИКИ ИОЛ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ РОТАЦИОННОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ТОРИЧЕСКИХ ИНТРАОКУЛЯРНЫХ ЛИНЗ

Диреев А.О.^{1,2},
Егорова Е.В.¹,
Талалаев М.А.¹

¹ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирский филиал (630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская 10, Россия)

² «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» – филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦИГ СО РАН» (630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова 175/1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Диреев Артем Олегович,
e-mail: dr.direev@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Имплантация торических ИОЛ (ТИОЛ) позволяет добиться наилучших зрительных результатов у пациентов с астигматизмом. Однако даже небольшая дислокация торической ИОЛ может существенно снизить эффективность коррекции. Устраняется дислокация путем репозиции ИОЛ, что является хоть и минимальным, но повторным оперативным вмешательством. Кроме того, в клинической практике встречаются случаи, когда торические линзы сохраняют свою ротационную нестабильность и после выполненной репозиции могут потребовать повторного вмешательства. В современной хирургической практике существуют различные способы профилактики ротации ТИОЛ. Наиболее популярным способом является имплантация внутрикапсульных колец (ВКК) различных моделей, что должно повышать стабильность ИОЛ у пациентов с большой осевой длиной глаза, но эффективность в отношении других факторов дислокации ИОЛ у ВКК низкая и не может полностью устранить риск смещения линзы.

Цель. Демонстрация клинических случаев ротационной нестабильности торических ИОЛ и способов ее профилактики и купирования методом заднего «захвата» оптики ИОЛ.

Материал и методы. Представлены клинические случаи ротационной нестабильности торических ИОЛ на примере пациентов с капсулорексисом чрезмерного диаметра и ротацией в позднем послеоперационном периоде. Пациентам проведена факоэмульсификация катаракты с имплантацией торической интраокулярной линзы с выполнением заднего «захвата» оптики ТИОЛ.

Результаты. Послеоперационный период протекал спокойно на фоне стандартной терапии. Срок послеоперационного наблюдения составил 2–3 месяца. Оба пациента обладали высокой и стабильной остротой зрения от 0.7 до 1.0 после операции. ТИОЛ сохраняли центрированное положение и располагались в соответствии с расчетной осью, что подтверждалось данными ОКТ переднего отрезка. Оптическая зона в обоих случаях прозрачна, признаки синдрома Эллингсона и трансиллюминация радужки отсутствовали.

Заключение. Метод заднего «захвата» оптики ИОЛ позволяет эффективно и безопасно решить проблему ротационной нестабильности торической ИОЛ.

Ключевые слова: ротация ИОЛ, «захват» ИОЛ, дислокация ИОЛ, торическая ИОЛ, вторичная катаракта

Статья поступила: 06.02.2024
Статья принята: 14.03.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Диреев А.О., Егорова Е.В., Талалаев М.А. Задний «захват» оптики ИОЛ как способ повышения ротационной стабильности торических интраокулярных линз. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 164-171. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.16

THE POSTERIOR OPTIC CAPTURE AS A WAY TO INCREASE THE ROTATIONAL STABILITY OF TORIC INTRAOCULAR LENSES

Direev A.O.^{1,2},
Egorova E.V.¹,
Talalaev M.A.¹

¹ Novosibirsk Branch of The S. Fyodorov
Eye Microsurgery Federal State Institution
(Kolchidskaya str., 10, Novosibirsk 630096,
Russian Federation)

² Research Institute of Internal and
Preventive Medicine (B. Bogatkova str.,
175/1, Novosibirsk 630089, Russian
Federation)

Corresponding author:

Artem O. Direev,
e-mail: dr.direev@gmail.com

RESUME

Background. Implantation of toric IOLs allows to achieve the best visual results in patients with astigmatism. However, even a small dislocation of the toric IOL can significantly reduce the effectiveness of correction. Dislocation is eliminated by repositioning the IOL, which, although minimal, is a repeated surgical intervention. In addition, in clinical practice, there are cases when toric lenses retain their rotational instability even after repositioning and may require repeated intervention. In modern surgical practice, there are various ways to prevent toric IOL rotation. The most popular method is the implantation of capsular rings (CR) of various models, which should increase the stability of IOL in patients with a large axial length of the eye, but the effectiveness against other factors of IOL dislocation in CR is low and cannot completely eliminate the risk of lens displacement.

The aim. Demonstration of clinical cases of rotational instability of toric IOLs and methods of its prevention and relief by the method of posterior optic capture.

Material and methods. Clinical cases of rotational instability of toric IOLs are presented on the example of patients with capsulorexis of excessive diameter and rotation in the late postoperative period. The patients underwent cataract phacoemulsification with implantation of a toric intraocular lens with the implementation of a posterior capture of toric IOL optics.

Results. The postoperative period was calm against the background of standard therapy. The period of postoperative follow-up was 2–3 months. Both patients had high and stable visual acuity from 0.7 to 1.0 after surgery. The thiol lenses maintained a centered position and were positioned in accordance with the calculated axis, which was confirmed by the OCT data of the anterior segment. The optical zone was transparent in both cases, and there were no signs of Ellingson's syndrome and iris transillumination.

Conclusion. The method of posterior optic capture of IOL makes it possible to effectively and safely solve the problem of rotational instability of toric IOL.

Key words: IOL rotation, IOL capture, IOL dislocation, toric IOL, secondary cataract

Received: 06.02.2024
Accepted: 14.03.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Direev A.O., Egorova E.V., Talalaev M.A. The posterior optic capture as a way to increase the rotational stability of toric intraocular lenses. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 164-171. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.16

ВВЕДЕНИЕ

Хирургия хрусталика на современном этапе — это не только удаление катаракты, но и рефракционное вмешательство, в подавляющем большинстве случаев позволяющее устранить любую аметропию, в том числе роговичный астигматизм. По данным Hoffmann P.C. и соавт. (2010) среди обследованных пациентов с катарактой от 16 до 22 % нуждались в коррекции астигматизма в 1,5 диоптрии (D) и более [1]. В различных исследованиях показано, что ряд асферических интраокулярных линз (ИОЛ), особенно мультифокальные ИОЛ, недостаточно эффективны при наличии остаточного астигматизма $\geq 1,0$ диоптрии (D) [2]. Имплантация торических ИОЛ (ТИОЛ) является наиболее оптимальным способом одновременной коррекции астигматизма при удалении катаракты в связи с высокой предсказуемостью результатов и безопасностью [3]. Однако в отдельных случаях может наблюдаться ротация ТИОЛ в послеоперационном периоде, что влечет за собой снижение эффективности интраокулярной коррекции. Причиной неустойчивости ИОЛ являются: неполное удаление вискоэластика из капсульного мешка, несостоятельность переднего капсулорексиса, интраоперационное смещение ТИОЛ, вызванное ирригационными потоками при удалении вискоэластика из передней камеры или гидратации тоннеля и парacentезов [4]. Для репозиции ТИОЛ требуется повторное вмешательство с целью правильного размещения линзы и устранения факторов, которые вызвали ротацию ТИОЛ.

Вариантом решения проблемы является метод заднего «захвата» оптики ИОЛ — “optic buttonholing”, предложенный Н. Gimbel и В. DeBrooff в 1994 году для профилактики вторичной катаракты у детей, а затем описанный авторами в различных модификациях для иных целей [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель нашего сообщения — продемонстрировать на клинических примерах метод заднего «захвата» ТИОЛ для повышения ее стабильности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Суть метода заднего «захвата» оптики ИОЛ заключается в особой фиксации ТИОЛ, при которой гаптические элементы линзы находятся в сводах капсульного мешка хрусталика (КМХ), а оптическая часть через отверстие заднего капсулорексиса (ЗКР) выводится за заднюю капсулу, таким образом, ТИОЛ ущемляется в заднем капсулорексисе, что приводит к стабильному положению линзы. Кроме того, происходит адгезия листков КМХ над оптикой ИОЛ, что «запечатывает» клетки хрусталикового эпителия без возможности их миграции в оптическую зону и обеспечивает профилактику появления вторичной катаракты в отдаленном послеоперационном периоде

[5]. Значимой особенностью данного метода является сохранность передней гиаловидной мембраны.

Клинический пример 1

Пациент В., 75 лет, мужчина, обратился в клинику с жалобами на снижение зрения левого глаза. При проведении офтальмологического обследования выявлено помутнение хрусталика слева и установлен диагноз: зрелая возрастная катаракта левого глаза. Сложный миопический астигматизм левого глаза.

Принято решение о проведении стандартной фактоэмульсификации катаракты с имплантацией торической интраокулярной линзы.

Оперативное лечение проведено на системе Centurion (Alcon, США). При выполнении фактоэмульсификации катаракты на этапе переднего капсулорексиса «молочной» катаракты, высокое внутрикапсульное давление способствовало центробежному уходу капсулорексиса на периферию КМХ, увеличив его диаметр до 6–7 мм (рис. 1 А). S-образную торическую ИОЛ (Акрисоф TORIC IQ SN6AT3 (Alcon) +17.5) имплантировали в капсульный мешок, после чего стала очевидной несостоятельность переднего капсулорексиса, заключающаяся в отсутствии контакта передней капсулы с краем оптической части ИОЛ по всей окружности, что создавало условия для ротации и дислокации ИОЛ (рис. 1 Б, В). Линза имела неустойчивое положение и самопроизвольно ротировалась при манипуляциях в передней камере глаза. С целью фиксации ориентации ТИОЛ выполнили задний «захват» оптики линзы и ее позиционирование в соответствии с предварительной разметкой оси цилиндра линзы на роговице (рис. 2). Операцию завершили вымыванием вискоэластика, инъекцией антибиотика, наложением стерильной повязки.

На следующий день после операции острота зрения — 1.0 без коррекции. ИОЛ сохраняла центральное положение, положение меток на ИОЛ соответствовало расчетной оси, оптическая зона прозрачна. По данным ОКТ-исследования морфология макулярной зоны не изменена. Послеоперационный период протекал спокойно на фоне стандартной терапии.

Срок послеоперационного наблюдения составил 3 месяца. Острота зрения оперированного глаза — 1.0. ИОЛ сохраняла центрированное положение и располагалась в соответствии с расчетной осью, передняя гиаловидная мембрана интактна, что подтверждалось данными ОКТ переднего отрезка (рис. 3). Оптическая зона прозрачна, признаки синдрома Эллингсона и транслюминация радужки отсутствовали.

Клинический пример 2

Пациент А., 62 года, мужчина, госпитализирован в клинику для оперативного лечения дислокации ИОЛ левого глаза. В анамнезе фактоэмульсификация катаракты с имплантацией внутрикапсульных колец и ИОЛ (Torica-aAY (Human Optics)) на обоих глазах 1 месяц назад. За неделю до обращения пациент отметил снижение зрения левого глаза. При осмотре положение ИОЛ в обоих глазах внутрикапсульное и центральное, однако, в левом глазу выявлено ротационное смещение ТИОЛ на 40 градусов от расчетной оси.

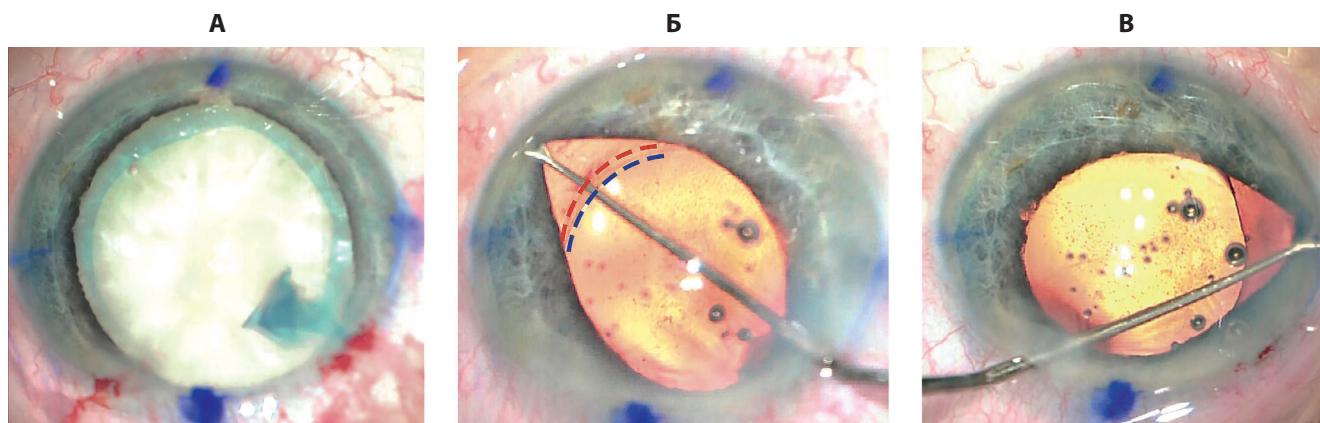


РИС. 1.

Фрагменты хирургического вмешательства. Пациент В., 75 лет, левый глаз. Факоэмульсификация катаракты с имплантацией (Акрисоф TORIC IQ SN6AT3 (Alcon), +17.5 Д) с выполнением заднего «захвата» оптики ИОЛ при несостоятельности переднего капсулорексиса: А — увеличенный диаметр капсулорексиса, обусловленный набухающей катарактой; Б, В — отсутствие прикрытия оптики ИОЛ по всей окружности (красный пунктир — край капсулорексиса, синий пунктир — край ИОЛ). Фотографии с операционного микроскопа

FIG. 1.

Fragments of surgical intervention. Patient V., 75 years old, left eye. Phacoemulsification of cataracts with implantation (Acrysof TORIC IQ SN6AT3 (Alcon), +17.5 D) with the achievement of a posterior capture of IOL optics in case of anterior capsulorexis failure: A — increased diameter of capsulorexis due to swelling cataract; Б, В — In the absence of covering of IOL optics along the entire circumference (red dotted line is the edge of capsulorexis, blue dotted line is the edge of the IOL). Photos made through the operating microscope

Проведена репозиция торической ИОЛ левого глаза с одновременным выполнением заднего «захвата» ТИОЛ (рис. 4 А, Б). На следующий день после операции левый глаз пациента умеренно раздражен, роговица прозрачна, зрачок 2,5 мм, центрирован, внутриглазное давление в норме, ИОЛ в правильном положении в соответствии с расчетной осью, оптическая зона чистая. Острота зрения 0,2 sph -2.5 = 0.7 (остаточная миопия слабой степени в данном случае – это рефракция цели).

Срок наблюдения составил 2 мес. Острота зрения осталась без изменений. Положение ТИОЛ было стабильным и соответствовало расчетному, оптическая зона прозрачна, признаки вторичной катаракты отсутствовали (рис. 5).

Данные клинические случаи наглядно демонстрируют возможность надежной фиксации торической ИОЛ, что обеспечивает стабильные зрительные функции.

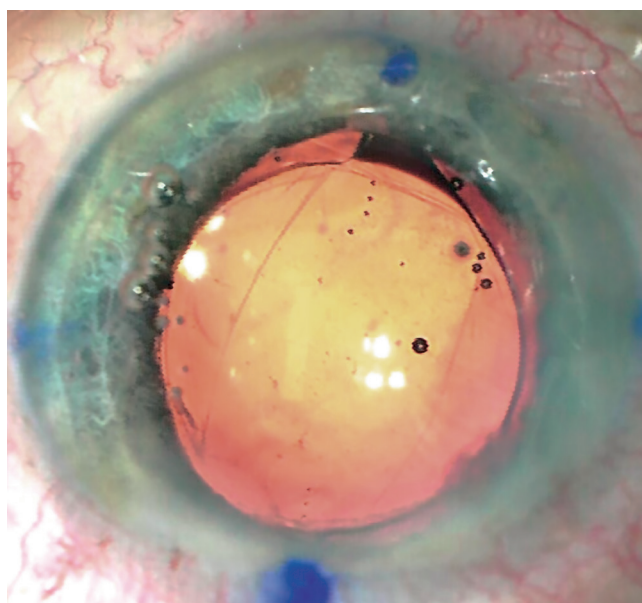


РИС. 2.

Завершение операции: артифакция, (Акрисоф TORIC IQ SN6AT3 (Alcon), +17.5 Д) центрирована и позиционирована в соответствии с разметкой, произведен «захват» оптики ИОЛ. Фотографии с операционного микроскопа

FIG. 2.

Completion of the operation: IOL (Acrysof TORIC IQ SN6AT3 (Alcon), +17.5 D) is centered and positioned in accordance with the marking, the optics of the IOL are captured. Photos made through the operating microscope

ОБСУЖДЕНИЕ

Одновременная коррекция астигматизма при хирургии катаракты путем имплантации торической ИОЛ в наши дни является стандартной операцией и обычно приводит к стабильному послеоперационному эффекту [4]. Однако в случае ротации ТИОЛ в капсульном мешке на каждый градус вращения приходится потеря эффективности цилиндрической коррекции в 3,3 %, а при повороте на 30° и более сила цилиндра ИОЛ полностью исчезает [6].

К факторам, приводящим к ротации ТИОЛ, относят: большую осевую длину глаза, большой диаметр роговицы, большую толщину хрусталика и несостоятельность переднего и заднего капсулорексиса при ятрогенных осложнениях фактоэмульсификации катаракты.

В исследовании Zhu X. et al. (2016) была выявлена положительная прямая связь между осевой длиной глаза и степенью ротации ТИОЛ [7]. По данным исследования Li S. et al. (2020), толщина хрусталика также показала значимую положительную связь с вращением ИОЛ;

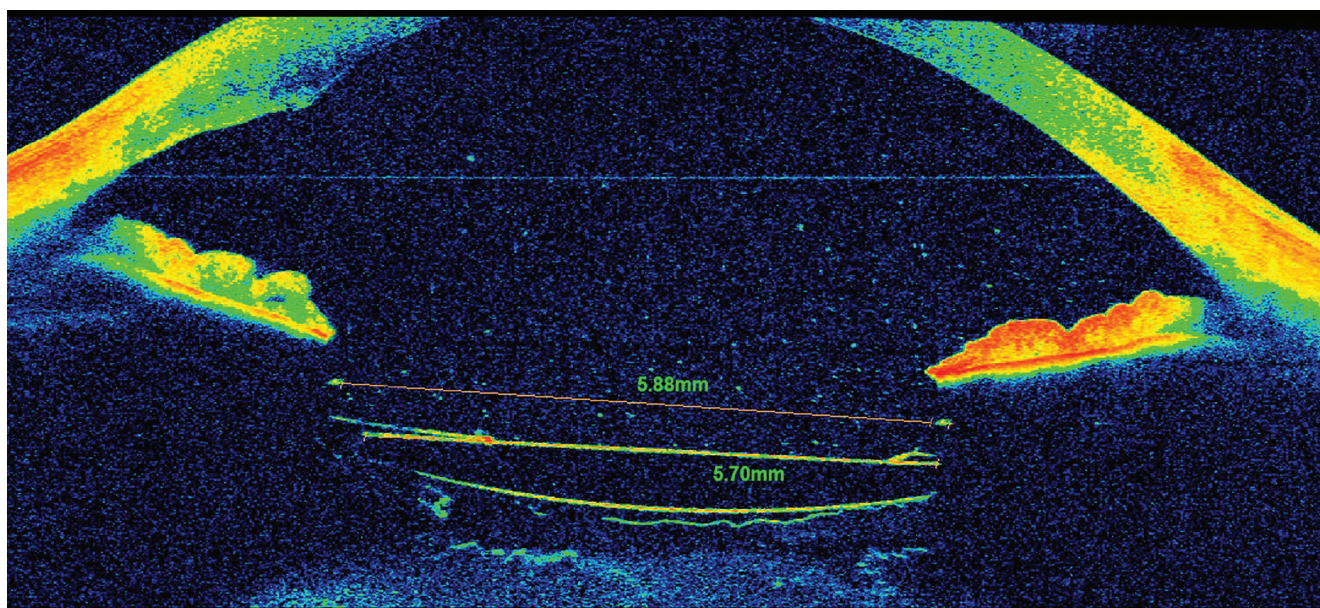


РИС. 3.

Пациент В., 75 лет, левый глаз. Артефакция после ФЭК + ИОЛ (Акрисоф TORIC IQ SN6AT3 (Alcon), +17.5 Д) с выполнением заднего капсулорексиса с задним «захватом» оптики ИОЛ. ОКТ-сканограмма

FIG. 3.

Patient V., 75 years old, left eye. Pseudophakia, the eye after phacoemulsification + IOL (Acrysof TORIC IQ SN6AT3 (Alcon), +17.5 D) with posterior capsulorexis with posterior optic capture IOL. OCT scan

авторы полагают, что ротация линзы происходит вследствие несоответствия размеров капсульного мешка размерам ТИОЛ [8]. Также большое влияние на стабильность положения ТИОЛ оказывает форма, положение и размер переднего капсулорексиса. Отсутствие покрытия края

оптики ТИОЛ листком передней капсулы создает условия для ее смещения, повышая риск ротации ТИОЛ [8, 9]. В работе Yao Y. Et al. (2021) также выявлены ассоциации между диаметром роговицы, глубиной передней камеры, толщиной хрусталика и частотой вращения ТИОЛ [10].

А

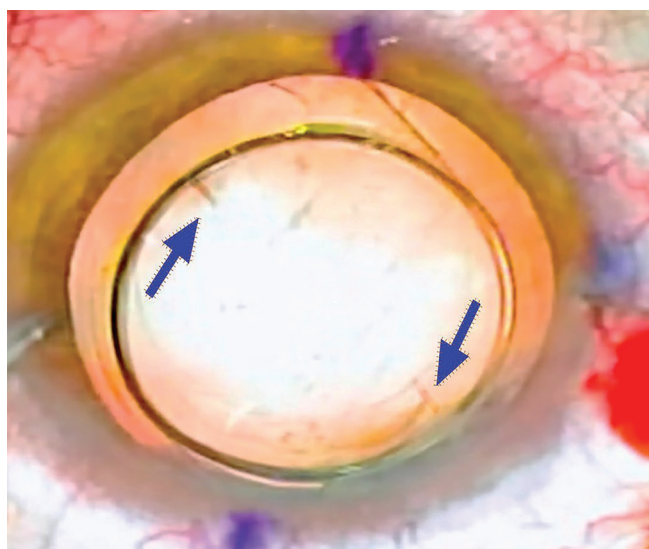


РИС. 4.

Фрагменты хирургического вмешательства. Пациент А., 62 года. Репозиция торической ИОЛ (Torica – aAY (Human Optics)) с выполнением заднего «захвата» оптики ИОЛ при ротационной нестабильности: А — положение ИОЛ до репозиции; Б — положение ИОЛ после репозиции с выполнением заднего капсулорексиса и «захватом» оптики (синие стрелки — торические метки ИОЛ, зеленые стрелки — края заднего капсулорексиса). Фотографии с операционного микроскопа

Б

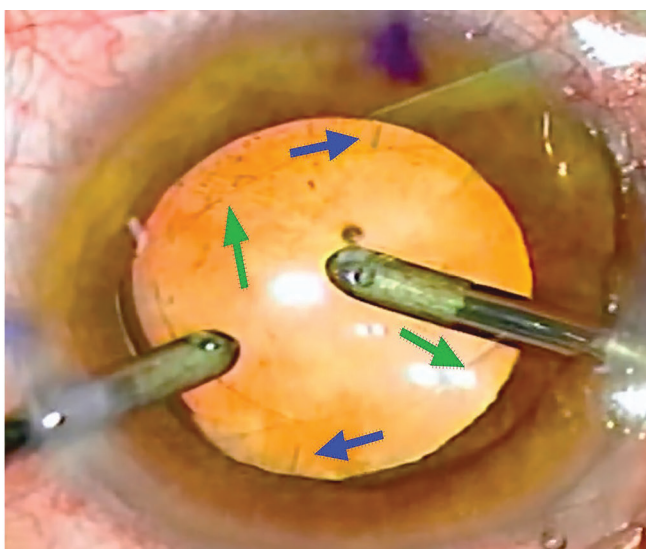


FIG. 4.

Fragments of surgical intervention. Patient A., 62 years old. Reposition of toric IOL (Torica-aAY (Human Optics)) with the achievement of the posterior "capture" of the IOL optics in case of rotational instability: A – the position of the IOL before reposition; Б - the position of the IOL after reposition with the achievement of the posterior capsulorexis and the "capture" of the optics (blue arrows are the toric marks of the IOL, green arrows are the edges of the posterior capsulorexis). Photos made through the operating microscope

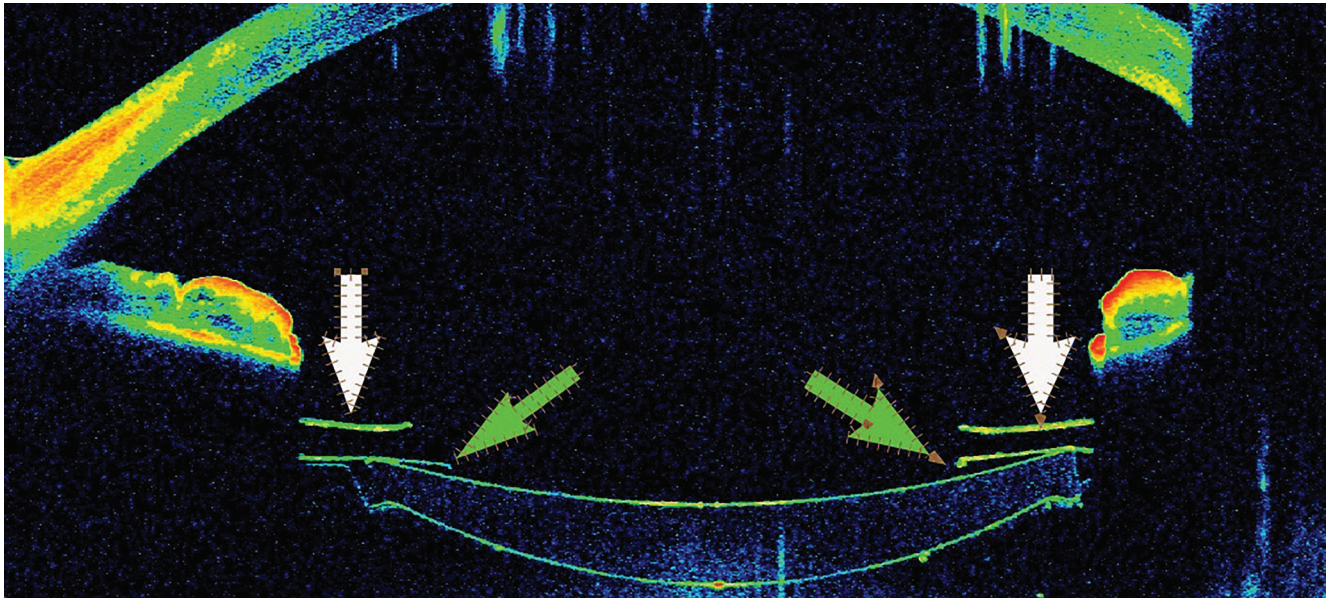


РИС. 5.

Пациент А., 62 года, левый глаз. Артефакция после репозиции торической ИОЛ (Torica-aAY (Human Optics)) с выполнением заднего капсулорексиса с задним «захватом» оптики ИОЛ (белые стрелки – край переднего капсулорексиса, зеленые стрелки – края заднего капсулорексиса). ОКТ-сканогрaмма

FIG. 5.

Patient A., 62 years old, left eye. Pseudophakia after reposition of toric IOL (Torica-aAY (Human Optics)) with the performance of posterior capsulorexis with a posterior "capture" of the IOL optics (white arrows are the edge of the anterior capsulorexis, green arrows are the edges of the posterior capsulorexis). OCT-scan

В приведенных нами клинических примерах наблюдалась ротация ТИОЛ в капсульном мешке. Причиной ротации ТИОЛ в примере № 1 являлась несостоятельность переднего капсулорексиса, а в примере № 2 — большая осевая длина глаза (26,87 мм) с большим диаметром роговицы 12,4 мм и, видимо большим диаметром КМХ [11].

По данным крупного исследования Американской академии офтальмологии (исследуемая группа представлена 6482 случаями), большинство репозиций роторированных ТИОЛ происходило в течение нескольких дней и, крайне редко, через несколько недель после операции [12]. Авторы исследования отмечают прямую отрицательную связь между возрастом и риском ротации на каждое 5-летнее увеличение возраста, связывая это с эластичностью капсулы и физической активностью в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, стабильность ТИОЛ определяется фибронектином, обеспечивающим процесс адгезии поверхности ИОЛ с капсульным мешком, занимающим несколько недель [13]. В нашем случае ротация произошла через 1 месяц после операции, что говорит об отсутствии полной адгезии между ИОЛ и КМХ. Связь возраста и физической активности в раннем послеоперационном периоде с ротацией в приведенном примере также не прослеживается.

В современной хирургической практике существуют различные способы профилактики ротации ТИОЛ. Наиболее популярным способом является имплантация внутрикапсульных колец (ВКК) различных моделей, что должно повышать стабильность ИОЛ у пациентов с большой осевой длиной глаза [1, 14]. Однако имплантации ВКК при первичной хирургии в нашем

примере № 2 не смогла препятствовать вращению ИОЛ через 1 месяц после операции, а в примере № 1 ВКК не оказало бы никакого влияния на несостоятельность переднего капсулорексиса.

К менее распространенным методам профилактики ротации ТИОЛ относят передние и задние «захваты» оптики ИОЛ, заключающиеся в ущемлении ИОЛ в переднем или заднем капсулорексисе [15, 16, 17]. Авторы, разработавшие технику ущемления ИОЛ в переднем капсулорексисе, в качестве главного показания к методике заявляют фиксацию ИОЛ при интраоперационных дефектах задней капсулы. Сама техника заключается в выведении оптической части ТИОЛ через передний капсулорексис и ее позиционирование на передней капсуле в соответствии с торической разметкой, гаптические элементы при этом остаются в капсульном мешке [16]. Также существует модификация данной техники, где дополнительно к вышеописанным действиям на оптику ТИОЛ наносят насечки, в которых ущемляются листки передней капсулы с целью усиления фиксации линзы [17]. Однако данные способы стабилизации ТИОЛ обладают существенными недостатками в виде высокого риска ятрогенной деформации и нарушения целостности ТИОЛ; повышения риска помутнения задней капсулы хрусталика в отдаленном послеоперационном периоде, так как нарушается процесс оптимального формирования комплекса «КМХ – ИОЛ», где контакт передней капсулы хрусталика с ИОЛ играет важную роль в формировании капсулярного барьера для миграции клеток хрусталикового эпителия; а также высокого риска развития таких тяжелых осложнений, как синдром дисперсии пигмента радужки (iris-chafing syndrome) и синдром Эллинсона (UGH-syndrome).

В связи с этим по нашему мнению, лучшим методом фиксации ТИОЛ является задний «захват» оптики ИОЛ, заключающийся в выполнении первичного заднего капсулорексиса (ПЗКР) после внутрикапсульной имплантации ИОЛ, через который оптика ИОЛ выводится за заднюю капсулу, а гаптические элементы остаются в сводах капсульного мешка. Таким образом, ТИОЛ надежно фиксируется, при этом отсутствуют вышеописанные недостатки ущемления оптики линзы в переднем капсулорексисе.

Задний «захват» оптики ТИОЛ, выполненный в описанных клинических случаях, позволил не только добиться центрации и стабилизации ТИОЛ без риска ротации и наклона, но и создал барьер из оптики ИОЛ для миграции клеток хрусталикового эпителия по переднему гиалоиду, таким образом, предотвратив развитие в будущем вторичной катаракты.

Безопасность и эффективность заднего «захвата» оптики ИОЛ без торического компонента были доказаны в различных исследовательских работах. При анализе отдаленных результатов было выявлено: снижение частоты вторичной катаракты за счет создания барьера в виде оптической части ИОЛ, прикрывающей гиалоид; низкий риск ретинальных осложнений, в том числе макулярного отека, так как передний гиалоид остается интактным [15, 17, 18]. Данные утверждения нашли свое подтверждение в представленных клинических случаях № 1 и № 2.

В нашей работе у вышеописанных пациентов при контрольных осмотрах в послеоперационном периоде сохранялась прозрачная оптическая зона и отсутствовали изменения в макулярной зоне. Тем не менее, задний капсулорексис и его модификация в виде заднего «захвата» оптики ИОЛ среди хирургов считается манипуляцией высокого риска. Авторы убеждены, что выполнение ПЗКР в сочетании с «захватом» оптики ИОЛ требует дополнительных знаний и навыков, однако, как и любой другой шаг в оперативном лечении катаракты, он хорошо контролируется при соблюдении необходимых хирургических принципов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод заднего «захвата» оптики ИОЛ позволяет эффективно и безопасно решить проблему ротационной нестабильности торической ИОЛ.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hoffmann PC, Hütz WW. Analysis of biometry and prevalence data for corneal astigmatism in 23 239 eyes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2010; 36(9): 1479-1485. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.02.025
2. Thulasidas M, Kadam A. Toric intraocular lens: A lit-

erature review. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2021; 14(2): 197-208. doi: 10.4103/tjo.tjo_43_21

3. Seth SA, Bansal RK, Ichhpujani P, Seth NG. Comparative evaluation of two toric intraocular lenses for correcting astigmatism in patients undergoing phacoemulsification. *Indian journal of ophthalmology*. 2018; 66(10): 1423. doi: 10.4103/ijo.IJO_73_18

4. Kramer BA, Hardten DR, Berdahl J. Rotation characteristics of three toric monofocal intraocular lenses. *Clinical Ophthalmology*. 2020; 14: 4379-4384. doi: 10.2147/OPHT.S285818

5. Gimbel HV, DeBroff BM. Posterior capsulorhexis with optic capture: maintaining a clear visual axis after pediatric cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 1994; 20(6): 658-664doi: 10.1016/S0886-3350(13)80659-1

6. Gangwani V, Hirnschall N, Findl O, Maurino V. Multifocal toric intraocular lenses versus multifocal intraocular lenses combined with peripheral corneal relaxing incisions to correct moderate astigmatism. *J Cataract Refract Surg*. 2014; 40: 1625-1632. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.01.037

7. Zhu X, He W, Zhang K, Lu Y. Factors influencing 1-year rotational stability of AcrySof toric intraocular lenses. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(2): 263-268. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306656

8. Li S, Li X, He S. Early postoperative rotational stability and its related factors of a single-piece acrylic toric intraocular lens. *Eye*. 2020; 34(3): 474-479. doi: 10.1038/s41433-019-0521-0

9. Torquetti L. Toric intraocular lens rotation related to the capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg*. 2015; 41(2): 483. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.12.046

10. Yao Y, Meng J, He W, et al. Associations between anterior segment parameters and rotational stability of a plate-haptic toric intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 2021; 47(11): 1436-1440. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000653

11. Kim CS, Kim SY, Park YH, Lee YC. Change in ocular dimensions with age in patients with emmetropia. *J Korean Ophthalmol Soc*. 2008; 49: 425-432. doi: 10.3341/jkos.2008.49.3.425

12. Kramer BA, Berdahl J, Gu X, Merchea M. Real-world incidence of monofocal toric intraocular lens repositioning: analysis of the American academy of ophthalmology IRIS registry. *J Cataract Refract Surg* 2022; 48(3): 298-303. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000748

13. Linnola RJ, Werner L, Pandey SK. Adhesion of fibronectin, vitronectin, laminin, and collagen type IV to intraocular lens materials in pseudophakic human autopsy eyes: part 1: histological sections. *J Cataract Refract Surg*. 2000; 26(12): 1792-1806. doi: 10.1016/S0886-3350(00)00748-3

14. Vokrojová M, Havlíčková L, Brožková M, Hlinomazová Z. Effect of capsular tension ring implantation on postoperative rotational stability of a toric intraocular lens. *J Refract Surg* 2020; 36(3): 186-192. doi: 10.3928/1081597X-20200120-01

15. Menapace R. Posterior capsulorhexis combined with optic buttonholing: an alternative to standard in-

the-bag implantation of sharp-edged intraocular lenses? A critical analysis of 1000 consecutive cases. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2008; 246(6): 787-801. doi: 10.1007/s00417-008-0779-6

16. Мачехин В.А., Ченчик А.Д. *Способ устранения смещений заднекамерных ИОЛ*: Патент № 2306908 С1 Рос. Федерация; МПК А61F 9/007. № 2005138373/14: заявл. 12.12.2005: опубл. 27.09.2007. [Machekhin VA, Chenchik AD. *Method for eliminating posterior chamber intraocular lenses*: Patent No. 2306908 C1 of the Russian Federation. 2005. (In Russ.)].

17. Федяшев Г.А. Оценка эффективности метода повышения ротационной стабильности торических

интраокулярных линз. *Офтальмология*. 2015; 12(3): 44-47. [Fedjashev GA. Evaluating the method increasing of toric intraocular lenses rotational stability. *Ophthalmology in Russia*. 2015; 12(3): 44-47. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2015-3-44-47

18. Scheers D, Van Os L, Ni Dhubhghaill S, Wouters K, Tassignon MJ. Clinically significant pseudophakic cystoid macular edema after bag- in-the-lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2020; 46(6): 606–611. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000102

Сведения об авторах

Дирев Артем Олегович – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог 2-го офтальмологического отделения Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; младший научный сотрудник научно-инновационного отдела НИИТПМ – филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦИГ СО РАН»; e-mail: dr.direev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3801-6844>

Егорова Елена Владиленовна – доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: evva111@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2901-0902>

Талалаев Максим Александрович – врач-офтальмолог 1-го офтальмологического отделения Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; e-mail: i@stomelic.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1869-2108>

Information about the authors

Artem O. Direev – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist of the 2th Ophthalmologic Department, The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch; junior staff scientist of the Scientific and Innovation Department, Research Institute of Internal and Preventive Medicine; e-mail: dr.direev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3801-6844>

Elena V. Egorova – Dr. Sc. (Med.), deputy director for medical work of the The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch; e-mail: evva111@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2901-0902>

Maxim A. Talalaev – Ophthalmologist of the 1th Ophthalmologic Department, The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch; e-mail: i@stomelic.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1869-2108>

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

**Москалева Е.В.,
Петрова А.Г.,
Рычкова Л.В.,
Новикова Е.А.,
Козлова И.В.,
Колесникова Л.И.**

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

Автор, ответственный за переписку:
**Москалева Екатерина
Владимировна,**
e-mail: Mkatena@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Остаются недостаточно изученными изменения иммунной системы на фоне инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2. Публикаций, посвященных характеру и продолжительности нарушений иммунитета единичное количество. Сохраняются опасения возможности формирования отдаленных последствий, связанных с иммунной недостаточностью. Динамическая оценка иммунологических параметров у детей после COVID-19 крайне важна для профилактики возможных осложнений и отдаленных последствий.

Цель. Провести мониторинг параметров иммунного статуса у детей в постковидном периоде через 1, 3 и 12 месяцев.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 детей г. Иркутска с диагнозом COVID-19. Исследование иммунного статуса, определение наличия специфических антител А, М, G и титра IgG к вирусу SARS-CoV-2 осуществлялся через 1, 3, 12 месяцев после острого периода COVID-19.

Результаты. В постковидный период у детей через 1, 3, 12 месяцев после COVID-19 выявляются изменения параметров иммунитета – клеточного, гуморального звеньев и системы фагоцитоза. Наибольшие изменения наблюдались через 12 месяцев после COVID-19 в виде отрицательной динамики показателей фагоцитоза ($p < 0,001$). Через 1, 3 и 12 месяцев не изменяется доля детей с отклонениями показателей клеточного иммунитета ($p > 0,05$). Уровни общих иммуноглобулинов у большинства детей находились в референсном интервале ($p > 0,05$). Через год у всех детей определялись IgG к SARS-CoV-2 ($p < 0,0001$) при этом 96,7 % имели высокий титр антител.

Заключение: Изменения показателей иммунного статуса у детей после COVID-19 можно рассматривать в качестве предикторов в постковидном периоде отдаленных последствий, включая развитие хронической инфекционной патологии. Необходимо продолжить динамический мониторинг состояния иммунитета и состояния здоровья детей после перенесенной COVID-19.

Ключевые слова: дети, COVID-19, иммунный статус, SARS-CoV-2

Статья поступила: 24.02.2025
Статья принята: 10.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Москалева Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Новикова Е.А., Козлова И.В., Колесникова Л.И. Динамическая оценка иммунного статуса у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 172-179. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.17

THE DYNAMIC ASSESSMENT OF IMMUNE STATUS IN CHILDREN AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION

**Moskaleva E.V.,
Petrova A.G.,
Rychkova L.V.,
Novikova E.A.,
Kozlova I.V.,
Kolesnikova L.I.**

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

Corresponding author:
Ekaterina V. Moskaleva,
e-mail: Mkatena@mail.ru

RESUME

Background. The changes in the immune system against the background of the infectious process caused by the SARS-CoV-2 virus remain insufficiently studied. Concerns remain about the possibility of long-term consequences associated with immune deficiency. Dynamic assessment of immunological parameters in children after COVID-19 is essential to prevent possible complications and long-term consequences.

The aim. To monitor the immune status of children in post-COVID period after 1, 3 and 12 months.

Materials and methods. Sixty children of the city of Irkutsk with COVID-19 diagnosis participated in the study. Investigation of immune status, determination of the presence of specific antibodies A, M, G and titer IgG to the SARS-CoV-2 virus was carried out 1, 3, 12 months after the acute period of COVID-19.

Results. In the post-COVID period, children after 1, 3, 12 months after COVID-19 reveal changes in immune parameters – cellular, humoral link and phagocytosis system. The biggest changes were observed 12 months after COVID-19 in the form of negative dynamics of phagocytosis ($p < 0.001$). There is no change in the proportion of children with abnormal cell immunity ($p > 0.05$) over months 1, 3 and 12. Overall immunoglobulin levels in most children were within the reference range ($p > 0.05$). After a year, all children were identified with IgG to SARS-CoV-2 ($p < 0.0001$) and 96.7 % had high titer antibodies.

Conclusion. Changes in the immune status of children after COVID-19 can be considered as predictors in the post-COVID period of long-term consequences, including the development of chronic infectious pathology. The dynamic monitoring of children's immunity and health status after COVID-19 should be continued.

Keywords: children, COVID-19, immune status, SARS-CoV-2

Received: 24.02.2025
Accepted: 10.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Moskaleva E.V., Petrova A.G., Rychkova L.V., Novikova E.A., Kozlova I.V., Kolesnikova L.I. The dynamic assessment of immune status in children after a new coronavirus infection. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 172-179. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.17

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в России началась в 2020 году, и в настоящее время COVID-19 имеет более низкий уровень распространения, меняется характер и выраженность клинических проявлений [1, 2]. Несмотря на то, что новая коронавирусная инфекция становится по клиническим проявлениям острого периода все меньше отличимой от большой группы респираторных вирусных инфекций, все же имеет характерные особенности течения, развития осложнений и отдаленных последствий, с вовлечением в патологический процесс почти всех органов и систем организма [3, 4, 5]. Осложнения и отдаленные последствия инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, остаются актуальной проблемой современного практического здравоохранения. В начале пандемии (2020–2021 гг.) складывалось мнение, что дети менее восприимчивы к вирусу SARS-CoV-2 и детский организм меньше подвержен его патологическому действию. В то же время, 18 % диагностированных случаев заражения COVID-19 приходилось на детское население, из которых 6 % – дети дошкольного возраста; 12 % – школьного возраста. У большинства детей новая коронавирусная инфекция протекала бессимптомно или имела легкие проявления, а отдаленные последствия, характерные для постковидного синдрома, по данным литературы, наблюдаются более чем у 70 % детей, и могут сохраняться от нескольких месяцев и дольше [6, 7, 8]. Данные об обратимости и длительности сохранения постковидных симптомов очень скудные [9, 10]. Описаны соматические, психоэмоциональные нарушения, значительно влияющие на качество жизни детей [10–14]. В ряде исследований была установлена связь развития постковидного синдрома с нарушениями функций иммунной системы и дисбалансом концентрации некоторых цитокинов [15–18]. По-прежнему остаются недостаточно изученными и отличаются от других респираторных инфекций изменения иммунной системы на фоне текущего инфекционного процесса [19, 20]. Научных работ по изучению данного вопроса немного, посвященных характеру и продолжительности нарушений иммунитета — единичны [21–24]. Тем не менее, сохраняются опасения возможности формирования отдаленных последствий, связанных с иммунной недостаточностью, особенно в детском возрасте [25, 26, 27]. Наблюдения за изменениями показателей иммунного статуса у детей в динамике после перенесенной новой коронавирусной инфекции имеют достаточно высокую актуальность для формирования прогностических алгоритмов течения постковидного периода и оценки риска развития осложнений и последствий COVID-19.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести мониторинг параметров иммунного статуса у детей в постковидном периоде через 1, 3 и 12 месяцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе организованного проспективного клинического исследования на когортной основе изучено состояние иммунного статуса у детей г. Иркутска, переболевших легкой формой течения COVID-19. В период с октября по ноябрь 2020 года было включено 60 детей в возрасте от 3 до 17 лет, которые получали лечение в амбулаторных условиях в ОГАУЗ «Иркутская городская детская поликлиника № 1» после подтвержденного диагноза коронавирусной инфекции. Соотношение полов в группе составило 50 % мальчиков и 50 % девочек, средний возраст участников — 12 лет.

Для оценки иммунного статуса проводились наблюдения через 1, 3 и 12 месяцев после острого периода заболевания. Исследования включали анализ медицинских карт, клиническое обследование, определение иммунного профиля и наличия антител А, М, G, а также титр иммуноглобулинов G к SARS-CoV-2. Критерии исключения из исследования включали отказ от участия, наличие острых респираторных инфекций с повышенной температурой, обострение хронических заболеваний за 2 недели до исследования и несоответствие требованиям к подготовке к обследованию (прием пищи, напитков с кофеином, лекарственных препаратов в промежутке 10–12 час до исследования, физическая нагрузка в течение 3 суток до исследования, пассивное и активное курение в день исследования).

Иммунологические исследования проводились в ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр», где оценивались показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также функциональность фагоцитарной системы. Методом проточной цитофлуориметрии определялись количественные соотношения основных иммунокомпетентных клеток: Т-лимфоцитов (HLA DR+CD3+, CD3+), В-лимфоцитов (CD19+CD3-), натуральных киллеров (CD56+CD16+CD3-), а также подгрупп Т-лимфоцитов (CD3+CD8+, CD3+CD4+). Были рассчитаны относительные и абсолютные показатели содержания этих клеток в крови, а также иммунорегуляторный индекс.

В рамках комплексного иммунологического исследования уровня общих иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG проводилось определение концентраций в сыворотке крови методом твердофазного ИФА с использованием специализированных тест-систем «IgA общий-ИФА-БЕСТ», «IgM общий-ИФА-БЕСТ» и «IgG общий-ИФА-БЕСТ». Для оценки состояния фагоцитоза изучались ключевые параметры: активность нейтрофилов, их фагоцитарное число и индекс. Функциональная компетентность системы фагоцитоза определялась путем анализа спонтанной и индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных клеток.

Показатели иммунного статуса, превышающие или не достигающие возрастно-областных референсных значений, рассматривались как патологические отклонения. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения

«Statistica 6.0» посредством описательных статистических методов и критерия χ^2 Пирсона для сравнения относительных величин. Расчеты доверительного интервала (ДИ) для долей проводились через онлайн-калькуляторы.

Визуализация результатов исследования выполнялась с помощью Microsoft Excel на платформе Windows 2010.

Проект был одобрен этическим комитетом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (протокол № 7 от 02.10.2020 г.) при строгом соблюдении принципов Хельсинкской декларации ВОЗ 1964 года в редакции 2013 года, а также норм и правил клинической практики в Российской Федерации (приказ Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016 г.). Исследование проводилось с получения информированного согласия всех участников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе первоначального этапа нашего исследования [25], установлено значительное снижение показателей фагоцитоза в постковидный период. У половины больных отмечено снижение фагоцитарного индекса (53,3 %, 95% ДИ 40,1–66,1 %), фагоцитарного числа (41,6 %, 95% ДИ 29,3–55,1 %), а также фагоцитарной активности у трети пациентов (18,3 %, 95% ДИ 9,8–30,8 %). На первом этапе у большинства детей (60,0 %; 95% ДИ 46,5–72,2 %) снижена возможность кислородозависимого фагоцитоза нейтрофилов в спонтанной люминол-зависимой хемилюминисценции, а в индуцированной почти у половины когорты (58,3 %; 95% ДИ 44,9–70,6 %) с выраженностью снижения в некоторых случаях свыше 92 % от нижней границы региональных референсных значений [25].

При оценке состояния системы фагоцитоза в динамике через 3 месяца относительно результатов, полученных через 1 месяц после заболевания, установлено, что у детей, перенесших COVID-19, состояние системы фагоцитоза не восстанавливается до возрастных значений нормы, что видно из Рисунка 1 ($p = 0,524$). Фагоцитарная активность остается сниженной у 20,0 % детей

(12/60; 95% ДИ 12,6–28,4 %) ниже референсных значений сохраняются фагоцитарный индекс у 50,0 % (30/60; 95% ДИ 11,2–24,3 %) и фагоцитарное число у 43,3 % (12/60; 95% ДИ 18,3–24,6 %).

Самые выраженные изменения наблюдались через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции в виде отрицательной динамики показателей фагоцитоза ($p < 0,001$). Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов уже определялось у 40,0 % (24/60; 95% ДИ 13,7–42,1 %) детей, фагоцитарного индекса 83,3 % (50/60; 95% ДИ 38,6–88,7 %), фагоцитарного числа 81,6 % (49/60; 95% ДИ 43,2–86,4 %). Таким образом, доля детей со снижением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа увеличилась в 1,6 ($p < 0,001$) и 2,3 раза ($p < 0,001$) соответственно (Рис. 1). Нарушения фагоцитоза, сопровождающиеся значительным снижением метаболических резервов нейтрофилов, выявлены у большинства детей (61,6 %).

Изменения основных функциональных свойств нейтрофильных лейкоцитов являются предиктором восприимчивости организма к инфекционным агентам. Выраженное динамическое снижение показателей фагоцитоза у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции способствует формированию предрасположенности к острым и рекуррентным инфекционным заболеваниям, а при длительных и стойких изменениях функции фагоцитоза могут привести к другим отдаленным последствиям и развитию хронической патологии.

Наиболее частые отклонения клеточного иммунитета в постковидный период на первом этапе исследования выявлены в показателях В-лимфоцитов CD19+ CD3- у 58,3 % (35/60; 95% ДИ 44,9–70,1 %), NK-клеток CD56+CD16+CD3- у 46,6 % (28/60; 95% ДИ 33,8–59,39 %) и активированных Т-лимфоцитов CD3+ у 61,6 % (37/60; 95% ДИ 48,2–73,6 %) детей [22].

В динамике после перенесенной новой коронавирусной инфекции выявлено, что через 1, 3 и 12 месяцев статистически значимо не изменяется доля детей с отклонениями показателей клеточного иммунитета в виде активации клеточного звена ($p > 0,05$) или снижения ($p > 0,05$) его активности ниже возрастной нормы (Рис. 2). В целом, достаточно настораживающим

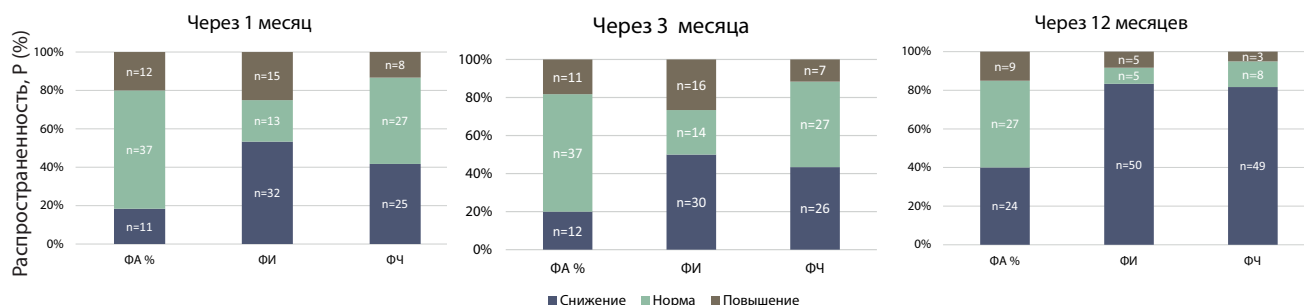


РИС. 1.

Динамика показателей фагоцитоза (ФА – фагоцитарная активность, ФИ – фагоцитарный индекс, ФЧ – фагоцитарное число), у детей в постковидный период через 1, 3, 12 месяцев ($n = 60$)

FIG. 1.

Dynamics of indicators of phagocytic activity of neutrophils in children in the post-COVID period after 1, 3, 12 months ($n = 60$)

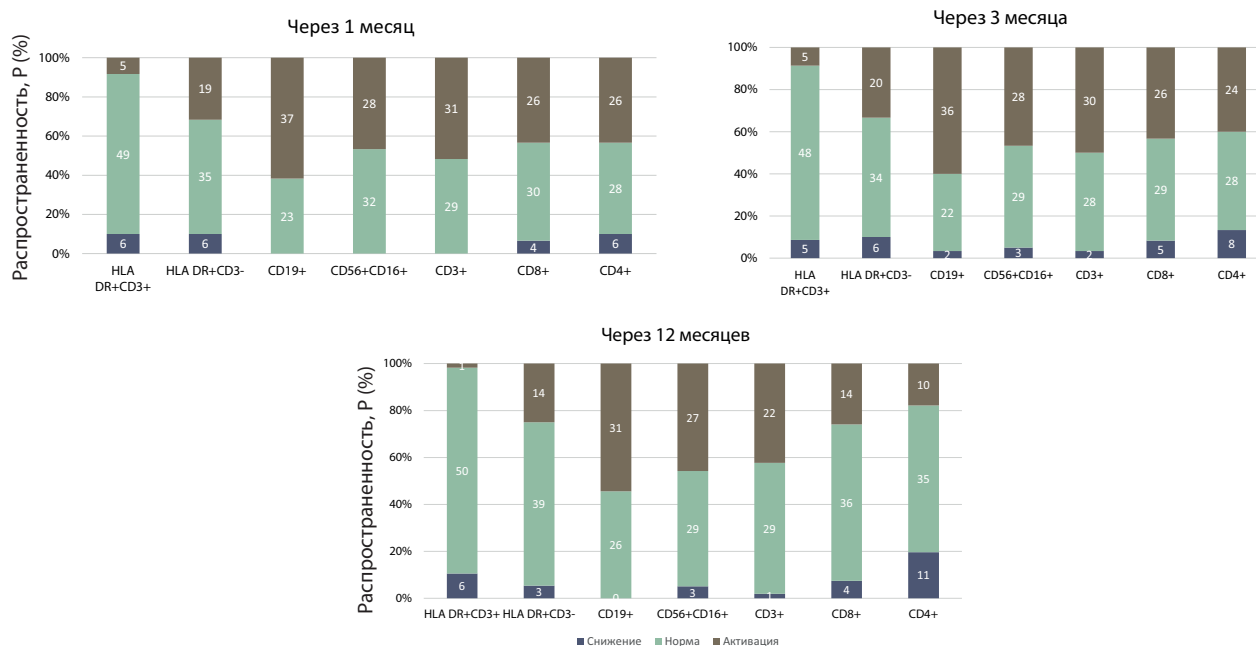


РИС. 2.

Распространенность отклонений клеточного иммунитета (109/л) у детей через 1, 3 и через 12 месяцев после COVID-19 (n = 60)

в плане риска для развития у детей отдаленных последствий COVID-19, является тот факт, что все отклонения параметров клеточного иммунитета через год после перенесенной инфекции сохранились, и восстановление до возрастных норм не произошло.

Доли детей, имеющих отклонения параметров клеточного иммунитета, достаточно высоки, при этом следует отметить наличие способности В-лимфоцитов к продукции общих иммуноглобулинов и отсутствие признаков поликлональной активации.

Уровни общих иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови у 96,7 % (58/60; 95% ДИ 87,4–99,4%), 93,3 % (56/60; 95% ДИ 82,9–97,8 %) и 96,7 % (58/60; 95% ДИ 87,4–99,4 %) детей не выходили за пределы референсного интервала [25]. Через 3 и 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей динамики в показателях уровня общих иммуноглобулинов не отмечалось ($p > 0,05$), и также у большинства детей показатели соответствовали возрастным региональным нормам.

Через месяц после выздоровления специфические антитела IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 определялись у 81,6 % (49/60; 95% ДИ 69,1–90,1 %), Ig A у 40 % (14/25; 95% ДИ 24,3–57,8 %), суммарные Ig A+M+G у 86,6 % (52/60; 95% ДИ 74,8–93,7 %) детей, Ig M к SARS-CoV-2 у 96,7 % детей (58/60; 95% ДИ 84,4–92,3%) отсутствовали (Рис. 3).

Через месяц после выздоровления уровень Ig G к коронавирусу SARS-CoV-2 в низких титрах (1:10–1:800) определялся у 78,8 % (37/49; 95% ДИ 65,1–88,0 %), средний уровень антител (1:1600–1:6400) у 21,3 % (10/49; 95% ДИ 11,2–36,1 %) и в высоких титрах (1:1280 и выше) только у 4,2 % (2/49; 95% ДИ 0,7–15,7 %), может рассматриваться как недостаточный протективный уровень

FIG. 2.

Deviations in absolute indicators of cellular immunity (109/l) in children 1, 3 and 12 months after COVID-19 (n = 60)

гуморального постинфекционного иммунитета (Рис. 4). Через год после COVID-19 доля детей, у которых определялись специфические IgG увеличилась ($p < 0,0001$) и составила 100 %, при этом большинство из них 96,7 % (56/60; 95% ДИ 93,1–98,4 %) имели высокий титр антител к SARS-CoV-2 (Рис. 4). При этом нельзя исключить, что рост специфических титров IgG через год после заболевания был обусловлен дополнительным контактом детей с вирусом SARS-CoV-2. На момент проведения третьего этапа нашего исследования среди больных коронавирусной инфекцией в г. Иркутске преобладали заболевания, вызванные вариантом «Омикрон» вируса SARS-CoV-2.

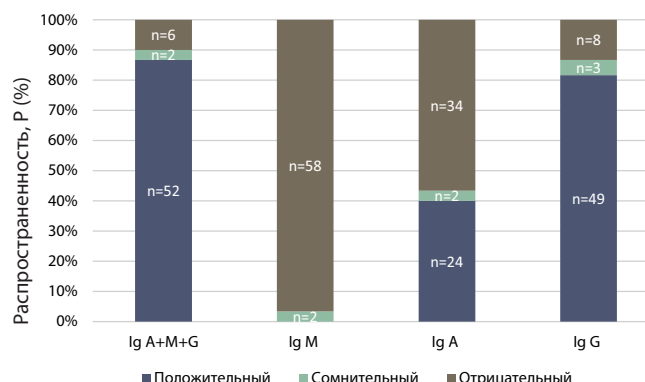


РИС. 3.

Специфические иммуноглобулины А, М, G к вирусу SARS-CoV-2 через 1 месяц после COVID-19 (n = 60)

FIG. 3.

Specific immunoglobulins A, M, G to the SARS-CoV-2 virus 1 month after COVID-19 (n = 60)

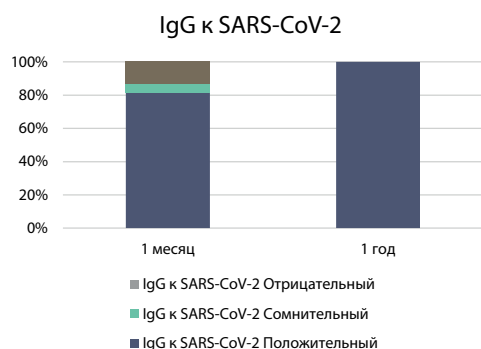


РИС. 4.

Динамика специфических антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 у детей через 1 месяц и через 1 год после заболевания (n = 60)

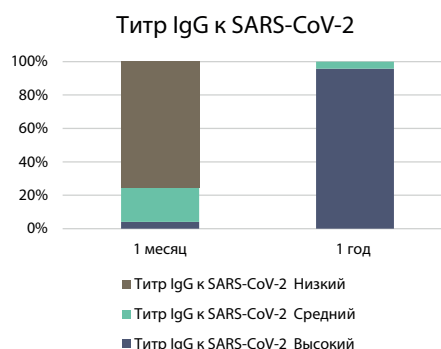


FIG.4.

Dynamics of specific IgG antibodies to the SARS-CoV-2 coronavirus in children 1 month and 1 year after the disease (n = 60)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проспективная когортная оценка иммунного статуса у детей в постковидный период демонстрирует значительные отклонения как на уровне клеточного и гуморального иммунитета, так и в работе системы фагоцитов. Через год после перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей отмечается существенное снижение показателей фагоцитоза: доля с пониженным фагоцитарным индексом возросла на 60 %, а фагоцитарного числа — вдвое, что указывает на серьезные нарушения и может привести к повышенной чувствительности к различным инфекциям в постковидном периоде, частым воспалительным реакциям и риску развития хронических заболеваний. Хотя синтез антител IgG к SARS-CoV-2 сохраняется, их уровень у 67 % детей через месяц после болезни остается низким, что свидетельствует о недостаточной гуморальной защите и потенциально слабом специфическом иммунном ответе. Однако спустя год антитела обнаруживаются уже у всех обследованных с высокими титрами, что указывает на восстановление защитного уровня гуморального постинфекционного иммунитета. Полученные данные подчеркивают значительные изменения в детском иммунитете после COVID-19, которые могут быть ключевыми факторами развития постковидного синдрома. Требуется дальнейшее углубленное изучение динамики иммунных процессов и клиническое наблюдение за детьми, перенесших инфекцию SARS-CoV-2.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность администрации ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» в лице Ильюшиной Татьяны Сергеевны и Воржевой Альбины Николаевны за активное содействие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO/2019-nCoV/PostCOVID-19condition/CA/Clinical_case_definition/2023.1. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1> [access date: 26.09.2022].
2. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long-COVID — mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021; 374: n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648
3. Балькова Л.А., Ширманкина М.В., Владимиров Д.О., Наumenko Е.И., Самошкина Е.С., Чернышова Р.А. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения. *PMЖ. Мать и дитя*. 2022; 5(4): 366-372. [Balykova LA, Shirmankin MV, Vladimirov DO, Naumenko EI, Samoshkin ES, Chernyshova RA. Post-COVID syndrome in children and adolescents: literature review and description of clinical observation. *RMJ. Mother and child*. 2022; 5(4): 366-372. (In Russ.).] doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372
4. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(6): 603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603
5. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, et al. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020; 56(5): 2003276. doi: 10.1183/13993003.03276-2020
6. Жмаева Л.И. Е. В. Гриценко, Н. А. Ажурманова. Изменение состояния здоровья детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2022; 2(54): 35-38. [Zhmaeva LI, Gryzenko EV, Azurmanova NA. Change in the health status of children who have undergone a new coronavirus infection. *Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital*. 2022; 2(54): 35-38. (In Russ.).]
7. Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М., Бережная И.В., Махаева А.В. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022; 1: 8-14. [Zakharova IN, Osmanov IM, Curogova TM, Beemnaya IV, Mahayeva AV. Post-COVID

syndrome in children with COVID-19 structure. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022; 1: 8-14. (In Russ.). doi: 10.26442/26586630.2022.1.201515

8. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей. Международный научно-исследовательский журнал. 2021; 9(111): 35-39. [Ivanova ON. Post-COVID syndrome in children. *International journal of research and research*. 2021; 9(111): 35-39. (In Russ.). doi: 10.23670/IRJ.2021.9.111.040

9. Балахонов С.В., Дубровина В.И., Чеснокова М.В., Войткова В.В., Пятидесятникова А.Б., Брюхова Д.Д., и др. Изучение гуморального иммунного ответа при лёгкой и бессимптомной формах проявления COVID-19. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(5): 26-30. [Balakhonov SV, Dubrovina VI, Chesnokova MV, Voitkova VV, Pyatidesyatnikova AB, Bryukhova DD, et al. Studying Humoral Immune Response at Mild and Asymptomatic COVID-19 Forms. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(5): 26-30. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.3

10. Чернова Т.М. Последствия COVID-19 у детей: результаты 12-месячного наблюдения. Журнал инфектологии. 2022; 14(2): 96-106. [Chernova TM. Effects of COVID-19 in children: results of 12-month observation. *Journal of infectious diseases*. 2022; 14(2): 96-106. (In Russ.).

11. Амиров Н.Б. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». Вестник современной клинической медицины. 2021; 14(6): 94-104. [Amirov NB. Post-COVID syndrome: multisystemic «deficits». *The Herald of Modern Clinical Medicine*. 2021; 14(6): 94-104. (In Russ.).

12. Баймухамбетова Д.В. Постковидное состояние у взрослых и детей. Пульмонология. 2021; 31(5): 562-570. [Baymukhambetova DV. Postcovid condition in adults and children. *Pulmonology*. 2021; 31(5): pp 562-570. (In Russian)]

13. Пошехонова Ю.В., Лихобабаина О.А., Махмутов Р.Ф. Влияние постковидного синдрома на качество жизни подростков. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2023; 27(4): 263-266. [Poshkhonova YuV, Likhobbina OA, Mahmutov RF. Impact of post-COVID syndrome on quality of life of adolescents. *The Messenger of Hygiene and Epidemiology*. 2023; 27(4): 263-266. (In Russ.).

14. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 9950. doi: 10.1038/s41598-022-13495-5

15. Скрипченко Н.В. Современные представления о механизмах иммунной защиты при новой коронавирусной инфекции. Практическая медицина. 2022; 20(3): 8-19. [Scripchenko NV. Modern ideas about the mechanisms of immune protection in new coronaviruses. *Practical medicine*. 2022; 20(3): 8-19. (In Russ.). doi: 10.32000/2072-1757-2022-3-8-19

16. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, et al. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol*. 2023; 23(10): 618-634. doi: 10.1038/s41577-023-00904-7

17. Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, et al. Global Prevalence of Post Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic

Review. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022; 226(9): 1593-1607. doi: 10.1093/infdis/jiac136

18. Bölke E, Matuschek C, Fischer JC. Loss of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(17): 1694-1695. doi: 10.1056/NEJMc2027051

19. Alberca GGF, Alberca RW. What is the long-term clinical significance of anti-SARS-CoV-2-specific IgG? *Influenza Other Respir Viruses*. 2021. 15(3):413-414. doi: 10.1111/irv.12825

20. Ковтун О.П., Оленькова О.М., Бейкин Я.Б. Иммунный ответ при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых. Уральский медицинский журнал. 2021; 20(4): 12-17. [Kovtun OP, Olenkova OM, Beykin YaB. Immune response to new coronavirus COVID-19 infection in children and adults. *Ural medical journal*. 2021; 20(4): 12-17. (In Russ.).doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-12-17

21. Казанцева Е.Д., Петрова А.Г., Даренская М.А. и др. Взаимосвязь уровней цитокинов с клиническими данными при гриппе и ОРВИ у детей. Журнал инфектологии. 2024; 16(2): 243-244. [Kazantseva ED, Petrov AG, Darenskaya MA, et al. Correlation of cytokine levels with clinical data on influenza and SARS in children. *Journal of Infectious Diseases*. 2024; 16(2): 243-244. (In Russ.).

22. Алексеева Л.А., Жирков А.А., Бессонова Т.В. и др. Лабораторные показатели нарушений иммуно-эндокринного баланса у детей с острой респираторной вирусной инфекцией в постковидном периоде. Журнал инфектологии. 2024; 16(2): 37-45. [Alekseeva LA, Zhirkov AA, Bessonova TV, et al. Laboratory indicators of the disorders of immune-endocrine balance in children with acute respiratory viral infection during post-COVID period. *Journal Infectology*. 2024; 16(2): 37-45. (In Russ.). doi: 10.22625/2072-6732-2024-16-2-37-45

23. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность анти-оксидантной терапии. Вестник РАМН. 2020; 75(4): 318-325. [Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. COVID-19: Oxidative Stress and the Relevance of Antioxidant Therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020; 75(4): 318-325. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn1360

24. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(11): 1085-1087. doi: 10.1056/NEJMc2025179

25. Москалева Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В. и др. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины у новорождённых детей в острый период новой коронавирусной инфекции. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(6): 44-51. [Moskaleva EV, Petrova AG, Rychkova LV, et al. Anti-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in newborns in the acute period of new coronary infection. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(6): 44-51. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.5

26. Москалева Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Новикова Е.А., Ванякина А.С. Состояние показателей иммунного статуса у детей после перенесённой новой

коронавирусной инфекции. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6(2): 58-62. [Moskaleva EV, Petrova AG, Rychkova LV, Novikova EA, Vanyarkina AS. The state of immune status indicators in children after having a new coronavirus infection. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6(2): 58-62. (In Russ.)]. doi.org/10.29413/ABS.2021-6.2.6

27. Иванова В.В и др. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей. *Детские инфекции*. 2005; 4(1): 6-11. [Ivanova VV, et al. Immunopathogenesis of infectious disease in children. *Childhood infections*. 2005; 4(1): 6-11. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Москалева Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: mkatena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4196-0713>

Петрова Алла Германовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

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/0000-0001-5292-0907>

Новикова Евгения Анатольевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: europe411@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>

Козлова Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

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

Information about the authors

Ekaterina V. Moskaleva - Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: mkatena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4196-0713>

Alla G. Petrova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, 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>

Evgenia A. Novikova – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: europe411@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>

Irina V. Kozlova – Dr. Sc. (Med.), Leading researcher, Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, scientific advisor of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

РАЗВИТИЕ КИНЕСТЕТИЧЕСКОЙ И ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОСНОВЫ ДВИЖЕНИЙ В ГОРОДСКОЙ И СЕЛЬСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ДЕТЕЙ

**Поляков В.М.,
Рычкова Л.В.,
Прохорова Ж.В.,
Вотинева А.С.,
Черевикова И.А.**

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

Автор, ответственный за переписку:
**Черевикова Ирина
Александровна,**
e-mail: gothic.craze@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Сенсомоторная система ребенка рассматривается в настоящее время как динамическая самоорганизующаяся система, формируемая под воздействием как внешних, так и внутренних факторов. Это открывает широкие возможности для исследования особенностей развития в детском возрасте различных составляющих двигательной функции в разных условиях среды. В структуре произвольного движения большой интерес представляют кинестетический и пространственный факторы и их роль в формировании движений и действий в онтогенезе, в зависимости от популяционной принадлежности ребенка и влияния окружающей среды. В последние годы накапливается материал, свидетельствующий о различиях в когнитивном развитии некоторых особенностях мозговой организации у городских и сельских детей.

Цель. Изучение особенностей развития кинестетического и пространственного праксиса в городской и сельской популяции детей.

Материалы и методы. Обследовано 1362 городских и 891 сельских детей в возрасте 4–10 лет, из них 1045 мальчиков и 1208 девочек. Состояние двигательной функции изучалось в рамках комплексного скринингового нейропсихологического обследования. Применялись стандартные процедуры использования проб на кинестетическую и пространственную организацию движений: пробы на праксис позы пальцев и проба Хэда.

Результаты. Выявлены особенности развития кинестетических и пространственных факторов организации движений в популяциях городских и сельских детей. При этом преимущество в развитии кинестетических и пространственных компонентов двигательной функции выявлено у сельских детей, где их формирование отличалось большей стабильностью и интенсивностью, чем в городской популяции.

Заключение. Активный процесс формирования кинестетической и пространственной организации движений в рамках изучаемого возрастного периода заканчивался раньше в сельской популяции, чем в популяции городских детей.

Ключевые слова: двигательная функция, кинестетический и пространственный факторы, популяция, среда, городские и сельские дети.

Статья поступила: 28.03.2025
Статья принята: 24.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Поляков В.М., Рычкова Л.В., Прохорова Ж.В., Вотинева А.С., Черевикова И.А. Развитие кинестетической и пространственной основы движений в городской и сельской популяции детей. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 180-190. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.18

DEVELOPMENT OF KINESTHETIC AND SPATIAL BASIS OF MOVEMENT IN URBAN AND RURAL POPULATIONS OF CHILDREN

**Polyakov V.M.,
Rychkova L.V.,
Prokhorova Zh.V.,
Votina A.S.,
Cherevikova I.A.**

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

Corresponding author:
Irina A. Cherevikova,
e-mail: gothic.craze@mail.ru

RESUME

Introduction. The child's sensorimotor system is currently considered as a dynamic self-organizing system formed under the influence of both external and internal factors. This opens up broad opportunities for studying the developmental features of various components of motor function in childhood under different environmental conditions. In the structure of voluntary movement, the kinesthetic and spatial factors and their role in the formation of movements and actions in ontogenesis are of great interest, depending on the child's population and the influence of the environment. In recent years, material has been accumulated indicating differences in the cognitive development of some features of the brain organization in urban and rural children.

The aim. To study the development features of kinesthetic and spatial praxis in urban and rural populations of children.

Materials and methods. The study included 1362 urban and 891 rural children aged 4–10 years were examined, including 1045 boys and 1208 girls. The state of motor function was studied as part of a comprehensive screening neuropsychological examination. Standard procedures for using tests for kinesthetic and spatial organization of movements were used: Finger Position Test and Head's Test.

Results. The features of development of kinesthetic and spatial factors of movement organization in populations of urban and rural children were revealed. At the same time, an advantage in development of kinesthetic and spatial components of motor function was revealed in rural children, where their formation was distinguished by greater stability and intensity than in the urban population.

Conclusion. The active process of formation of kinesthetic and spatial organization of movements within the studied age period ended earlier in the rural population than in the population of urban children.

Key words: motor function, kinaesthetic and spatial factors, population, environment, urban and rural children.

Received: 28.03.2025
Accepted: 24.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Polyakov V.M., Rychkova L.V., Prokhorova Zh.V., Votina A.S., Cherevikova I.A. Development of kinesthetic and spatial basis of movement in urban and rural populations of children. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 180-190. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.18

ВВЕДЕНИЕ

Информация в нервной системе непрерывно циркулирует между моторной и сенсорной системами, что необходимо для их синхронизации [1]. Все уровни двигательного контроля настолько сильно зависят от работы зрительных, вестибулярных и кожно-кинестетических механизмов, что двигательная система часто обозначается как сенсомоторная. Процесс движения к цели начинается с сенсорных измерений, которые затем преобразуются в последовательность моторных действий. Двигательный акт запускается с помощью преобразования ощущений в движения [2]. Так с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) было показано, что при выполнении серии движений пальцами испытуемыми по памяти активизировались соматосенсорная и задняя теменная кора, а также часть префронтальной, премоторная и дополнительная моторная зона и первичная двигательная кора. Эти зоны рассматриваются как ответственные за возникновение мотива к движению и превращение его в план действия [3]. Некоторые исследователи выделяют «карты намерения» в теменной области, которые иницируют физические движения при помощи моторной коры [4]. Не случайно, кинестетическая организация движений рассматривается как функция второго блока мозга [5], сюда же можно отнести и пространственный компонент движений. В целом система афферентаций для выполнения исполнительной части движения должна включать в свой состав зрительную афферентацию – учет зрительно-пространственных координат, систему кинестетических сигналов, сигналов общего тонуса мышц, состояний равновесия и т.д. Таким образом, префронтальные зоны вместе с теменной корой представляют высшие уровни иерархии двигательного контроля.

Сенсомоторная система ребенка рассматривается в настоящее время как динамическая самоорганизующаяся система, формируемая под воздействием как внешних, так и внутренних факторов [6, 7]. Это открывает широкие возможности для исследования особенностей развития в детском возрасте различных составляющих двигательной функции в разных условиях среды. В структуре произвольного движения большой интерес представляют кинестетический и пространственный факторы и их роль в формировании движений и действий в онтогенезе, в зависимости от популяционной принадлежности ребенка и влияния окружающей среды [8, 9, 10].

По данным литературы праксис позы пальцев в значительной степени формируется уже к 3 годам, когда можно говорить о значительной степени зрелости двигательной сферы в целом [11], а различные виды кинестетического праксиса полностью доступны детям уже в 4-5 лет [12]. Выраженные возрастные изменения в обработке кинестетической информации, в основном в левой руке, отмечались в период от 5 до 6 лет. Поэтому авторы предполагают, что в указанный возрастной период наблюдается преимущественное развитие кинестетического фактора в правом полушарии при

отсутствии выраженных возрастных изменений этого механизма в левом полушарии [13]. Школьники в первом классе правильно выполняли в среднем 4,1 задания из 5 правой рукой и 3,6 – левой. Сорок пять процентов детей не делали ошибок правой рукой и 22 % левой. Таким образом, число безошибочных выполнений в процентном отношении правой рукой в два раза было выше, чем левой. У всех детей максимальные результаты выполнения пробы правой рукой достигаются ко 2 классу, а левой рукой – только к 4 классу [14]. Нужно отметить, что динамика пробы на праксис позы пальцев имела постоянный рост, а к 4 классу достигала значимых различий с более младшими классами как по левой, так и по правой руке. Показательным является тот факт, что в начале школьного обучения (1-2 классы) лучшие результаты выполнения пробы демонстрируют среднеуспевающие ученики, а не отличники [15].

Более медленно формируется пространственная организация движений. В 5-6 лет пространственная ориентировка при выполнении движений заметно улучшается по сравнению с 4 годами. В возрасте 7-8 лет лишь половина детей без ошибок выполняет пробы, требующие воспроизведение по образцу различных пространственных положений правой и левой рук. В 7-8 лет 22 % успевающих и 73 % неуспевающих школьников практически не справляются с пространственными перешифровками в пробах Хэда. К 10 годам не справляющихся с пробами Хэда оставалось соответственно 6 и 22 % детей [16]. От 1 ко 2 классу уменьшается количество соматотопических и регуляторных ошибок, а число пространственных, напротив, возрастает. В дальнейшем, несмотря на некоторое снижение, пространственные ошибки продолжали носить постоянный характер [14].

Приведенные выше данные о состоянии кинестетической и пространственной составляющей произвольных движений у детей разного возраста получены были на выборках городских детей [17; 18]. Данные по этим показателям у сельских детей отсутствуют. В то же время, в последние годы накапливается материал, свидетельствующий о различиях в когнитивном развитии [19-23] и некоторых особенностях мозговой организации [24-26] у городских и сельских детей и подростков.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей развития кинестетического и пространственного праксиса в городской и сельской популяции детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 1362 городских и 891 сельских детей в возрасте от 4 до 10 лет, в том числе 1045 мальчиков и 1208 девочек (табл. 1).

Города и сельские поселения в Восточной Сибири, в которых обследовались дети, располагались

ТАБЛИЦА 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ

Популяции	Возраст, n					Пол, n		Всего, n
	4 года	5 лет	6 лет	7-8 лет	9-10 лет	мальчики	девочки	
Городские дети	132	219	399	378	234	653	709	1362
Сельские дети	93	139	216	231	212	392	499	891
Итого	225	358	615	609	446	1045	1208	2253

в одинаковых климатогеографических зонах. Дети представляли 2-4 поколение городских или сельских жителей. Критериями включения ребенка в каждую из групп наблюдения стал возраст от 4 до 10 лет и получение информированного согласия родителей или законного представителя ребёнка на участие в проводимом исследовании. Критериями исключения из исследования стали: возраст младше 4 и старше 10 лет, отказ родителя или законного представителя от участия в исследовании, острые заболевания, прием лекарственных препаратов. Состояние двигательной функции изучалось в рамках комплексного скринингового нейропсихологического обследования. Применялись стандартные процедуры использования проб на кинестетическую и пространственную организацию движений: пробы на праксис позы пальцев по зрительному и кинестетическому образцу (Finger Position Test), проба Хэда (Head's Test) на пространственную организацию движений [12; 13; 27], которые являются чувствительными для оценки состояния кинестетического и зрительно-пространственного факторов. Давалось по 5 проб на праксис позы пальцев и 7 – на пространственную организацию движений. На выполнение каждой пробы отводилась не более двух попыток. Результаты оценивались по пятибалльной системе, где 0 означал, что ребенок без ошибок справляется с заданием, а 4 – невозможность его выполнения [12]. Баллы на праксис позы пальцев подсчитывались отдельно для каждой руки, а затем выводилась суммарная продуктивность выполнения проб по зрительному и проприоцептивному образцу. Основное внимание обращалось на успешность выполнения проб, типичные ошибки для городских и сельских детей, а также особенности выполнения задания в зависимости от возраста и пола.

Статистический анализ данных исследования проводили с использованием программ пакета SPSS 23.0 («IBM»). Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего критерия применялись: λ критерий Колмогорова – Смирнова для двух эмпирических распределений и ϕ^* критерий Фишера с угловым преобразованием. Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 2 от 18.02.2020 г.).

TABLE 1

GENERAL CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кинестетическая организация движений

4 года. Результаты выполнения пробы на праксис позы пальцев городскими и сельскими детьми оказались заметно лучше, чем в двигательных заданиях на кинестетическую организацию двигательного акта. Они подтверждают имеющиеся данные литературы о более раннем созревании мозговых структур, обеспечивающих кинестетический праксис [12; 14].

Уже в этом возрасте отмечались лишь единичные случаи недоступности выполнения пробы, как в городской, так и в сельской выборке: 3 % и 2,1 % соответственно. Вместе с тем, 25,8 % городских и 32,2 % сельских детей демонстрировали безошибочное выполнение задания. Воспроизведение поз пальцев по зрительному и проприоцептивному образцу в городской и сельской выборке было примерно одинаковым, отличия в результатах были статистически не значимы (табл. 2). Можно отметить лишь одну особенность: сельские дети чувствовали себя более уверенно при выполнении заданий разной сложности, что редко отмечалось у городских детей, которые часто испытывали затруднения и неуверенность даже в более простых вариантах поз.

Таким образом, в 4 года не отмечалось заметных статистически подтвержденных отличий между результатами городских и сельских детей. В то же время, можно отметить появление тенденции к более уверенному выполнению пробы на праксис позы сельскими детьми.

Динамика изменений показателей выполнения пробы на праксис позы пальцев от 4 к 5 годам оказалась неоднозначной. В городской выборке детей сдвиги в результатах были небольшими и только у девочек достигали уровня статистической достоверности. У сельских детей, напротив, отличие между данными были значительными и во всех случаях нашли статистическое подтверждение (табл. 3).

В пятилетнем возрасте начинают появляться уже более отчетливые различия между городскими и сельскими детьми в характере выполнения пробы. Во-первых, несмотря на то, что детей, которым проба была недоступна, не осталось ни в городской, ни в сельской выборках, грубые и постоянные ошибки продолжали допускать 35,2 % городских и только 17,1 %

сельских детей. При этом нужно отметить, что группа детей, допускающих грубые ошибки, корректирующиеся частично лишь с внешней помощью, сохранилась только в городской выборке (8,9 %). Около половины сельских детей (47,2 %) стали воспроизводить позы пальцев безошибочно, в городской выборке таких детей оказалось 38,2 %. Эти факты свидетельствовали о недостаточном развитии кинестетической основы движений по данным пробы на праксис позы у городских детей по сравнению с сельскими в пятилетнем возрасте. Неслучайно различия в результатах между выборками достигали уровня статистической достоверности, независимо от пола (табл. 2).

Наибольшие различия между выборками по успешности выполнения пробы отмечались у мальчиков, но и между результатами девочек в этом возрасте впервые появились достоверные различия.

ТАБЛИЦА 2

ДОСТОВЕРНОСТЬ ОТЛИЧИЙ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОБЫ НА ПРАКСИС ПОЗЫ ПАЛЬЦЕВ ГОРОДСКИМИ И СЕЛЬСКИМИ ДЕТЬМИ В РАЗНОМ ВОЗРАСТЕ (КРИТЕРИЙ КОЛМОГорова – СМирнова (Λ))

Выборка	Возрастные группы				
	4 года	5 лет	6 лет	1–2 класс	3–4 класс
Мальчики	0,92 $p=0,37$	1,37 $p=0,046^*$	1,38 $p=0,044^*$	1,40 $p=0,039^*$	1,82 $p=0,002^*$
Девочки	0,53 $p=0,94$	1,36 $p=0,049^*$	1,33 $p=0,061$	1,37 $p=0,046^*$	1,35 $p=0,052$
Вся выборка	0,87 $p=0,43$	1,64 $p=0,052^*$	1,35 $p=0,092$	1,44 $p=0,033^*$	1,89 $p=0,015^*$

Примечания. «*» – p (Λ): различия между группами городских и сельских детей значимые на уровне 0,01-0,05.

В 5 лет в городской популяции появляется заметная асимметрия в выполнении пробы на праксис позы пальцев за счет трудностей в левой руке. Больше ошибок в левой руке отмечалось у городских мальчиков. Вообще, асимметричное выполнение задания было больше свойственно городским детям. У сельских мальчиков и девочек ошибки в правой и левой руке при выполнении пробы распределяются более равномерно. Вероятно, такой характер воспроизведения пробы был связан с разным уровнем развития процессов латерализации в этом возрасте в городе и сельской местности [8].

Переход к шестилетнему возрасту сопровождался выраженными сдвигами в динамике успешности выполнения пробы у всех групп детей в городской и сельской выборке. Величина различий между данными, полученными в 5 и 6 лет, во всех случаях достигала уровня статистической достоверности (табл. 2).

TABLE 2

RELIABILITY OF DIFFERENCES IN THE PERFORMANCE OF THE FINGER POSITION TEST BY URBAN AND RURAL CHILDREN AT DIFFERENT AGES (KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST (Λ))

ТАБЛИЦА 3

ДИНАМИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОБЫ НА ПРАКСИС ПОЗЫ ГОРОДСКИМИ И СЕЛЬСКИМИ ДЕТЬМИ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ (КРИТЕРИЙ КОЛМОГорова – СМирнова (Λ))

Возрастные группы сравнения	Городские дети			Сельские дети		
	Мальчики	Девочки	Все	Мальчики	Девочки	Все
4 – 5 лет	1,29 $p=0,07$	1,38 $p=0,044^*$	1,33 $p=0,058$	1,53 $p=0,018^*$	1,39 $p=0,041^*$	1,44 $p=0,031^*$
5 – 6 лет	1,77 $p=0,003^*$	1,64 $p=0,0092^*$	1,91 $p=0,0013^*$	1,61 $p=0,011^*$	1,63 $p=0,009^*$	1,73 $p=0,005^*$
6 – 1-2 кл.	1,34 $p=0,055$	1,32 $p=0,064$	1,35 $p=0,052$	1,72 $p=0,0057^*$	1,33 $p=0,063$	1,54 $p=0,017^*$
1-2 /3-4 кл.	1,83 $p=0,003^*$	1,66 $p=0,008^*$	1,88 $p=0,0017^*$	1,68 $p=0,007^*$	1,46 $p=0,028^*$	1,61 $p=0,011^*$

Примечания. «*» – p (Λ): различия между группами городских и сельских детей значимые на уровне 0,01-0,05.

TABLE 3

DYNAMICS OF THE PERFORMANCE OF THE FINGER POSITION TEST BY URBAN AND RURAL CHILDREN IN THE AGE ASPECT (KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST (Λ))

В 6 лет значительная положительная динамика, затронувшая обе популяции детей, привела к сближению оценок за выполнение пробы на праксис позы между городскими и сельскими детьми. Статистически достоверные различия остались только у городских и сельских мальчиков (табл. 2). Но общая тенденция лучшего развития кинестетических механизмов движений в сельской популяции продолжала сохраняться.

Плохое выполнение пробы на фоне грубых и постоянных, но корректируемых ошибок, демонстрировали 27,9 % городских детей, в том числе 18,2 % мальчиков и 9,7 % девочек. При этом городские мальчики демонстрировали худшие результаты выполнения пробы среди всех обследованных детей. Аналогичные показатели у сельских детей были в два раза меньше – 13 %, в том числе 7,1 % у мальчиков и 5,9 % у девочек. Девочки, независимо от популяционной принадлежности, выполняли задание на состояние кинестетического праксиса относительно лучше. В 6 лет усиливается асимметрия при выполнении пробы на праксис позы. Увеличение числа ошибок в левой руке было характерно для городских детей, в первую очередь, – мальчиков. Соотношение ошибок в левой и правой руке в городской выборке определялось, соответственно, как 3:1. В сельской выборке ошибки в руках распределялись более равномерно – 1,3:1.

Интенсивная динамика показателей выполнения пробы у городских и сельских детей в период с 5 до 6 лет, свидетельствующая о возрастных изменениях, соответствующих структур мозга, способствовала сближению оценок между изучаемыми популяциями. Тем не менее, преимущество сельской популяции в развитии кинестетической основы движений продолжало оставаться и в 6 лет. В городской популяции недостаточная сформированность кинестетического фактора чаще проявлялась в ухудшении выполнения пробы левой рукой.

1-2 класс. Переход к школьному обучению не привел к сколько-нибудь заметным изменениям в характере развития кинестетической основы движений у городских и сельских детей. В сельской популяции школьников сохранился стабильный темп развития кинестетической составляющей движений, в то время как в городской темп снова упал, как и при переходе от четырех- к пятилетнему возрасту (табл. 3). По-прежнему сельские школьники превосходили городских сверстников в успешности выполнения пробы на праксис позы, причем отличие в результатах вновь достигло уровня статистической значимости по всем группам детей, независимо от пола (табл. 2). В 1-2 классе 61,1 % сельских детей воспроизводили пробы по зрительно-моторному и проприоцептивному образцу без ошибок, у городских школьников безошибочно выполняли задание 45,1 % испытуемых. Как и в других возрастных группах худшие показатели оказались у городских мальчиков – 14,7 % из них допускали при воспроизведении поз грубые и постоянные ошибки с частичной или полной коррекцией, против 8,7 % у городских девочек и 9,7 % у сельских мальчиков.

Интересно, что в первые два года обучения в школе положительная динамика успешности выполнения пробы в целом и в городе, и в сельской местности затрагивала в основном отдельные позиции. В городской выборке школьников самые большие затруднения вызвали поиски нужной позы, а сельские дети, достаточно легко находя нужные позы, допускали много импульсивных движений и хуже переключались с одной пробы на другую. Сохранялась также и асимметрия в выполнении пробы у городских школьников, но она стала не столь выраженной, соотношение ошибок в левой и правой руке снизилось до 2:1. У сельских школьников ошибки в левой и правой руке по-прежнему распределялись относительно равномерно.

Существовавшее различие в успешности выполнения пробы на праксис позы пальцев между городскими и сельскими школьниками продолжалось и в **3-4 классе**. В городской популяции вновь усиливается кинестетический фактор в развитии двигательной функции, что отражается на достоверности различий в успешности выполнения пробы в 1-2 и 3-4 классах (табл. 3). В сельской выборке сохранилась тенденция стабильного развития кинестетической составляющей двигательного акта. К этому времени исчезает последняя группа детей, выполняющая воспроизведение поз пальцев с грубыми, частично корректируемыми с внешней помощью ошибками, состоящая исключительно из городских мальчиков. Безошибочно выполняли задание 58,8 % городских и 76,3 % сельских школьников. К окончанию начального обучения продолжилось выравнивание асимметрии при выполнении пробы на праксис позы пальцев в основном за счет снижения числа ошибок в левой руке. В целом в городской выборке соотношение ошибок в левой и правой руке снизилось: 1,5:1, но у городских мальчиков оно сохранялось на прежнем уровне – 2:1. По-видимому, действие средовых факторов, определяющих дифференцированное действие на кинестетическую организацию движений у городских и сельских детей, продолжилось, несмотря на обучение в школе: данные городских и сельских школьников продолжали различаться на высоком уровне статистической значимости, хотя пробу стали лучше выполнять все обследованные дети и в городе, и в сельской местности. Следовательно, начальное школьное обучение заметно не повлияло на особенности развития кинестетической организации произвольных движений в городской и сельской популяции детей.

Таким образом, сельская выборка детей характеризовалась постоянным темпом развития, более короткой фазой интенсивного формирования кинестетической основы движения и преимуществом в этом компоненте перед городскими детьми. В городской выборке процесс формирования кинестетической составляющей отличался неустойчивостью, более медленным темпом развития кинестетических механизмов и смещением активной фазы к окончанию начальной школы.

Пространственная организация движений в пробе Хэда

При выполнении пространственных проб в 4 года дети допускали большое количество ошибок, которые сопровождались повышенной инертностью и импульсивностью движений, зеркальным воспроизведением заданной позы. Сложный характер проб затруднял интерпретацию получаемых данных, поэтому основное внимание уделялось анализу пространственных и соматотопических ошибок. Успешность выполнения проб городскими и сельскими детьми в этом возрасте заметно не различалась (табл. 4). Постоянные ошибки с частичной или самостоятельной коррекцией допускали около 40 % городских и 37 % сельских детей. Если исключить ошибки зеркального типа и импульсивность, типичные для этого возраста, то около 15 % городских и 20 % сельских детей выполнили задание безошибочно, то есть, не допуская пространственных и соматотопических ошибок. Особых отличий в выполнении пробы Хэда по половому признаку в этом возрасте между сельскими и городскими детьми не выявлялось.

В 5 лет успешность выполнения проб на пространственную организацию двигательных актов по сравнению с четырехлетними детьми претерпело существенную положительную динамику во всех выборках: различие в результатах между четырехлетним и пятилетним возрастом во всех обследуемых группах детей оказалось статистически значимым (табл. 5).

В пятилетнем возрасте появились различия и в выполнении проб городскими и сельскими детьми, но только у мальчиков они достигали уровня статистической достоверности (табл. 4). В городской выборке оставалась небольшая группа детей (2 %), которым для коррекции ошибок еще требовалась внешняя помощь, а число детей, допускавших постоянные ошибки в процессе реализации проб, составило 23 %, против 15,9 % среди сельских детей. Без пространственных

и соматотопических ошибок пробу Хэда выполняли 29,2 % городских и 34,4 % сельских детей. В пятилетнем возрасте намечаются определенные отличия и в успешности выполнения проб между девочками и мальчиками, независимо от места проживания. Девочки менее уверенно копируют расположение рук в пространстве и допускают в среднем больше постоянных ошибок, мальчики же лучше ориентируются в пространственных координатах и чаще допускают только единичные, легко исправляемые ошибки. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что уже в пятилетнем возрасте у городских и сельских детей появляются признаки дифференцированного развития пространственного компонента двигательной функции: зрительно-пространственные аспекты движений лучше формируются в сельской популяции и относительно хуже в городской. Показательно, что преимущественное развитие зрительно-пространственной организации движений у сельских детей не сопровождалось улучшением других составляющих двигательной функции: при выполнении проб допускалось большое число ошибок, связанных с импульсивностью и персеверациями. Показательно, что у городских детей ошибок такого типа было меньше относительно собственно пространственных ошибок.

В 6 лет продолжил сохраняться высокий темп успешности выполнения зрительно-пространственных проб Хэда, что свидетельствовало об интенсивном формировании пространственного фактора в организации двигательного акта (табл. 5). В это время становится более заметным различие и в результатах выполнения проб между городской и сельской популяциями детей: значимость отличий фиксируется у мальчиков и девочек, и в целом по выборкам (табл. 4). Несмотря на положительную динамику у всех детей, в городской выборке оставались дети (1,6 %), которым для правильного выполнения задания требовалась внешняя

ТАБЛИЦА 4

ДОСТОВЕРНОСТЬ ОТЛИЧИЙ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ ПРОБ (ПРОБА ХЭДА) ГОРОДСКИМИ И СЕЛЬСКИМИ ДЕТЬМИ В РАЗНОМ ВОЗРАСТЕ (КРИТЕРИЙ КОЛМОГОРОВА-СМИРНОВА(Λ))

TABLE 4

RELIABILITY OF DIFFERENCES IN THE RESULTS OF SPATIAL TESTS (HEAD'S TEST) PERFORMED BY URBAN AND RURAL CHILDREN AT DIFFERENT AGES (KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST (Λ))

Выборка	Возрастные группы сравнения				
	4 года	5 лет	6 лет	1-2 класс	3-4 класс
Мальчики	0,63 $p=0,82$	1,37 $p=0,046^*$	1,45 $p=0,029^*$	1,35 $p=0,062$	1,71 $p=0,005^*$
Девочки	0,59 $p=0,87$	1,29 $p=0,71$	1,38 $p=0,044^*$	1,26 $p=0,08$	1,63 $p=0,009^*$
Вся выборка	0,67 $p=0,76$	1,31 $p=0,064$	1,40 $p=0,039^*$	1,31 $p=0,64$	1,64 $p=0,009^*$

Примечания. «*» – p (Λ): различия между группами городских и сельских детей значимые на уровне 0,01-0,05.

ТАБЛИЦА 5

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ ПРОБ (ПРОБА ХЭДА) ГОРОДСКИМИ И СЕЛЬСКИМИ ДЕТЬМИ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ (КРИТЕРИЙ КОЛМОГорова-СМИРНОВА (Λ))

TABLE 5

PECULIARITIES OF THE DYNAMICS OF SPATIAL TESTS (HEAD'S TEST) BY URBAN AND RURAL CHILDREN IN THE AGE ASPECT (KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST (Λ))

Возрастные группы сравнения	Городские дети			Сельские дети		
	Мальчики	Девочки	Все	Мальчики	Девочки	Все
4–5 лет	1,89 $p=0,0015^*$	1,36 $p=0,049^*$	1,81 $p=0,0028^*$	1,93 $p=0,0012^*$	1,39 $p=0,042^*$	1,54 $p=0,017^*$
5–6 лет	1,94 $p=0,0011^*$	1,66 $p=0,008^*$	1,91 $p=0,0013^*$	1,39 $p=0,041^*$	1,67 $p=0,007^*$	1,89 $p=0,0015^*$
6–1-2кл.	1,32 $p=0,06$	1,33 $p=0,061$	1,30 $p=0,068$	1,26 $p=0,083$	1,31 $p=0,064$	1,29 $p=0,071$
1-2 / 3-4кл.	1,93 $p=0,0011^*$	1,73 $p=0,0053^*$	1,72 $p=0,0053^*$	1,44 $p=0,031^*$	1,24 $p=0,92$	1,32 $p=0,061$

Примечания. «*» – p (Λ): различия между группами городских и сельских детей значимые на уровне 0,001-0,05.

помощь. Городских детей, допускающих постоянные ошибки при реализации пробы Хэда, было в полтора раза больше, чем сельских: 12,3 % против 7,9 %. Без ошибок выполняли задание 47,6 % городских и 53,3 % сельских дошкольников. Можно еще раз отметить, что по пробе Хэда нет такой четкости позиций, как в других двигательных тестах из-за особенности строения самих проб и трудности интерпретации получаемых результатов. Тем не менее, можно с большой долей вероятности утверждать, что зрительно-пространственный параметр в пробах Хэда лучше развивается в сельской популяции.

При переходе к школьному образованию (**1-2 класс**) темп развития зрительно-пространственного компонента двигательного акта заметно упал. Поэтому различия в данных, полученных в 6 лет и в начале школьного обучения, оказались незначительными и не достигали уровня статистической значимости (табл. 5). Выровнялись также и результаты выполнения проб городскими и сельскими школьниками, но преимущество в развитии этого компонента движения оставалось за сельскими детьми. В городской выборке школьников, выполнявших задание с постоянными, но самостоятельно корректируемыми ошибками оказалось около 11 % от всей выборки, а сельских детей только 5 %, то есть, эти группы различались более чем в 2 раза. По другим показателям (единичные ошибки, безошибочное выполнение, пространственный тип ошибок), преимущество, хоть и незначительное, также оставалось за сельскими детьми.

Различия между городскими и сельскими мальчиками сохраняются (табл. 4), но более отчетливо они видны по отдельным параметрам, таким как постоянные регуляторные и пространственные ошибки.

В целом сельские школьники быстрее формировали пространственные характеристики движений,

но делали это на фоне повышенной импульсивности и постоянных ошибок регуляторного типа.

К окончанию начальной школы, в **3-4 классе**, в городской популяции темп формирования пространственной основы движений вновь усилился, положительный сдвиг с результатами школьников 1-2 классов достиг степени статистической достоверности в целом по выборке и по группам мальчиков и девочек (табл. 5). У сельских школьников динамика успешности в выполнении пробы Хэда оставалась незначительной, достигая степени статистической значимости только в группе мальчиков. Тем не менее, «разрыв» в результатах между выборками снова достиг статистически значимых величин (табл. 4). У городских школьников в 3-4 классе сохранялась небольшая группа детей, выполняющая пробы с постоянными регуляторными, самостоятельно корректируемыми ошибками (5,1 %). У сельских школьников в этом возрасте такой характер выполнения пробы Хэда отсутствовал, оставалась лишь группа детей, выполнявших тест с единичными ошибками. Безошибочно воспроизводили положение рук в пространстве 59,5 % городских и 67,8 % сельских школьников, то есть различия по пробе Хэда есть, она лучше выполняется сельскими детьми, но это различие не столь выраженное, как при выполнении проб на праксис позы пальцев. Все девочки к окончанию начальной школы, независимо от популяционной принадлежности, выполняли пробы на пространственный праксис незначительно хуже мальчиков.

Следовательно, несмотря на имеющиеся трудности в интерпретации данных, можно утверждать, что на исследуемом отрезке онтогенеза в сельской популяции детей более интенсивно развиваются пространственные компоненты в организации двигательной функции. В городской популяции пространственный фактор формируется относительно хуже, чем в сельской

местности. Далее, сельские дети демонстрируют более устойчивый темп развития пространственной организации движений, который снижается к окончанию начальной школы в связи с завершением этапа активного формирования пространственной составляющей двигательного акта. В городской выборке, напротив, неустойчивое развитие и менее эффективное формирование пространственного компонента движения приводит к затягиванию этого процесса, и активная фаза смещается к 3-4 классу.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В городской популяции кинестетический и пространственный факторы движения формируются хуже, чем в сельской местности. Создается впечатление, что они не являются важными, первостепенными в популяционной адаптации городских детей. Этот аргумент подтверждается наличием значимой положительной корреляционной связи между кинестетическим и пространственным факторами в процессе развития двигательной функции у сельских детей ($r = 0,604$, $p < 0,01$), в то время как в городской выборке такой связи не обнаружено ($r = 0,056$, $p > 0,1$). Это не относится к кинестетическому фактору, являющемуся ключевым в адаптации городской популяции. Такая избирательность в формировании двигательной функции может рассматриваться как давление среды. Адаптация к среде приводит к тонким перестройкам в формировании психических процессов, в частности, к усилению или ослаблению различных компонентов движений в зависимости от популяционной принадлежности и особенностей среды. С этой точки зрения, вероятно, кинестетический и пространственный компоненты двигательной функции являются значимыми для средовой адаптации в сельской популяции детей в процессе онтогенетического развития, что отмечается и в других исследованиях [28]. Можно предположить, что лучше развиваются те составляющие двигательной функции, на которые падает основная адаптационная нагрузка, соответственно, быстрее созревают и соответствующие мозговые структуры, реализующие их, в то время как формирование других компонентов движения является менее интенсивным. Это подтверждается разной скоростью формирования кинестетического и пространственного праксиса в городской и сельской выборках детей: если у сельских детей этот процесс отличался устойчивым темпом и интенсивностью развития, которые заметно снижались к окончанию начальной школы, то в городской выборке неустойчивый темп и меньшая интенсивность успешности развития кинестетического и пространственного компонентов двигательной функции продолжались без изменения на протяжении всего исследуемого возрастного периода, что может свидетельствовать о незавершенности процесса их формирования, что находит подтверждение и в других исследованиях городских детей [14; 27]. Отсюда следует, что разные средовые условия

формирования движений и действий могут способствовать гетерогенности их развития в разных популяциях детей. Поэтому результаты, полученные при исследовании высших психических функций городской популяции, нельзя автоматически переносить на сельскую популяцию, имеющую свои нормативы развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование кинестетических и пространственных механизмов организации движений у городских и сельских детей выявило особенности их развития в разных популяциях. Отчетливые различия в выполнении проб на кинестетическую и пространственную организацию движений в городской и сельской выборке детей появляются впервые в пятилетнем возрасте. Преимущество в развитии кинестетических и пространственных компонентов двигательной функции было выявлено у сельских детей, где их формирование отличалось большей стабильностью и интенсивностью, чем в городской популяции. Активный процесс формирования кинестетической и пространственной организации движений в рамках изучаемого возрастного периода начинается и заканчивается раньше в сельской популяции. Этот факт указывает на существование гетерохронии при формировании движений в детском и подростковом возрасте на уровне популяции в зависимости от окружающей среды.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках гос. темы. № 121022500178-3 «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Deco G, Perl YS, Ponce-Alvarez A, Tagliazucchi E, Whybrow PC, Fuster JM, et al. One ring to rule them all: The unifying role of prefrontal cortex in steering task-related brain dynamics. *Prog Neurobiol.* 2023; 227: 102468. doi: 10.1016/j.pneurobio.2023.102468
2. Альберт С., Шадмер Р. Мозжечок учится предсказывать физику наших движений. В: Линден Д. Дж. (ред.) Мозговой трест. 40 ведущих нейробиологов – о том, что мы знаем и чего не знаем о мозге. М.: Синдбад; 2021; 258-261. [Albert S, Shadmer R. The cerebellum learns to predict the physics of our movements. In: Linden DJ. (ed.) Brain Trust. 40 leading neuroscientists on what we know and don't know about the brain. Moscow: Sindbad; 2021; 258-261. (In Russ.).]

3. Roland PE. Dynamic depolarization fields in the cerebral cortex. *Trends Neurosci.* 2002; 25(4): 183-90. doi: 10.1016/s0166-2236(00)02125-1
4. Stepniewska I, Gharbawie OA, Burish MJ, Kaas JH. Effects of muscimol inactivations of functional domains in motor, premotor, and posterior parietal cortex on complex movements evoked by electrical stimulation. *J Neurophysiol.* 2014; 111(5): 1100-1119. doi: 10.1152/jn.00491.2013
5. Леонова С.В., Лукьянова И.Е. Состояние зрительно-моторной координации в процессе овладения графическими навыками первоклассниками с минимальными дизартрическими расстройствами. Детская и подростковая реабилитация. 2018; 4(36): 53-56. [Leonova SV, Lukyanova IE. The state of hand-eye coordination in the process of mastering the graphic skills of first graders with a minimum disarticulate disorders. *Child and adolescent rehabilitation.* 2018; 4(36): 53-56. (In Russ.)].
6. Обносов В.Н. Влияние моторики на общее умственное развитие и методы развития моторики в раннем детстве. Наука и образование; 2021; 4(3): 19. [Obnosov VN. The influence of motorics on general mental development and methods of motorics development in early childhood. *Science and Education.* 2021; 4(3): 19. (In Russ.)].
7. Бугун О.В., Машанская А.В., Аталян А.В., Михнович В.И., Белогорова Т.А., Власенко А.В., и др. Комплексная реабилитация пациентов с двигательными нарушениями при спастических формах ДЦП. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(6-2): 82-91. [Bugun OV, Mashanskaya AV, Atalyan AV, Mikhnovich VI, Belogorova TA, Vlasenko AV, et al. Comprehensive rehabilitation of patients with movement disorders with spastic forms of cerebral palsy. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(6-2): 82-91. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.9
8. Polyakov VM, Dolgikh VV, Kolesnikova LI, Rychkova LV. Peculiarities of ontogenesis of brain functional systems in urban and village children. *International journal of psychophysiology.* 2008; 69(3): 297-298. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.05.288
9. Долгих В.В., Рычкова Л.В., Мандзяк Т.В. Состояние здоровья детского населения в связи с сочетанным воздействием факторов окружающей среды. Вопросы современной педиатрии. 2005; 4(S1): 154-154. [Dolgikh VV, Rychkova LV, Mandzyak TV. State of health of children's population in connection with the combined influence of environmental factors. *Current Pediatrics.* 2005; 4(S1): 154. (In Russ.)].
10. Астахова Т.А., Рычкова Л.В., Погодина А.В., Мандзяк Т.В., Климкина Ю.Н. Сравнительная характеристика состояния здоровья подростков разных этнических групп Республики Бурятия. Экология человека. 2017; 6: 24-29. [Astakhova TA, Rychkova LV, Pogodina AV, Mandzyak TV, Klimkina YuN. Comparative analysis of health status of adolescents of different ethnic groups in Buryat Republic. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology].* 2017; 6: 24-29. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2017-6-24-29
11. Шалькевич Л.В., Ивашина Е.Н., Кудлач А.И. Координационная функция у детей: значимость определения и методы выявления нарушений. Здравоохранение (Минск). 2020; 1(874): 34-41. [Shalkevich LV, Ivashina EN, Kudlatch AI. Coordination in children: value of violations definition and identification methods. *Healthcare.* 2020; 1: 34-41. (In Russ.)].
12. Глозман Ж.М. Нейропсихологическое обследование: качественная и количественная оценка данных. М.: Смысл, 2019. [Glozman ZhM. *Neuropsychological examination: qualitative and quantitative assessment of data.* Moscow: Smysl, 2019. (In Russ.)].
13. Фотекова Т.А. Роль факторов среды в формировании высших психических функций в дошкольном и младшем школьном возрасте. Абакан: ООО "Книжное издательство "Бригантина", 2015. [Fotekova TA. *The role of environmental factors in the formation of higher mental functions in preschool and primary school age.* Abakan: "Book Publishing House "Brigantina" Ltd.; 2015. (In Russ.)].
14. Хохлов Н.А., Ковязина М.С., Черкасова А.Н., Салихьянова Н.Р. Проба на реципрокную координацию рук: апробация количественной модификации методики. Вопросы психологии. 2016; 6: 141-149. [Khokhlov NA, Koviazina MS, Cherkasova AN, Salikhyanova NR. The trial of reciprocal hand coordination: Testing of a quantitative modification of the technique. *Question of psychology.* 2016; 6: 141-149. (In Russ.)].
15. Яблокова Л.В. Нейропсихологическая диагностика развития высших психических функций у младших школьников. Кандидатская диссертация. М., 1998. [Yablokova LV. *Neuropsychological diagnostics of development of higher mental functions in primary school children. Candidate's dissertation.* Moscow; 1998. (In Russ.)].
16. Корсакова Н.К., Микадзе Ю.В., Балашова Е.Ю. Неудачные дети: нейропсихологическая диагностика трудностей в обучении младших школьников. М.: Юрайт. 2025. [Korsakova NK, Mikadze YuV, Balashova EYu. *Underachieving children: neuropsychological diagnostics of learning difficulties in primary school students.* Moscow: Yurait. 2025. (In Russ.)].
17. Кузева О.В., Романова А.А., Корнеев А.А., Ахутина Т.В. Динамика программирования и контроля и серийной организации движений как базовых компонентов письма (по данным графомоторных проб). Психологическая наука и образование. 2015; 20(1): 85-101. [Kuzeva OV, Romanova AA, Korneev AA, Akhutina TV. Dynamics of programming and control, and serial organization of movements as the basic components of handwriting (based on grafomotor test). *Psychological Science and Education.* 2015; 20(1): 85-101. (In Russ.)]. doi: 10.17759/pse.2015200110
18. Букин А.М., Корнеев А.А., Матвеева Е.Ю., Ахутина Т.В., Гусев А.Н., Кремлев А.Е. Структурный анализ результатов нейропсихологического обследования детей 6-9 лет. Культурно-историческая психология. 2022; 18(2): 21-31. [Bukinich AM, Korneev AA, Matveeva EYu, Akhutina TV, Gusev AN, Kremlev AE. Structural analysis of the neuropsychological data for 6-9-year-old children. *Cultural-Historical Psychology.* 2022; 18(2): 21-31. (In Russ.)]. doi: 10.17759/chp.2022180203
19. Поляков В.М. Развитие высших психических процессов в городской и сельской популяциях детей. Культурно-историческая психология. 2008; 4(1): 9-16.

[Polyakov VM. Development of higher mental processes in urban and rural children. *Cultural-Historical Psychology*. 2008; 4(1): 9-16. (In Russ.)].

20. Жиркова А.В. Особенности развития контроля поведения у младших школьников из семей с различной этнокультурной принадлежностью. Экспериментальная психология. 2020; 13(1): 79-90. [Zhirkova AV. Development of control over the behavior of younger schoolchildren with different socio-cultural affiliation. *Experimental psychology*. 2020; 13(1): 79-90. (In Russ.)]. doi: 10.17759/exppsy.2020130106

21. Hermida MJ, Shalom DE, Segretin MS, Goldin AP, Abril MC, Lipina SJ, et al. Risks for child cognitive development in rural contexts. *Front. Psychol*. 2019; 9: 2735. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02735

22. Freitas LL, Cardoso TSG, Argollo N, Mello CB. Socioeconomic status, urbanization and executive functions development: differences between urban and rural children. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*. 2022; 38: e38220. doi: 10.1590/0102.3772e38220.en

23. Jasinska KK, Zinszer BD, Xu Z, Hannon J, Seri AB, Tanoh F, et al. Home learning environment and physical development impact children's executive function development and literacy in rural Côte d'Ivoire. *Cognitive Development*. 2022; 64: 101265. doi: 10.1016/j.cogdev.2022.101265

24. Kühn S, Banaschewski T, Bokde ALW, Büchel C, Quinlan EB, Desrivieres S, et al. Brain structure and habitat: Do the brains of our children tell us where they have been brought up? *NeuroImage*. 2020; 222: 117225. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117225

25. Besteher B, Gaser Ch, Spalthoff R, Nenadic I. Associations between urban upbringing and cortical thickness and gyrification. *Journal of psychiatric research*. 2017; 95: 114-120. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.08.012

26. Zhang X, Zhang Y, Yan H, Yu H, Zhang D, Matay VS, et al. Childhood urbanicity is associated with emotional episodic memory-related striatal function and common variation in NTRK2. *BMC Med*. 2024; 22(1): 146. doi: 10.1186/s12916-024-03365-4

27. Ахутин Т.В. (ред.) Методы нейропсихологического обследования детей 6-9 лет. М.: Изд. В. Секачев, 2022. [Akhutina TV. (Ed.). *Methods of neuropsychological examination of children 6-9 years old*. M.: Publ. V. Sekachev, 2017. (In Russ.)].

28. Семенова Н.Б. Характеристика когнитивных функций у детей тувинцев: этнические и территориальные различия. Вопросы психологии. 2015; 6: 18-27. [Semenova NB. Characteristics of cognitive functions in Tuvan children: ethnic and territorial differences. *Question of psychology*. 2015; 6: 18-27. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Поляков Владимир Матвеевич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: vmpolyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-9391>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Прохорова Жанна Владимировна – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией психонейросоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: proxorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Вотинева Анастасия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: votinevaas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0361-2868> (Domashenkina)

Черевикова Ирина Александровна – младший научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: gothic.craze@mail.ru, <https://orcid.org/0000000253288525>

Information about the authors

Vladimir M. Polyakov – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Psychoneurosomatic Children's Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: vmpolyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-9391>

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

Zhanna V. Prokhorova – Cand. Sc. (Med.), Head of Laboratory of Psychoneurosomatic Children's Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: proxorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Anastasiya S. Votinea – Junior Research Officer at the Laboratory of Psychoneurosomatic Children's Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: votinevaas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0361-2868>

Irina A. Cherevikova – Junior Research Officer at the Laboratory of Psychoneurosomatic Children's Pathology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: gothic.craze@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5328-8525>

ФТИЗИАТРИЯ PHTHISIOLOGY

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДЕЛАМАНИДА

Тихонов А.М.¹,
Тарасов Р.В.^{1,2,3},
Полякова А.С.¹,
Ковалевская М.Н.¹,
Шорохова В.А.¹,
Мерзликина П.Д.¹

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2, Россия)

² Московский медицинский университет «Реавиз» (117418, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 27, к. 2, Россия)

³ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Тихонов Алексей Михайлович,
e-mail: Alex13ft@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В 2020 г. в России был впервые одобрен и внедрен новый противотуберкулезный препарат деламамид для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ) ТБ, в связи с чем, представляет интерес изучение его эффективности и безопасности.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность деламамид-содержащих режимов химиотерапии у больных туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в составе комплексного лечения по сравнению со стандартными режимами.

Методы. Проведено двунаправленное когортное исследование, в которое вошло 76 пациентов с ТБ лёгких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), разделенных на две группы, сопоставимых между собой. В 1 группу включено 38 пациентов в схеме химиотерапии (ХТ), которых применялся деламамид, группа набрана проспективно. Во 2 группу вошло 38 пациентов, у которых использовались схемы химиотерапии без включения деламамид, группа набрана ретроспективно.

Результаты. Эффективность лечения пациентов с ЛУ ТБ лёгких по критерию прекращения бактериовыделения составила: 27 (79,4 %) человек в 1 группе против 19 человек (51,4 %) во 2 группе ($p = 6,115$, $\chi^2 = 0,024$), по критерию ликвидация полостей распада: 23 пациента (71,9 %) случаев против 15 пациентов (45,5 %) соответственно ($p = 4,670$, $\chi^2 = 0,044$). В 1 группе пациентов, оперативное лечение проводилось на ранних сроках терапии к 2 месяцам – у 9 пациентов (28,1 %) случаев против 3 человек (10,3 %) – во 2 группе, к 4 месяцам – у 12 пациентов (37,5 %) случаев против 5 пациентов (17,2 %) соответственно. Статистически значимой разницы в частоте нежелательных лекарственных реакций между группами не отмечалось ($p > 0,05$).

Закключение. Своевременное применение хирургических методов на ранних сроках у пациентов с ЛУ ТБ лёгких в совокупности с наличием в схеме химиотерапии деламамид, позволило достичь более высокой эффективности лечения.

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость, хирургическое лечение, деламамид, режимы химиотерапии, нежелательные лекарственные реакции

Статья поступила: 06.08.2024
Статья принята: 25.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Тихонов А.М., Тарасов Р.В., Полякова А.С., Ковалевская М.Н., Шорохова В.А., Мерзликина П.Д. Эффективность и безопасность комплексного лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с применением деламамид. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 191-201. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.19

THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS USING DELAMANIDE

**Tikhonov A.M.¹,
Tarasov R.V.^{1,2,3},
Polyakova A.S.¹,
Kovalevskaya M.N.¹,
Shorokhova V.A.¹,
Merzlikina P.D.¹**

¹ Central Research Institute of Tuberculosis
(Yauzskaya alley, 2, 107564 Moscow,
Russian Federation)

² Moscow Medical University «Reaviz»
(Trade Union str., 27, r.2, 117418 Moscow,
Russian Federation)

³ Russian Medical Academy of Continuous
Professional Education of the Ministry
of Healthcare of the Russian Federation,
(Barricadnaya str., 2/1, p.1, 125993
Moscow, Russian Federation)

Corresponding author:
Aleksey M. Tikhonov,
e-mail: Alex13ft@bk.ru

RESUME

Background. In 2020, a new anti-tuberculosis drug, delamanid, was first approved and introduced in Russia for the treatment of drug-resistant TB (DR), and therefore it is interesting to study its effectiveness and safety.

The aim. To evaluate the efficacy and safety of delamanid-containing chemotherapy regimens in patients with multidrug-resistant tuberculosis as part of complex treatment compared with standard regimens.

Methods. A bidirectional cohort study was conducted, including 76 patients with pulmonary tuberculosis with DR TB, divided into two comparable groups. Group 1 included 38 patients in the chemotherapy regimen who were treated with delamanid, the group was recruited prospectively. Group 2 included 38 patients who used chemotherapy regimens without the inclusion of delamanid, the group was recruited retrospectively.

Results. The effectiveness of treatment of patients with DR TB pulmonary tuberculosis according to the criterion of cessation of bacterial excretion was 27 (79,4 %) people in group 1 against 19 people (51,4 %) in group 2 ($p = 6,115$, $\chi^2 = 0,024$), according to the criterion of elimination of cavities 23 patients (71,9 %) cases against 15 patients (45,5 %), respectively ($p = 4,670$, $\chi^2 = 0,044$). In group 1 of patients, surgical treatment was performed in the early stages of therapy by 2 months – in 9 patients (28,1 %) cases against 3 people (10,3 %) – in group 2, by 4 months – in 12 patients (37,5 %) cases against 5 patients (17,2 %), respectively. There was no statistically significant difference in adverse event frequency between the groups ($p > 0,05$)

Conclusion. The timely use of surgical methods in patients with DR TB of the lungs, combined with the presence of delamanid in the chemotherapy regimen, made it possible to achieve higher treatment effectiveness.

Key words: pulmonary tuberculosis, drug resistance, surgical treatment, delamanid, chemotherapy, adverse drug reactions

Received: 06.08.2024
Accepted: 25.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Tikhonov A.M., Tarasov R.V., Polyakova A.S., Kovalevskaya M.N., Shorokhova V.A., Merzlikina P.D. The effectiveness and safety of complex treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis using delamanid *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 191-201. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.19

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы в мировой статистике отмечается тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом (ТБ). В 2023 г. этот показатель составил 10,8 миллионов человек. В Российской Федерации заболеваемость туберкулезом в 2023 г. снизилась по сравнению с 2015 г. на 43 % и составила 38 случаев на 100 000 населения. В то же время количество пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) неуклонно растёт, в 2023 г. выявлено 25 850 больных МЛУ ТБ, в данной категории пациентов отмечается низкая эффективность лечения в РФ у пациентов с МЛУ ТБ, начавшим лечение в 2021 г. эффективность составила 54 %, при наличии пре-широкой (Пре-ШЛУ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) 49 % [1]. Разработка и внедрение новых противотуберкулезных препаратов, а также возможность применения уже известных антибактериальных препаратов, обладающих активностью против МБТ, обеспечили возможность повышения эффективности лечения наиболее тяжелой категории пациентов туберкулезом с ЛУ возбудителя [2, 3]. В 2020 г. в России был впервые одобрен и внедрен новый противотуберкулезный препарат деламанид для лечения ТБ с МЛУ. С 2022 г. препарат внесен в клинические рекомендации "Туберкулез у взрослых 2024 г." в качестве препарата для схем противотуберкулезной химиотерапии у пациентов с МЛУ, Пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ [4]. Согласно данным исследований, включение деламанида в схему противотуберкулезной химиотерапии повышало эффективность лечения пациентов до 80 % по конверсии мокроты [5]. Одним из факторов хорошей переносимости режимов химиотерапии с деламанидом, являлась низкая частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на препарат – до 3,7 % [6]. Совместно с высокой эффективностью деламанид занимает особое место и представляет собой препарат выбора в схемах химиотерапии ЛУ ТБ [7, 8]. По данным ряда авторов: Синицын М.В. и др. (2020 г.), Захаров А.В. и др. (2022 г.), в реальных условиях для повышения эффективности лечения больных ЛУ ТБ легких необходим комплексный подход с использованием хирургических методов [9, 10]. Дальнейшие исследования по применению деламанид-содержащих режимов химиотерапии для оптимизации комплексного лечения и повышения эффективности химиотерапии у пациентов с МЛУ и ШЛУ МБТ актуальны во фтизиатрической практике [11]. На сегодняшний день значительный научный интерес представляет изучение эффективности и безопасности комплексного лечения туберкулеза легких, включающего хирургические методы лечения, с применением деламанида, поскольку исследования такого рода не проводились.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность деламанид-содержащих режимов химиотерапии у больных

туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в составе комплексного лечения по сравнению со стандартными режимами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБНУ «ЦНИИТ» проведено двунаправленное когортное исследование, в которое вошло 76 пациентов с ТБ лёгких. Были сформированы две группы пациентов. В 1 группу было включено 38 пациентов, в схеме химиотерапии которых применялся деламанид и проводилось хирургическое лечение, группа набрана проспективно в 2022–2023 году, во 2 группу включено 38 пациентов, у которых применялось хирургическое лечение, но использовались схемы ХТ без включения деламанида, группа набрана ретроспективно в период 2020–2022 годы. **Критерии включения в исследование:** пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с установленным ТБ лёгких с ЛУ возбудителя, как минимум к рифампицину и изониазиду. **Критерии не включения в исследование:** пациенты старше 60 лет в связи с ограничениями по хирургическому лечению; пациенты с опухолевыми заболеваниями, в том числе в анамнезе; пациенты с декомпенсированной сопутствующей патологией; с установленной ЛУ к деламаниду. Среди наблюдаемых пациентов на момент включения в исследование преобладали бактериовыделители – 71 (93,4 %) пациент, из них в 1 группе – 34 пациента (89,5 %), во 2 группе – 37 пациентов (97,4 %). Основными критериями эффективности лечения являлись прекращение бактериовыделения по посеву мокроты методом BACTEC MGIT 960 и ликвидация полостей деструкции к 6 и 12 месяцам химиотерапии на основании картины компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). В 1 группе базовыми химиопрепаратами в режимах ХТ были бедаквилин, линезолид, циклосерин, фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин или спарфлоксацин), дополнительным назначался деламанид. При наличии данных о лекарственной чувствительности МБТ назначали этамбутол, пиразинамид, капреомицин, меропенем, при установленной ШЛУ МБТ в схемах химиотерапии не применяли бедаквилин или линезолид в зависимости от ЛУ к конкретному препарату. В интенсивную фазу химиотерапии назначали 5–6 химиопрепаратов согласно данным о ЛУ МБТ, в фазу продолжения оставляли 4 препарата предпочтительнее отдавалось линезолиду, бедаквилину, деламаниду. У пациентов с МЛУ и Пре-ШЛУ деламанид применялся в схеме химиотерапии не более 6 месяцев, у пациентов с ШЛУ МБТ продляли срок приема до 12 месяцев, по решению врачебной комиссии. Во 2 группе базовыми препаратами для формирования режима ХТ были бедаквилин и линезолид, циклосерин, фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин или спарфлоксацин), аминогликозид или полипептид, меропенем, также при наличии данных о лекарственной чувствительности МБТ назначали этамбутол, пиразинамид, ПАСК, протионамид. Наряду с химиотерапевтическим

лечением применялись и хирургические методы лечения у 54 пациентов (71,0 %): в 1 группе – у 29 пациентов (76,3 %), во 2 группе – у 25 пациентов (65,8 %). На момент включения в исследование у пациентов фиксировались все сопутствующие заболевания, проводились консультации профильных специалистов. Для оценки безопасности проводимого лечения осуществлялась оценка и мониторинг нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Согласно международным шкалам, одобренным ВОЗ, оценку НЛР проводили с помощью принятых лабораторных исследований: клинический и биохимический анализ крови проводили 2 раза в месяц в первые два месяца химиотерапии, затем ежемесячно, с такой же частотой проводился и мониторинг ЭКГ [12]. Во время приема химиопрепаратов проводился постоянный мониторинг за состоянием пациента, включающий в себя сбор и оценку жалоб, физикальный осмотр, ежемесячно проводилась консультация отоларинголога и невролога, с целью оценки токсического влияния химиопрепаратов. При проведении исследования соблюдались принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации («Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого»). Локальный этический комитет ФГБНУ «ЦНИИТ» одобрил проведение данного исследования (протокол № 12/1 от 16.11.2021 г.). Все пациенты подписали информированное согласие.

Возраст и пол наблюдаемых пациентов представлены в таблице 1.

В обеих группах больше было мужчин – 21 человек (55,3 %) и 20 человек (52,6 %) (случаев соответственно), пациенты до 40 лет составили по 25 человек (65,8 %) в обеих группах соответственно.

Среди пациентов, включенных в исследование, впервые выявленный ТБ (ранее не принимались ХТ или принималась менее 1 месяца) зарегистрирован у 7 человек (18,4 %) и у 8 пациентов (21,1 %) соответственно, ранее леченный ТБ (повторный эпизод заболевания после прерывания терапии или неэффективного

курса терапии) – у 23 пациентов (60,5 %) и 25 пациентов (65,8 %) соответственно, рецидивы заболевания (предыдущий курс ХТ был завершен эффективно) – у 8 (21,1 %) и у 5 пациентов (13,2 %) в 1 и 2 группах соответственно ($p > 0,05$).

Клинические формы туберкулёза лёгких представлены в таблице 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что статистически значимых различий между группами по формам ТБ не было выявлено ($p > 0,05$), в обеих группах чаще других имел место фиброзно-кавернозный ТБ: 15 человек (39,5 %) в 1 группе и 13 человек (34,2 %) во 2 группе, реже встречался инфильтративный ТБ: 11 человек (28,9 %) в 1 группе и 8 человек (21,1 %) во 2 группе. Самой редкой формой ТБ была казеозная пневмония: в 1 группе – у 2 пациентов (5,3 %), во 2 группе – 1 пациент (2,6 %).

Распространённость специфических изменений в лёгочной ткани и характеристики полостных образований представлены в таблице 3.

В 1 группе пациентов чаще отмечалась односторонняя распространённость процесса: у 22 пациентов (57,9 %) против 20 пациентов (52,6 %) во 2 группе ($p > 0,05$). Значимых отличий по частоте двусторонней локализации изменений в легких не установлено: 16 (42,1 %) и 18 (47,4 %) пациентов соответственно ($p > 0,05$).

Полости распада в легких имели место у 32 человек (84,2 %) у пациентов 1 группы и у 33 пациентов (86,8 %) во 2 группе. При этом чаще регистрировались множественные полости распада: в 1 группе – у 18 человек (56,4 %) и у 21 человека (63,6 %) – во 2 группе. Полости распада размерами 2–4 см преобладали в 1 группе – у 17 человек (53,1 %), во 2 группе – у 18 человек (54,5 %) ($p > 0,05$).

Данные о сопутствующих заболеваниях представлены в диаграмме на рисунке 1.

В структуре сопутствующей патологии на момент включения в исследование встречались: вирусные гепатиты В и С у 4 пациентов (10,5 %) в каждой группе, сахарный диабет 1 и 2 типа встречался в 1 группе у 3 пациентов (7,9 %) и у 5 пациентов (13,2 %) – во 2 группе.

ТАБЛИЦА 1

ВОЗРАСТ И ПОЛ ПАЦИЕНТОВ

Показатель	1 группа n=38		2 группа n=38		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
мужчины	21	55,3	20	52,6	0,053	1,000
женщины	17	44,7	18	47,4	0,053	1,000
до 30 лет	12	31,5	10	26,3	0,256	0,800
30-39	13	34,2	15	39,5	0,226	0,812
40-49	8	21,1	7	18,4	0,083	1,000
50-59	5	13,2	6	15,8	0,106	1,000

Примечание. * статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

TABLE 1

AGE AND GENDER OF PATIENTS

ТАБЛИЦА 2

TABLE 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

CLINICAL FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Клинические формы туберкулёза лёгких	1 группа n=38		2 группа n=38		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
инфильтративная	11	28,9	8	21,1	0,632	0,597
туберкулема	2	5,3	5	13,2	1,416	0,430
кавернозная	2	5,3	3	7,9	0,214	1,000
фиброзно-кавернозная	15	39,5	13	34,2	0,226	0,812
цирротическая	3	7,9	4	10,5	0,157	1,000
казеозная пневмония	2	5,3	1	2,6	0,347	1,000
диссеминированная	3	7,9	4	10,5	0,157	1,000

Примечание. * статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 3

TABLE 3

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛОСТЕЙ РАСПАДА В ЛЕГКИХ

PREVALENCE, LOCALIZATION AND CHARACTERISTICS OF DECAY CAVITIES IN THE LUNGS

Распространённость процесса в легких						
Показатель	1 группа n=38		2 группа n=38		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
1-2 сегмента 1 лёгкого	4	10,5	5	13,2	0,126	1,000
в пределах 1 доли	8	21,1	8	21,1	0,000	1,000
1 лёгкое (> 1 доли)	10	26,3	7	18,4	0,682	0,582
оба лёгких	16	42,1	18	47,4	0,213	0,817
Локализация изменений в легких						
правое легкое	10	26,3	9	23,7	0,070	1,000
левое легкое	12	31,6	11	28,9	0,062	1,000
оба лёгких	16	42,1	18	47,4	0,213	0,817
Характеристика полостей распада в каверне (+) в легких						
единичные каверны (+)	14	40,6	12	36,4	0,234	0,809
множественные каверны (+)	18	56,4	21	63,6	0,474	0,646
до 2 см	8	25,0	7	21,3	0,083	1,000
2-4 см	17	53,1	18	54,5	0,053	1,000
более 4 см	7	21,9	8	24,2	0,083	1,000

Примечание. * статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

Хронический бронхит регистрировался в 1 группе у 4 пациентов (10,5 %) и у 2 пациентов (5,3 %) – во 2 группе. Статистически значимых различий между показателями встречаемости в наблюдаемых группах не установлено ($p > 0,05$). В единичных случаях в обеих группах встречались пациенты с ВИЧ-инфекцией (у 2 (5,3 %)

и 1 (2,6 %) пациентов соответственно) и сочетанной инфекцией туберкулез + микобактериоз (у 2 (5,3 %) и 1 (2,6 %) пациентов соответственно). В единичных случаях регистрировались гастроинтестинальные, неврологические и дерматологические заболевания. Данные о ЛУ МБТ представлены в таблице 4.

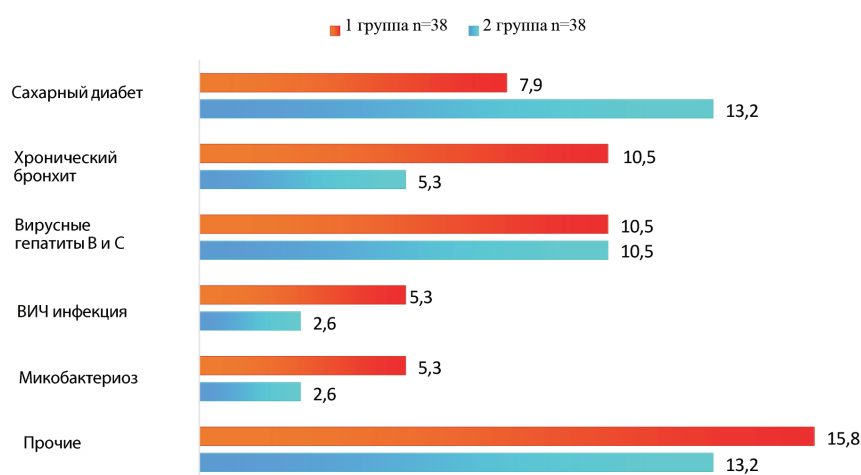


РИС. 1.

Сопутствующие заболевания на момент включения в исследование (%)

FIG. 1.

Concomitant diseases at the time of inclusion in the study (%)

ТАБЛИЦА 4

СПЕКТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

TABLE 4

THE SPECTRUM OF DRUG RESISTANCE OF THE PATHOGEN TO ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

Вид ЛУ МБТ	1 группа n=38		2 группа n=38		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
МЛУ	9	23,7	12	31,6	0,592	0,608
Пре-ШЛУ	17	44,7	19	50,0	0,222	0,813
ШЛУ	12	31,6	7	18,4	1,754	0,289

Примечание. * статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 4, статистически значимых различий между группами по видам ЛУ не наблюдалось ($p > 0,05$). В обеих группах чаще имели место пациенты с пре-ШЛУ МБТ (подтвержденная устойчивость к рифампицину, изониазиду и к любому фторхинолону): в 1 группе – у 17 (44,7 %) пациентов и у 19 пациентов (50,0 %) во 2 группе. Следует отметить, что ШЛУ МБТ (подтвержденная устойчивость к рифампицину, изониазиду, любому фторхинолону и к линезолиду или бекваквину) регистрировалось в 1 группе – у 12 пациентов (31,6 %) и 7 пациентов (18,4 %) во 2 группе.

Каждому пациенту выполняли комплексное обследование, включающее в себя сбор анамнеза, осмотр, рентгенологические методы (РГ и КТ ОГК), выполнение фибробронхоскопии (ФБС). Комплексное микробиологическое исследование мокроты, материала бронхоальвеолярного лаважа, операционного материала включало: люминесцентную микроскопию, молекулярно-генетические методы, посевы на жидкие и плотные питательные среды. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel и GraphPad. Для оценки распределения значений применялись критерии Колмогорова – Смирнова. Для описания качественных данных

использовали частоту (в %), с которой те или иные значения качественных признаков встречались в выборке. Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин проводили, применяя критерии Манна – Уитни. Для оценки значимости различий в частоте признаков сравниваемых выборок использовался критерий Фишера и хи-квадрат. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

На основании полученного материала сравниваемые группы были сопоставимы по основным возрастно-половым и клинко-рентгенологическим характеристикам.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Хирургическое лечение было проведено у 32 пациентов 1 группы и 29 пациентов 2 группы. Количество хирургических вмешательств зависело от распространенности процесса, так однократное вмешательство потребовалось у 26 пациентов (89,7 %) 1 группы, тогда как во 2 группе – у 22 пациентов (88,0 %) ($p = 0,75$). Двухэтапное лечение применялось реже: в 1 группе – у 3 пациентов (10,3 %), во 2 группе – у 2 пациентов

(8,0 %) ($p = 1,000$). у 1 пациента (4,0 %) 2 группы потребовалось применение третьего этапа хирургического лечения с целью коррекции объема гемиторакса после большого объема резекции легкого.

Данные о видах и чистоте встречаемости оперативных вмешательств представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, как в 1, так и во 2 группе чаще выполнялись лобэктомии: у 11 человек (34,4 %) 1 группы и у 8 человек (27,6 %) 2 группы, ($p = 0,593$); и комбинированные резекции: у 7 человек (21,9 %) 1 группы и у 6 пациентов 2 группы (20,7 %) ($p = 1,000$); реже – сегментарные резекции – у 6 пациентов (18,8 %) и 3 пациентов (10,3 %) соответственно ($p = 0,477$). С одинаковой частотой в обеих группах были выполнены пневмонэктомии и корригирующие торакопластики – у 2 пациентов (6,3 %) в 1 группе и у 3 пациентов (10,3 %) – во 2 группе. Выполнение экстраплеврально-го пневмолиза с установкой силиконового импланта

отмечено у 3 человек (9,4 %) в 1 группе и у 4 человек (13,8 %) во 2 группе ($p = 0,698$). Трансстеральная окклюзия главного бронха проводилась у 1 пациента 1 группы (3,1 %) и у 2 (6,9 %) пациентов 2 группы ($p = 0,600$). Исходя из вышеуказанных данных, статистических различий по видам оперативных вмешательств не получено ($p > 0,05$).

Сроки проведения оперативных вмешательств представлены в таблице 6. Было установлено, что в 1 группе оперативное лечение проводилось чаще на ранних сроках терапии – к 2 месяцам химиотерапии у 9 человек (28,1 %) против 3 человек (10,3 %) во 2 группе, к 4 месяцам – у 12 пациентов (37,5 %) против 5 пациентов (17,2 %) во 2 группе. Во 2 группе чаще применялось хирургическое лечение на поздних сроках химиотерапии, к 10 месяцам у 4 человек (13,8 %) против 3 пациентов (9,4 %) в 1 группе, а к 12 месяцам у 5 пациентов (17,2 %) против 1 пациента (3,1 %) в 1 группе.

ТАБЛИЦА 5

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ СРЕДИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

TABLE 5

THE FREQUENCY OF OCCURRENCE OF VARIOUS TYPES OF SURGICAL INTERVENTIONS AMONG THE STUDY GROUPS

Виды оперативного вмешательства	1 группа $n^*=32$		2 группа $n^*=29$		Достоверность p
	Абс.	%	Абс.	%	
Сегментарная резекция	6	18,8	3	10,3	0,477
Долевая резекция	11	34,4	8	27,6	0,593
Комбинированная резекция	7	21,9	6	20,7	1,000
Пульмонэктомия	2	6,3	3	10,3	0,661
Торакопластика	2	6,3	3	10,3	0,661
Экстраплевральный пневмолиз	3	9,4	4	13,8	0,698
Трансстеральная окклюзия главного бронха	1	3,1	2	6,9	0,600

Примечание. * n общее число оперативных вмешательств в каждой группе пациентов; ** статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 6

СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

TABLE 6

THE TIMING OF THE SURGICAL INTERVENTION

Срок	1 группа $n^*=31$		1 группа $n^*=29$		Достоверность p
	Абс.	%	Абс.	%	
2 месяца	9	28,1	3	10,3	0,11
4 месяца	12	37,5	5	17,2	0,09
6 месяцев	4	12,5	5	17,2	0,72
8 месяцев	3	9,4	7	24,1	0,17
10 месяцев	3	9,4	4	13,8	0,69

Примечание. * n общее число оперативных вмешательств в каждой группе пациентов; ** статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

Статистических различий по срокам проведения оперативных вмешательств не отмечалось ($p > 0,05$).

Эффективность лечения больных МЛУ-ТБ по прекращению бактериовыделения культуральными методами представлена в таблице 7.

Как следует из таблицы 7, наблюдается статистически значимая разница показателей эффективности лечения по критерию прекращения бактериовыделения, к 6 месяцам лечения в 1 группе частота прекращения бактериовыделения выше на 28 % и составляет 79,4 % (27 человек) против 51,4 % (19 пациентов) во 2 группе ($p = 0,024$, $\chi^2 = 6,115$), к 12 месяцам лечения достоверных отличий между группами не получено.

Эффективность лечения по закрытию полостей деструкции, в том числе хирургическим методом у пациентов представлена в таблице 8.

Как следует из таблицы 8, наблюдается статистически значимая разница показателей эффективности лечения по критерию ликвидации полостей деструкции к 6 месяцам лечения в 1 группе частота закрытия полостей выше на 26,4 % и составляет 71,9 % (23 человек) против 45,5 % (15 пациентов) во 2 группе ($p = 0,044$), к 12 месяцам лечения достоверных отличий между группами не получено.

Общее число зарегистрированных НЛР в 1 группе составило 48 случаев, во 2 группе – 46.

Данные о НЛР представлены в таблице 9.

Общее число зарегистрированных НЛР в 1 группе составило 48 случаев, во 2 группе – 46 ($p > 0,05$).

Как видно из таблицы 9, наиболее часто встречаемыми нежелательными лекарственными реакциями на прием химиотерапии среди пациентов обеих групп были диспептические явления (тошнота, рвота): у 6 пациентов (12,5 %) в 1 группе и у 8 пациентов (15,2 %) – во 2 группе; и эозинофилия: у 6 пациентов (12,5 %) в 1 группе и у 7 пациентов (15,2 %) во 2 группе соответственно. Реже встречались такие НЛР, как гепатотоксичность: у 5 пациентов (10,4 %) в 1 группе и у 6 пациентов (13,0 %) во 2 группе, гиперурикемия: у 5 пациентов (10,4 %) и 5 пациентов (10,9%) соответственно; артралгия: у 4 пациентов (8,3 %) и 5 пациентов (10,9 %). Ототоксичность отмечалась в 2 раза чаще у пациентов 2 группы по сравнению с 1 группой: 4 пациента (8,7 %) и 2 пациента (4,2 %), что было связано с более частым назначением аминогликозидов во 2 группе. Реже встречались такие НЛР, как полинейропатия: у 4 пациентов (8,3 %) в 1 группе и у 3 пациентов (6,5 %) во 2 группе; и сыпь: у 3 пациентов (6,3 %) в 1 группе и 2 пациентов во 2 группе (4,3 %). Диарея чаще встречалась в 1 группе: у 3 пациентов (6,3 %) против 1 пациента (2,2 %) во 2 группе. Частота встречаемости такой НЛР как лейкопения была практически одинаковой в сравниваемых группах: у 2 пациентов (4,2 %) в 1 группе и у 2 пациентов (4,3 %) – во 2 группе. Удлинение интервала QT

ТАБЛИЦА 7

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПО ПРЕКРАЩЕНИЮ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ КУЛЬТУРАЛЬНЫМИ МЕТОДАМИ К 6 И 12 МЕСЯЦАМ ЛЕЧЕНИЯ

Сроки лечения	1 группа $n=34$		2 группа $n=37$		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
К 6 месяцам	27	79,4	19	51,4	6,115*	0,024*
К 12 месяцам	33	97,1	31	83,8	3,513	0,108

Примечание. * статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

TABLE 7

THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT TO STOP BACTERIAL EXCRETION CULTURAL METHODS BY 6 AND 12 MONTHS OF TREATMENT

ТАБЛИЦА 8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПО ЛИКВИДАЦИИ ПОЛОСТЕЙ РАСПАДА К 6 И 12 МЕСЯЦАМ ЛЕЧЕНИЯ

Сроки лечения	1 группа $n^*=32$		2 группа $n^*=33$		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
К 6 месяцам	23	71,9	15	45,5	4,670*	0,044*
К 12 месяцам	29	90,6	26	78,8	1,749	0,303

Примечание. * n общее число оперативных вмешательств в каждой группе пациентов; ** статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

TABLE 8

THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT FOR THE ELIMINATION OF DECAY THE CAVITIES BY 6 AND 12 MONTHS OF TREATMENT

ТАБЛИЦА 9

ВИДЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

TABLE 9

TYPES OF ADVERSE DRUG REACTIONS DURING TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY

Виды НЛР (симптомы)	1 группа n=38		2 группа n=38		Статистика	
	Абс.	%	Абс.	%	χ^2	p
Гепатотоксичность	5	10,4	6	13,0	0,44	0,65
Диарея	3	6,3	1	2,2	2,08	0,17
Тошнота, рвота	6	12,5	7	15,2	0,17	0,83
Артралгия	4	8,3	5	10,9	0,52	0,63
Полинейропатия	4	8,3	3	6,5	0,07	1,0
Удлинение интервала QT	2	4,2	1	2,2	0,69	0,68
Гиперурикемия	5	10,4	5	10,9	0	1,0
Ототоксичность	2	4,2	4	8,7	2,06	0,25
Эозинофилия	6	12,5	7	15,2	0,39	0,67
Лейкопения	2	4,2	2	4,3	0	1,0
Судороги	1	2,1	0	0	-	-
Сыпь	3	6,3	2	4,3	0,42	0,53
Психоз	0	0	1	2,2	-	-
Тревожность, беспокойство	3	7,9	2	4,3	1,42	0,37
Гипоальбуминемия	1	2,1	0	0	-	-
Головная боль	1	2,1	0	0	-	-
Всего НЛР:	48	100	46	100	-	-

Примечание. * статистически значимые отличия между группами при значении $p < 0,05$.

выше 0,45 мс отмечалось у 2 пациентов (4,2 %) в 1 группе и у 1 пациента (2,2 %) во 2 группе. Тревожность и беспокойство чаще отмечалась у пациентов 1 группы: 3 пациента (7,9 %) против 2 пациентов (2,2 %) во 2 группе.

Судорожные явления отмечались у 1 пациента (2,1 %) 1 группы, во 2 группе такой НЛР зарегистрировано не было. Психоз отмечался у 1 пациента (2,2 %) во 2 группе, в 1 группе ни у одного пациента психоз на прием химиотерапии не развился. Гипоальбуминемия отмечалась у 1 пациента (2,1 %) в 1 группе, во 2 группе такой НЛР зарегистрировано не было. Головная боль отмечалась у 1 пациента (2,1 %) в 1 группе, во 2 группе такой НЛР зарегистрировано не было. Статистической значимой разницы в частоте возникновения НЛР между группами сравнения не получено ($p > 0,05$). Все НЛР требовали назначения сопутствующей терапии без отмены противотуберкулезных препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании установлено, что эффективность комплексного лечения больных ЛУ ТБ

в группе с применением нового химиопрепарата деламанида выше по сравнению с группой, где деламанид не применялся в схемах химиотерапии. Эффективность достигнута за счет рационального применения деламанида в режимах химиотерапии и более раннего проведения хирургического этапа лечения, вне зависимости от вида ЛУ МБТ.

Сегодня наблюдается некоторое повышение показателей эффективности лечения ЛУ ТБ на фоне внедрения в практику деламанида [13]. Проводится ряд научных исследований по изучению эффективности применения новых режимов химиотерапии у больных с МЛУ/ШЛУ-ТБ [14]. Безусловно, химиотерапия является ведущим звеном в лечении ТБ, но вместе с тем нельзя забывать о формировании ЛУ МБТ к новым химиопрепаратам. В настоящее время на фоне активного внедрения в клинику деламанида и других химиопрепаратов эффективность лечения ЛУ ТБ выросла, но через некоторое время эффективность снизится, т.к. будет сформирована лекарственная резистентность и новые препараты потеряют должный терапевтический эффект. Свою актуальность сохраняет хирургический этап лечения у больных ЛУ ТБ. Важным

фактором является более раннее проведение хирургического лечения, при получении положительной рентгенологической динамики можно поднимать вопрос о хирургическом вмешательстве, а не тогда, когда возможности химиотерапии исчерпаны и от безысходности фтизиатры обращаются к хирургам на поздних сроках химиотерапии [15]. Своевременное хирургическое лечение наряду с эффективной химиотерапией позволит не только добиться высокой эффективности, но и сократить сроки лечения ЛУ ТБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования установлено, что своевременное применение в составе комплексного лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких схем химиотерапии с применением деламаида в совокупности с хирургическими методами на ранних сроках позволило достичь более высокой эффективности лечения к 6 месяцам по прекращению бактериовыделения – 79,4 %, по сравнению с группой без применения деламаида – 51,4 % ($p = 6,115$, $\chi^2 = 0,024$). По ликвидации полостей к 6 месяцам комплексного лечения – 71,9 %, по сравнению с группой без применения деламаида – 45,5 % ($p = 4,670$, $\chi^2 = 0,044$). Более высокая эффективность деламаид-содержащих режимов к 6 месяцам комплексного лечения по сравнению со стандартными режимами позволяет рекомендовать использование деламаида, как основного препарата в коротких режимах химиотерапии.

По частоте встречаемости нежелательных лекарственных реакций достоверных различий между группами получено не было, что подтверждает безопасность приема деламаид-содержащих режимов химиотерапии.

Финансирование

Исследование проведено при финансовой поддержке ФГБНУ «ЦНИИТ» в рамках комплексной программы научных исследований «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом»; номер госрегистрации 121122000261-4.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY- NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024> [date of access: December 12, 2024].
2. Русских А.Е., Кутузова Д.М., Ловачева О.В., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы. Туберкулёз и болезни лёгких. 2020; 98(12): 57-66. [Russkih AE, Kutuzova DM, Lovacheva OV, Samoilova AG, Vasilyeva IA. Short-term treatment regimens for patients with multidrug-resistant tuberculosis. The current situation and future prospects. *Tuberculosis and lung diseases*. 2020; 98(12): 57-66. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66
3. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018; 392(10150): 821–834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1
4. Клинические рекомендации “Туберкулез у взрослых”, 2024 (15.05.2024) – Утверждены Минздравом РФ; 32-35. [Clinical recommendations “Tuberculosis in adults”, 2024; 32-35. (in Russ.)]. URL: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-vzroslyh-utv-minzdravom-rossii.pdf> [date of access: December 12, 2024].
5. Olayanju O, Esmail A, Limberis J, Dheda K. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2020; 55(1): 1901181. doi: 10.1183/13993003.01181-2019
6. Марьяндышев А.О., Лорсанов С.М., Хайдарханова З.Б., Хункарсултанов С.Б., Перхин Д.В., Свешникова О.М., и др. Результаты применения деламаида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации. Туберкулёз и болезни легких. 2019; 97(11): 67-68. [Maryandyshov AO, Lorsanov SM, Khaydarkhanova ZB, Khunkarsultanov SB, Perkhin DV, Sveshnikova OM, et al. Treatment outcomes of regimens containing delamanid within therapy of multiple and extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(11): 67-68. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-67-68
7. Багдасарян Т.Р., Плеханова М.А., Смирнов В.Ю., Григорьева Е.А., Тимакова Ю.И., Гончаров А.С. Опыт применения деламаида при лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью. Туберкулёз и болезни легких. 2024; 102(4): 78-82. [Bagdasaryan TR, Plekhanova MA, Smirnov VYu, Grigorieva EA, Timakova Yul, Goncharov AS. Experience of Using Delamanid in the Treatment of Multiple Drug-Resistant Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024; 102(4): 78-82. (In Russ.)]. doi:10.58838/2075-1230-2024-102-4-78-82
8. Зими́на В.Н., Викторова И.Б. Деламаид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы. Туберкулёз и болезни лёгких. 2021; 99(2): 58-66. [Zimina VN, Viktorova IB. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(2): 58-66. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66

9. Синицын М.В., Калинина М.В., Белиловский Е.М., Галстян А.С., Решетников М.Н., Плоткин Д.В. Лечение туберкулеза в современных условиях. Терапевтический архив. 2020; 92(8): 86-94. [Sinitsyn MV, Kalinina MV, Belilovsky EM, Galstyan AS, Reshetnikov MN, Plotkin DV. Treatment of tuberculosis in modern conditions. *Therapeutic Archive*. 2020; 92(8): 86-94. (In Russ.)].

10. Захаров А.В., Тихонов А.М., Полякова А.С. и др. Клинические аспекты и эффективность комплексного лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больных разных регистрационных групп. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2022; 1: 54-68. [Zakharov AV, Tikhonov AM, Polyakova AS, et al. Clinical aspects and effectiveness of complex treatment of pulmonary tuberculosis with a broad drug-resistant pathogen in patients of different registration groups. *TB Bulletin*. 2022; 1: 54-68. (In Russ.)].

11. Скрыгина Е.М. Эффективность и безопасность деламанид-содержащих режимов у пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2021; 4(79): 35-40. [Skrigina EM. Efficacy and safety of delamanide-containing regi-

mens in patients with tuberculosis with multiple and broad drug resistance. *Medical business: a scientific and practical therapeutic journal*. 2021; 4(79): 35-40. (In Russ.)].

12. Всемирная организация здравоохранения. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение: лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. 2023 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [World Health Organization. *WHO practical guide to tuberculosis. Module 4. Treatment: treatment of drug-sensitive tuberculosis*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2023. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.)].

13. Motta I, Boeree M, Chesov D, Dheda K, Günther G, Horsburgh CR Jr, et al. Recent advances in the treatment of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2024; 30(9): 1107-1114. doi: 10.1016/j.cmi.2023.07.013

14. Farhat M, Cox H, Ghanem M, Denking CM, Rodrigues C, Abd El Aziz MS, et al. Drug-resistant tuberculosis: a persistent global health concern. *Nat Rev Microbiol*. 2024; 22(10): 617-635. doi: 10.1038/s41579-024-01025-1

15. Ghazvini K, Keikha M. The elimination of drug-resistant tuberculosis from a pulmonary resection surgery perspective. *Int J Surg*. 2022; 104: 106790. doi: 10.1016/j.ijsu.2022.106790

Сведения об авторах

Тихонов Алексей Михайлович – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача, научный сотрудник, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: alexft@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Тарасов Руслан Вячеславович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела легочной хирургии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; доцент кафедры хирургических болезней, Московский Медицинский университет «Реавиз»; ассистент кафедры торакальной хирургии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; e-mail: etavnai@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9498-1142>

Полякова Анжела Сергеевна – кандидат медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением, научный сотрудник, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: angelamdid@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8572-3667>

Ковалевская Марина Николаевна – кандидат медицинских наук, главный врач, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: yakovmar60-dom@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8728-2634>

Шорохова Виолетта Андреевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Мерзликина Полина Давидовна – лаборант-исследователь, отдел фтизиатрии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; e-mail: bpolina88@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-1103-1312>

Information about the authors

Aleksey M. Tikhonov – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Research, Central TB Research Institute; e-mail: alexft@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Ruslan V. Tarasov – Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Pulmonary Surgery, Central TB Research Institute; Associate Professor of Surgical Diseases, Moscow Medical University «Reaviz»; Assistant of the Department of Thoracic Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: etavnai@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9498-1142>

Angela S. Polyakova – Cand. Sci. (Med.), Head of the therapeutic department, Central TB Research Institute; e-mail: angelamdid@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8572-3667>

Marina N. Kovalevskaya – Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Central TB Research Institute; e-mail: yakovmar60-dom@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8728-2634>

Viолетта A. Shorokhova – Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central TB Research Institute; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Polina D. Merzlikina – Laboratory researcher, Department of Phthisiology, Central TB Research Institute; e-mail: bpolina88@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-1103-1312>

ХИРУРГИЯ SURGERY

ПРИМЕНЕНИЕ ОРИГИНАЛЬНОГО ФИБРИНОВОГО ПОКРЫТИЯ В ПРОТЕЗИРУЮЩЕЙ ГЕРНИОПЛАСТИКЕ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ

Лубянский В.Г.^{1,2},
Сероштанов В.В.^{1,2},
Леонтьев С.В.^{1,2},
Штыров Д.М.³,
Подковыров С.А.⁴

¹ ФГБОУ ВО Алтайский Государственный
Медицинский Университет Минздрава
России (656038, Алтайский край,
г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, Россия)

² КГБУЗ «Краевая клиническая
больница» (656024, г. Барнаул,
ул. Ляпидевского, 1, Россия)

³ КГБУЗ «Краевая клиническая больница
скорой медицинской помощи» (656038,
г. Барнаул, пр. Комсомольский, 73, Россия)

⁴ КГБУЗ «Центральная городская
больница г. Бийск» (659323, г. Бийск,
ул. Садовая, 210, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Сероштанов Василий
Владимирович,**
e-mail: basner89@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Количество больных с большими послеоперационными вентральными грыжами не имеет тенденции к уменьшению. Рецидивы грыж после протезирующей герниопластики возникают у 5–25 %. У 1–10 % процентов больных происходит инфицирование имплантата с формированием свищей.

Цель. Разработать и применить оригинальное фибриновое покрытие имплантата для ускорения процессов фиброобразования и фиксации имплантата в тканях при больших послеоперационных вентральных грыжах.

Материал и методы. Проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных и стендовые опыты, направленные на разработку фибринового композита для покрытия сетчатых имплантатов. Обследовано и оперировано по технологии описанной Белоконовым В.И. 80 больных с большими послеоперационными вентральными грыжами. Среди них было 37 (46,3 %) мужчин и 43 (53,7 %) женщины. Больные обследованы с применением стандартных лабораторных и инструментальных исследований.

Все больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и размерам грыжевого дефекта. В 1 группе были больные, которым выполнена только операция В.И. Белоконова. Вторая группа представлена 30 (37,5 %) больными, где после грыжесечения и пластики дефекта апоневроза на сетчатый имплант наносился фибриновый композит.

Результаты. Обнаружено образование фиброзной ткани и отсутствие выраженной воспалительной реакции в области нанесения фибринового композита в пределах брюшной стенки.

В клиническом исследовании обнаружено, что в 1 группе без покрытия имплантата, инфильтраты в области послеоперационного шва возникли у 5 больных (6,3 %). Жидкостные скопления малых размеров у 3 (3,8 %) больных.

Заключение. После применения фибринового покрытия для обработки имплантатов количество жидкостных скоплений и инфильтратов было меньше по сравнению с основной группой. В отдаленные сроки, до 1 года, рецидивов не обнаружено.

Ключевые слова: послеоперационная вентральная грыжа, криопреципитат, протезирующая герниопластика, фибриновый композит, операция Белоконова

Статья поступила: 23.12.2023
Статья принята: 17.03.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Лубянский В.Г., Сероштанов В.В., Леонтьев С.В., Штыров Д.М., Подковыров С.А. Применение оригинального фибринового покрытия в протезирующей герниопластике у больных с послеоперационными вентральными грыжами. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 202–208. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.20

APPLICATION OF AN ORIGINAL FIBRIN COATING IN PROSTHETIC HERNIOPLASTY IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS

**Lubyansky V.G.^{1,2},
Seroshtanov V.V.^{1,2},
Leontyev S.V.^{1,2},
Shtyrov D.M.³,
Podkovyrov S.A.⁴**

¹ Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Lenin Ave., 40, Altai Territory, Barnaul 656038, Russian Federation)

² Regional Clinical Hospital (Lyapidevsky str., 1, Barnaul 656024, Russian Federation)

³ Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care (Komsomolsky Ave., 73, 656038 Barnaul, Russian Federation)

⁴ «Central City Hospital of Biysk» (Sadovaya str., 210, 659323 Biysk, Russian Federation)

Corresponding author:
Vasily V. Seroshtanov,
e-mail: basner89@mail.ru

RESUME

Background. The number of patients with large postoperative ventral hernias does not tend to decrease. Recurrent hernias after prosthetic hernioplasty occur in 5–25 %. In 1–10 % of patients, the implant becomes infected with the formation of fistulas.

The aim. To develop and apply an original fibrin coating of the implant to accelerate the processes of fibrosis and fixation of the implant in the tissues in large postoperative ventral hernias.

Material and methods. Experimental studies were carried out on laboratory animals and bench experiments aimed at developing a fibrin composite for coating mesh implants. Examined and operated on using the technology described by V.I. Belokonev. Eighty patients with large postoperative ventral hernias. Among them there were 37 (46.3 %) men and 43 (53.7 %) women. The patients were examined using standard laboratory and instrumental studies.

All patients were divided into 2 groups, comparable by gender, age and size of the hernia defect. Group 1 included patients who underwent only V.I. surgery. Belokoneva. The second group was represented by 30 (37.5 %) patients, where after hernia repair and repair of the aponeurosis defect, a fibrin composite was applied to the mesh implant.

Results. The formation of fibrous tissue and the absence of a pronounced inflammatory reaction in the area of application of the fibrin composite within the abdominal wall were detected.

In a clinical study, it was found that in group 1 without implant coverage, infiltrates in the area of the postoperative suture occurred in 5 patients (6.3 %). Small fluid accumulations in 3 (3.8 %) patients.

Conclusion. After using fibrin coating to treat implants, the number of fluid accumulations and infiltrates was lower compared to the main group. No relapses were found in the long-term period up to 1 year.

Key words: postoperative ventral hernia, cryoprecipitate, prosthetic hernioplasty, fibrin composite, Belokonev operation

Received: 23.12.2023

Accepted: 17.03.2025

Published: 20.05.2025

For citation: Lubyansky V.G., Seroshtanov V.V., Leontyev S.V., Shtyrov D.M., Podkovyrov S.A. Application of an original fibrin coating in prosthetic hernioplasty in patients with postoperative ventral hernias *Acta biomecnica scientifica*. 2025; 10(2): 202-208. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.20

ВВЕДЕНИЕ

Количество больных с большими послеоперационными вентральными грыжами не имеет тенденции к уменьшению, особенно их много в сельских регионах Российской Федерации [1, 2]. Это связано с большим числом операций по поводу распространенного перитонита и панкреонекроза, которые заканчиваются лапаростомой. Проблема хирургического лечения больших послеоперационных вентральных грыж не решена и в литературе существуют различные подходы к их лечению [3, 4, 5].

Применение в этих случаях ненатяжной протезирующей герниопластики представляется целесообразным в связи с необходимостью профилактики компартмент-синдрома в раннем послеоперационном периоде [6].

В то же время количество рецидивов грыж после протезирующей герниопластики колеблется по данным литературы от 5 до 25 % [7]. Наряду с этим у 1–10 % процентов больных возникает инфицирование импланта с формированием свищей [8, 9]. Инфицирование происходит у больных с инфильтратами после операции вследствие гематомы. В таких случаях воспаление в подкожной клетчатке может сопровождаться возникновением сепсиса и последующей необходимостью удаления инфицированного импланта.

Среди причин рецидивов многие исследователи выделяют инфекционные и механические факторы. Первые заключаются в возникновении воспалительных инфильтратов в послеоперационном периоде. На фоне воспаления происходит прорезание фиксирующих нитей с рецидивом грыжи. Механические факторы сводятся к отрыву импланта в области фиксации нитью вследствие позднего фиброобразования и чрезмерной физической нагрузки на мышцы передней брюшной стенки, особенно у лиц пожилого возраста [10, 11]. Определенную роль играет нарушение процессов регенерации тканей апоневроза в тканях вокруг импланта.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать и применить оригинальное фибриновое покрытие импланта для ускорения процессов фиброобразования и фиксации импланта в тканях при больших послеоперационных вентральных грыжах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа включала в себя несколько этапов исследования.

На первом этапе была выполнена экспериментальная часть в условиях *in vitro*.

На первую чашку Петри наносился лиофилизат криопреципитата плазмы человека массой 10 мг, на него вносился предварительно растворённый

человеческий тромбин молекулярной массой 300 ME в 10 мл аминокaproновой кислоты.

Во второй чашке Петри применялся разработанный оригинальный фибриновый композит (патент № RU 2749983 C1) [12].

Оценивалось время образования фибринового сгустка, его масса.

Задачей следующего этапа экспериментального исследования на лабораторных животных является моделирование фибринового покрытия. Оценивалось разрастание фиброзной ткани, а также характер воспалительной реакции в зоне нанесения компонентов. В экспериментальном исследовании на животных нами изучалась реакция клетчатки на введение фибринового композита.

В исследование были включены 20 половозрелых крыс чистой линии, обоего пола, массой от 500 до 800 гр. Все крысы были прооперированы под эфирным наркозом.

На лабораторных крысах выполнялось моделирование процесса заживления после нанесения операционной травмы и внесения различных компонентов, применяемых для ускоренного формирования фиброзной ткани в области их нанесения.

Крысы были разделены на 2 группы в зависимости от варианта моделирования процесса образования фиброзной ткани с равным количеством особей в каждой группе.

В первую группу (контроль) были включены 10 крыс, которым выполнялась лапаротомия, в брыжейке тонкой кишки формировался участок свободный от брюшины, которая затем просто ушивалась атравматичным шовным материалом 3/0.

Во второй группе (опытная) 10 крысам после пересечения брюшины в области брыжейки тонкой кишки и ее ушивания наносился оригинальный фибриновый композит. Выдерживалось время экспозиции для формирования фибринового сгустка, который в последующем моделировали на области нанесённой операционной травмы. Затем исследуемый участок отмечался атравматичной нитью 3/0. Брюшная стенка послойно ушивалась. Шовный рассасывающийся атравматичный материал применялся только для зашивания брюшины.

Дизайн исследования соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных, которые регламентированы и установлены: приказом от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»; Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в Этическом кодексе, и в Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2000) и был одобрен протоколом локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 8 от 30.09.2021 г.).

В клиническом разделе исследования обобщен анализ хирургического лечения 80 больных с большими послеоперационными вентральными грыжами. Среди них было 37 (46,3 %) мужчин и 43 (53,7 %) женщины.

У больных первой группы (50 человек — 62,5 %) операция Белоконова выполнялась с применением сетчатого импланта без использования фибринового покрытия. Вторая группа включала 30 (37,5%) больных, которым была применена протезирующая пластика с покрытием импланта фибриновым композитом. По размерам грыжевого дефекта, технике операции, сопутствующей патологии, полу и возрасту группы были сопоставимы.

Критерии включения в исследование: возраст больных не старше 70 лет, размер грыжевого дефекта более 10 см, индекс массы тела (ИМТ) не более 35, согласие на участие в исследовании. **Критериями исключения являлись:** возраст более 70 лет, размер грыжевого дефекта менее 10 см, ИМТ более 35, наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда и / или острого нарушения мозгового кровообращения, отказ от участия в исследовании.

Все больные отнесены по критериям Европейского герниологического общества (EHS) [13] в группу с грыжевым дефектом более 10 см. Рецидивные грыжи были у 10 (12,5 %) больных. Сопутствующая патология обнаружена у 68 (85 %) больных. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, варикозное расширение вен нижних конечностей.

Больные обследованы с применением стандартных клинических анализов, ЭКГ, дуплексного сканирования вен нижних конечностей, исследования функций внешнего дыхания, УЗИ-исследование брюшной стенки в послеоперационном периоде.

Технология операции включала герниолапаротомию. У 76 (95 %) больных проведен локальный энтеролиз, резекция большого сальника — у 12 (15 %). Герниопластику всем больным проводили по технологии, описанной Белоконовым В.И. [14].

Продольным доступом проводилась герниолапаротомия. Выделялся апоневроз. Грыжесечение проходило с сохранением тканей грыжевого мешка для закрытия обширного дефекта апоневроза. После локального энтеролиза брюшная полость закрывалась тканями грыжевого мешка. Рассекалась передняя стенка влагалища прямой мышцы живота по длине дефекта в апоневрозе. Мобилизовался внутренний и наружный край рассеченного влагалища прямой мышцы живота. В результате увеличивался объем брюшной полости. После этого брали сетчатый имплант, который фиксировался к наружному краю рассеченной передней стенки влагалища прямой мышцы живота и фиксировался в положение на мышцу. Затем ушивались подкожная клетчатка и кожа. При отслойке лоскута кожи с подкожно-жировой клетчаткой выполнялось дренирование клетчатки по Редону. Эта технология применена во всех случаях.

У 30 (37,5 %) больных 2 группы предпринята обработка сетчатого импланта донаторами фибриногена по следующей технологии. Для этого использовали криопреципитат плазмы крови и тромбин производства НИИ гематологии Алтайского государственного медицинского университета.

За сутки до операции, в отделении переливания крови заказывался криопреципитат плазмы крови совместимый с группой крови больного в количестве 20 мл.

После фиксации имплант обрабатывается одногруппным криопреципитатом плазмы крови в количестве 20 мл равномерно из шприца. Затем добавляется тромбин в количестве 10 мл после его разведения глюконатом кальция (рис. 1).

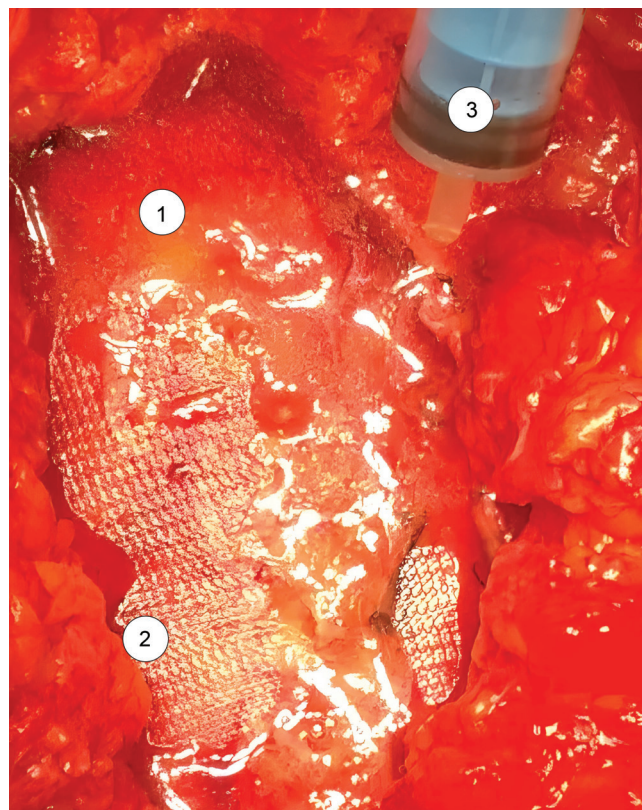


РИС. 1.

Интраоперационная фотография. Этап нанесения криопреципитата плазмы в операционную рану на установленный имплант в брюшной стенке. 1) нанесенный на сетчатый имплант фибриновый композит; 2) полипропиленовая сетка, фиксированная к наружному листку влагалища прямой мышцы живота; 3) шприц с криопреципитатом плазмы крови

FIG. 1.

intraoperative photograph. The stage of applying plasma cryoprecipitate to the surgical wound on the installed implant in the abdominal wall. 1) fibrin composite applied to the mesh implant; 2) polypropylene mesh fixed to the outer sheet of the rectus abdominis muscle; 3) a syringe with blood plasma cryoprecipitate

Поле обработки импланта на сетке формировался гель, который распределялся по импланту равномерно с обработкой областей его фиксации. Над имплантом ушивалась подкожная клетчатка и кожа.

Нами изучены ближайшие результаты в обеих группах больных. Всем проводилось динамическое исследование анализов крови и УЗИ передней брюшной стенки.

Статистическая обработка проводилась с использованием критерия хи-квадрат и критерия Манна – Уитни

для оценки непараметрических показателей, для оценки параметрических параметров использовался критерий Фишера. Нормальность распределения оценивалась при помощи теста Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке результатов экспериментального исследования выявлено, что фибриновый сгусток, образующийся по технологии применения разработанного оригинального фибринового композита, не отличался от варианта с применением лиофилизата плазмы крови человека (Табл. 1).

При гистологическом исследовании в эксперименте на лабораторных животных обнаружено образование фиброзной ткани и отсутствие выраженной воспалительной реакции в области нанесения фибринового композита в пределах брюшной стенки в опытной группе. Нами не обнаружено жидкостных скоплений и гранул (рис. 2).

В опытной серии в результате выявлена реакция клетчатки в виде пролиферации фиброзной ткани на введение фибринового композита. Признаки воспаления в контрольной группе были не существенными. В опытной серии локальных очагов лейкоцитарной инфильтрации, которые характеризовали воспалительный процесс, мы не выявили. Хотя незначительное количество лейкоцитов было обнаружено.

При оценке течения послеоперационного периода, обнаружено, что в 1 группе без обработки импланта воспалительные инфильтраты в области послеоперационного шва возникли у 5 больных (6,3 %). Жидкостные скопления малых размеров у 3 (3,8 %) больных. Последние дренировались путем пункции под контролем УЗИ или во время снятия швов. Других осложнений в соответствии с классификацией Clavien – Dindo не выявлено.

В группе с обработкой импланта донорами фибриногена воспалительный инфильтрат возник только

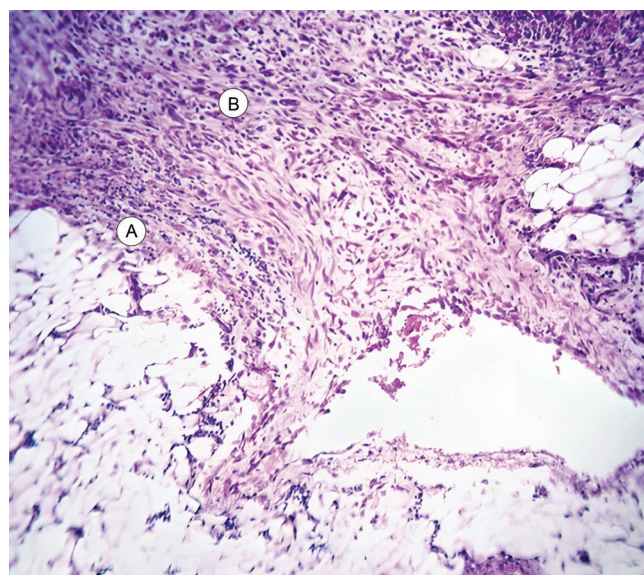


РИС. 2.

В жировой клетчатке воспалительная инфильтрация не выражена (А). В участки воспалительного инфильтрата активно врастает молодая соединительная ткань (В). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

FIG. 2.

In adipose tissue, inflammatory infiltration is not expressed (A). Young connective tissue actively grows into the areas of the inflammatory infiltrate (B). Stained by hematoxylin and eosin. Zoom $\times 100$

у 1 (1,3 %) больного. Жидкостные скопления у 1 (1,3 %) больного. Дренирование их не потребовалось. Все больные выписаны. При обработке результатов статистической значимости не выявлено.

При оценке клинических анализов оказалось, что у больных основной группы был выше уровень лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига в лейкоцитарной формуле, что не может считаться статистически достоверным, т.к. показатели находились в пределах референсных значений. Объем отделяемого по дренажам в группе с применением фибринового композита составил 12 мл (7,6 : 16,4), который статистически

ТАБЛИЦА 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБРАЗОВАНИЯ ФИБРИНОВОГО СГУСТКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Условия лабораторного эксперимента	Вес фибрина (сухого) (мг)	Время образования сгустка (секунды)	p
Лиофилизат криопреципитата плазмы человека массой 10 мг, на него вносился предварительно растворённый человеческий тромбин молекулярной массой 300 ME в 10 мл аминокaproновой кислоты	80,1	86	0,64
Оригинальный фибриновый композит	85,7	67	

TABLE 1

FEATURES OF FIBRIN CLOT FORMATION IN THE EXPERIMENT

значимо отличается от второй группы — 27 мл (17,1 : 32,6), ($p = 0,021$).

В сроки через 1 год после операции обследовано 15 (18,7 %) больных группы сравнения. Среди них рецидив грыжи зарегистрирован у 2 больных (2,5 %).

Из 30 больных в группе с обработкой импланта рецидивов не было ($p = 0,0613$).

Таким образом, применение обработки сетчатого импланта донаторами фибриногена позволяет достичь раннего врастания фиброзной ткани в волокна полипропиленовой сетки. Это позволяет добиться плотной фиксации сетки в тканях передней брюшной стенки. Преимущество предложенной технологии заключается и в меньшем риске инфицирования, поскольку в криопреципитате содержатся иммунные комплексы, способствующие ускоренной регенерации [15]. Фибриновая пленка позволяет уменьшить воспалительную реакцию на сетчатый имплант и ускорить его адаптацию в тканях. Это особенно актуально у больных с большими грыжевыми дефектами и при применении ненатяжной пластики апоневроза. В этих случаях имплант контактирует с тканями грыжевого мешка и прямыми мышцами. Вращение в эти ткани происходит крайне медленно.

Нами не обнаружено осложнений после применения предложенного покрытия для обработки имплантов. Количество жидкостных скоплений и инфильтратов в группе с покрытием импланта фибриновым композитом было меньше по сравнению с контролем. Отдаленные результаты получены только в ранние сроки, но результат статистической обработки позволяет достоверно говорить о лучшем врастании импланта в ткани передней брюшной стенки.

ВЫВОДЫ

В экспериментальных исследованиях фибриновое покрытие обуславливает ускоренное врастание фиброзной ткани в полипропиленовую сетку. Использование имплантов с оригинальным фибриновым покрытием не сопровождается возникновением осложнений и снижает риск раннего рецидива грыжи. Предложенный способ нанесения фибринового покрытия на полипропиленовый сетчатый имплант является доступным в широкой лечебной сети, готовится *ex tempore* в условиях операционной и не требует сложных подготовительных мероприятий.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Егиев В.Н., Воскресенский П.К. Грыжи. Медпрактика. М., 2015. [Egiev VN, Voskresensky PK. *Hernias. Medical practice*. M., 2015. (In Russ.)].

2. Стяжкина С.Н., Евтешин М.Д. Актуальность проблемы послеоперационных вентральных грыж. Наука, образование и культура. 2019; 3(37). [Styazhki-na SN, Evteshin MD. Relevance of the problem of postoperative ventral hernias. *Science, education and culture*. 2019; 3(37). (In Russ.)].

3. Белоконов В.И., Пушкин С.Ю., Ковалева З.В., Аvezова Д.Б., Новиков Д.В. Способы лечения пациентов с послеоперационными вентральными грыжами и сформированными свищами кишечника. Новости хирургии. 2022; 1: 28-37. [Belokonev VI, Pushkin SYu, Kovaleva ZV, Avezova DB, Novikov DV. Methods of treating patients with postoperative ventral and hernias and formed intestinal fistulas. *News of surgery*. 2022; 1: 28-37. (In Russ.)]. doi: 10.18484/2305-0047.2022.1.28

4. Голуб В.А. Способ хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж. Вестник ВолГМУ. 2019; 2(70): 87-89. [Golub VA. Method of surgical treatment of postoperative ventral hernias. *Bulletin of VolSMU*. 2019; 2(70): 87-89. (In Russ.)].

5. Абалян А.К., Айдемиров А.Н., Вафин А.З., Машурова Е.В., Айдемирова Э.А. Наш опыт лечения послеоперационных вентральных грыж. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019; 14(1.1): 19-21. [Abalyan AK, Aydemirov AN, Vafin AZ, Mashurova EV, Aidemirova EA. Our experience of treatment of incisional ventral hernias. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2019; 14(1.1): 19-21. (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2019.14039

6. Корольков А.Ю., Китаева М.А., Саврасов В.М., Афанасьев А.А., Байсиев А.Х. Хирургическое лечение гигантской вентральной грыжи, осложненной в послеоперационном периоде абдоминальным компартмент-синдромом. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2018; 177(5): 83-85. [Korolkov AYu, Kitaeva MA, Savrasov VM, Afanasev AA, Baisiev AKh. The case of surgical treatment of a giant ventral hernia complicated by postoperative abdominal compartment syndrome Pavlov University. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018; 177(5): 83-85. (In Russ.)]. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-83-85

7. Егиев В.Н., Кулиев С.А., Евсюкова И.В. Опыт выполнения передней сепарационной пластики у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая геронтология. 2018; (7-8): 27-31. [Egiev VN, Kuliev SA, Evsyukova IV. Experience in performing anterior component separation in elderly and senile patients. *Clinical gerontology*. 2018; 7-8: 27-31. (In Russ.)]. doi: 10.26347/1607-2499201807-08027-031

8. Мариночкин А.С., Авакимян С.В., Попандуполо К.И., Авакимян В.А. Новый метод ненатяжной пластики гигантских и больших послеоперационных вентральных грыж с использованием грыжевого мешка. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2022; 11(1): 181-185. [Marinochkin AS, Avakimyan SV, Popandopulo KI, Avakimyan VA. A New Method of Tension-Free Plasty of Giant and Large Postoperative Ventral Hernias Using a Hernia Sac. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2022; 11(1): 181-185. (In Russ.)]. doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-1-181-185

9. Faylona JM. Evolution of ventral hernia repair. *Asian J Endosc Surg.* 2017; 10(3): 252-8. DOI: 10.1111/ases.12392
10. Кулиев С.А., Протасов А.В., Коссович М.А. Факторы риска, влияющие на развитие осложнений у пациентов с гигантскими послеоперационными вентральными грыжами. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журн. им. акад. Б.В. Петровского.* 2020; 8(1): 7-11. [Kuliev SA, Protasov AV, Kossovich MA. Risk factors influencing the development of complications in patients with giant postoperative ventral hernias. *Clinical and experimental surgery.* 2020; 1: 7-11. (In Russ.).] doi: 10.33029/2308-1198-2020-8-1-7-11
11. Белоконов В.И., Пушкин С.Ю. Этиология, патогенез и лечение рецидивных послеоперационных вентральных грыж. М.: «Научно-издательский центр ИНФРА-М», 2021. [Belokonev VI, Pushkin SYu. *Etiology, pathogenesis and treatment of recurrent postoperative ventral hernias.* M.: "Scientific Publishing Center INFRA-M", 2021. (In Russ.).]
12. Патент № 2749983 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/04, А61В 17/11, А61Р 7/04. Способ герметизации панкреато-кишечного анастомоза с применением фибринового композита: № 2020136842: заявл. 09.11.2020: опубл. 21.06.2021 / Лубянский В.Г., Сероштанов В.В., Момот А.П.; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Patent No. 2749983 С1 Russian Federation, IPC A61B 17/04, A61B 17/11, A61P 7/04. Method of sealing pancreatic-intestinal anastomosis using fibrin composite: No. 2020136842: application. 09.11.2020: publ. 06.21.2021 / VG Lubyansky, VV Seroshtanov, AP Momot; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).]
13. Muysoms FE, Miserez M, Berrevoet F, Campanelli G, Champault GG, Chelala E, et al. Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia.* 2009; 13(4): 407-414. doi: 10.1007/s10029-009-0518-x
14. Белоконов В.И., Пушкин С.Ю., Захаров В.П. и др. Лечение пациентов с вентральной грыжей и ожирением. М.: Издательский Дом "Инфра-М", 2023; 187 – (Научная мысль). – ISBN 978-5-16-017766-3. [Treatment of patients with ventral hernia and obesity. Belokonev VI, Pushkin SYu, Zakharov VP. et al. Moscow: Publishing House "Infra-M", 2023; 187. – (Scientific thought). – ISBN 978-5-16-017766-3. (In Russ.).] doi: 10.12737/1873828
15. Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Жибурт Е.Б., Балашова Е.Н., Берковский А.Л., Быстрых О.А., и др. Клиническое использование криопреципитата. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 87-114. [Galstyan GM, Gaponova TV, Zhiburt EB, Balashova EN, Berkovskiy AL, Bystrykh OA, et al. Clinical guidelines for cryoprecipitate transfusions. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2020; 65(1): 87-114. (In Russ.).] doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114

Сведения об авторах

Владимир Григорьевич Лубянский – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии в Алтайский Государственный Медицинский Университет, врач-хирург КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; e-mail: lvg51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Василий Владимирович Сероштанов – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии Алтайского государственного медицинского университета, врач-хирург КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; e-mail: basner89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4363-9504>

Сергей Валентинович Леонтьев – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Алтайского государственного медицинского университета, врач-хирург КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; e-mail: l.s.v.59@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8902-007X>

Даниил Михайлович Штыров – врач-хирург хирургического отделения № 1 КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», e-mail: dmshtyrov@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-6383-8730>

Сергей Александрович Подковыров – заведующий хирургическим отделением КГБУЗ «Центральная городская больница г. Бийска»; e-mail: sap099@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4953-2844>

Information about the authors

Vladimir G. Lubyansky – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery at the Altai State Medical University, surgeon, KGBUZ "Regional Clinical Hospital"; e-mail: lvg51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Vasily V. Seroshtanov – Cand. Sc. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University, Surgeon, KGBUZ "Regional Clinical Hospital"; e-mail: basner89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4363-9504>

Sergey V. Leontiev – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery of the Altai State Medical University, surgeon of the Regional Clinical Hospital; e-mail: l.s.v.59@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8902-007X>

Daniil M. Shtyrov – Surgeon of the Surgical Department No. 1 of the Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care, e-mail: dmshtyrov@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-6383-8730>

Sergey A. Podkovyrov – Head of the surgical department of the Central City Hospital of Biysk; e-mail: sap099@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4953-2844>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF PHOTOCATALYTIC TiO_2 SPHERICAL PARTICLES WITH 100–200 NM SIZES SYNTHESIZED BY THE PEROXO METHOD

**Maslennikova I.L.,
Mihailovskaya V.S.,
Kuznetsova M.V.**

Institute of Ecology and Genetics
of Microorganisms Ural Branch Russian
Academy of Science (Goleva str., 13, Perm
614081, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina L. Maslennikova,
e-mail:
I.Maslennikova1974@gmail.com

RESUME

Background. The development of photocatalysts with antibacterial properties seems to be relevant for combating multiresistant microorganisms in medical institutions. Recently, the peroxo method has been used to synthesize semiconducting metal dioxide TiO_2 in the form of spherical particles (SPs) with size of 100–200 nm; its antibacterial properties have not been studied.

The aim is evaluation of the survival and morphology of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* after exposure of the TiO_2 SPs, and estimation their toxicity in bioluminescence test.

Methods. TiO_2 at 0.5–2 g/L concentrations after 10–120 min UV irradiation were added to *E. coli* or *S. aureus* suspension. Survival, microscopic examination (SEM, ASM), and toxicity bioluminescence test were made after 60–90 min contact.

Results. The antibacterial effect of TiO_2 SPs was maintained after UV irradiation was stopped. TiO_2 at 0.5–2 g/L with UV pre-irradiation (120 min) decreased the viability of both *E. coli* and *S. aureus*. According to the bioluminescence test, EC_{50} for TiO_2 SPs was 7.46, 2.61, 1.87 g/L after 10, 60, 120 min UV pre-irradiation, respectively. The electron microscopic observations suggested that TiO_2 SPs have adhesion and adherence to *E. coli* and *S. aureus* cells after UV pre-irradiation.

Conclusion. Understanding TiO_2 SPs interaction with bacteria allows development of new photocatalysts with antibacterial properties.

Key words: titanium dioxide, spherical particle, *E. coli*, *S. aureus*, toxicity, antibacterial property

Received: 25.09.2024
Accepted: 24.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Maslennikova I.L., Mihailovskaya V.S., Kuznetsova M.V. Antibacterial activity of photocatalytic TiO_2 spherical particles with 100–200 nm sizes synthesized by the peroxo method. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 209–216. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.21

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКИХ СФЕРИЧЕСКИХ ЧАСТИЦ TiO_2 РАЗМЕРОМ 100-200 НМ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПЕРОКСОМЕТОДОМ

**Масленникова И.Л.,
Михайловская В.С.,
Кузнецова М.В.**

Институт экологии и генетики
микроорганизмов УрО РАН (614081,
Пермь, Голева, 13, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

**Масленникова Ирина
Леонидовна,**

e-mail:

I.Maslennikova1974@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Разработка фотокатализаторов с антибактериальными свойствами представляется актуальной для борьбы с полирезистентными микроорганизмами в медицинских учреждениях. Недавно пероксометодом синтезирован полупроводниковый оксид металла TiO_2 в виде сферических частиц (СЧ) с размерами 100-200 нм, его антибактериальные свойства не изучены.

Целью является оценка выживаемости и морфологии *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* под воздействием частиц TiO_2 , оценка их токсичности в биолюминесцентном тесте.

Методы. TiO_2 в концентрациях 0,5–2 г/л после 10–120 мин УФ-облучения добавляли к суспензии *E. coli* или *S. aureus*. Выживаемость, микроскопическое исследование (SEM, ASM) и биолюминесцентный тест токсичности проводились после 60–90 мин контакта.

Результаты. Антибактериальный эффект TiO_2 СЧ сохранялся после прекращения УФ-облучения. TiO_2 в концентрации 0,5–2 г/л, предварительно активированный УФ (120 мин), снижал жизнеспособность как *E. coli*, так и *S. aureus*. Согласно биолюминесцентному тесту, EC_{50} для наночастиц TiO_2 составила 7,46, 2,61, 1,87 г/л после 10, 60, 120 мин предварительной УФ-активации, соответственно. Наблюдения с помощью электронного микроскопа показали, что наночастицы TiO_2 с предварительной УФ-активацией обладают адгезией и прочно прикрепляются к клеткам *E. coli* и *S. aureus*.

Заключение. Понимание механизма взаимодействия TiO_2 СЧ с бактериями позволит разработать новый фотокатализатор с антибактериальными свойствами.

Ключевые слова: сферические частицы, диоксид титана, *E. coli*, *S. aureus*, токсичность, антибактериальные свойства

Статья поступила: 25.09.2024

Статья принята: 24.04.2025

Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Масленникова И.Л., Михайловская В.С., Кузнецова М.В. Антибактериальная активность фотокаталитических сферических частиц TiO_2 размером 100-200 нм, синтезированных пероксометодом. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 209-216. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.21

INTRODUCTION

Infectious diseases pose a serious threat to public health worldwide, especially with the emergence of resistant bacterial strains to antibiotic and disinfectants [1]. Advances in technology are contributing to the development of new antibacterial agents used in the environment purification, disinfection and sterilization [2, 3].

There are contradictory data on the antibacterial activity of TiO_2 , depending on concentration, sizes of particles, presence and time of photocatalytic irradiation. Some studies with *Escherichia coli* show that in the absence of UV irradiation TiO_2 ($d = 6$ nm, 0.002–0.2 g/L) may influence on the colony-forming capacity, but under acidic conditions [4]; may have bacteriostatic effect ($d = 15$ nm, 1 g/L; $d = 100$ nm, 0.3–0.6 g/L) [5, 6]; has no toxicity ($d = 20$ nm, 0.025–1 g/L; $d = 90$ nm, 0–319 g/L) [7; 8]. *Staphylococcus aureus* is not influenced by TiO_2 without UV ($d = 20$ nm; 1 g/L) [9]. Photocatalytic activation of TiO_2 by UV (simultaneous action) reduce the survival of *E. coli* and *S. aureus* ($d = 20$ –30 nm, 0.025–1 g/L) [7, 9, 10, 11]. However it has been shown that TiO_2 NPs (10–30 nm, 0.00001–0.01 g/L) were not toxic to the bacteria (*E. coli*, *Bacillus subtilis*) after preliminary UV irradiation (20 min) [12].

Mechanism of TiO_2 action is associated with the destabilization of cell membrane integrity, the direct mechanical destruction of the cell wall, disruption of substances transport, and oxidative stress, which affect the bacteria activity and growth [13]. The antibacterial effect of photocatalytic materials includes the formation of reactive oxygen species (ROS: short-lived hydroxyl radicals and long-lived singlet oxygen, hydrogen peroxide), and the release of metal ions [14, 15]. TiO_2 has become a promising material due to its excellent optical and electronic properties, high photocatalytic activity, chemical stability, and low cost [16, 17].

Recent study has shown that monodispersed TiO_2 spherical particles (SPs) with diameters in the range of 100–200 nm provides a higher photovoltaic conversion efficiency, and advantages in electron transport compared to the typical 20 nm-sized TiO_2 nanoparticle (NP20) or conventional 250 nm-sized SPs (SP250) [18]. We suggest that titanium dioxide, synthesized by the peroxo method with particle size of 100–200 nm [19] may have the antibacterial effect after preliminary UV irradiation. This TiO_2 has high pore volume and large specific surface area, which contributes to the formation of structure and porous coating [19].

The purpose of this work is evaluation of the survival and morphology of *E. coli* and *S. aureus* under exposure of the photocatalytic TiO_2 SPs with size 100–200 nm, synthesized by peroxo method; estimation its toxicity in bioluminescence test.

MATERIALS AND METHODS

Titanium oxysulfate containing 33 % TiO_2 (Alfa Aesar, USA), propanol-1 (LenReactiv, Russia), aqueous ammonia (LenReactiv, Russia), hydrogen peroxide (Chimmed, Russia), and hydrochloric acid (Reachim, Russia) were

used for the experiment. All the chemicals were analytically pure. TiO_2 microspheres were obtained by peroxo method [19]. The calcination temperature of 400 °C considered to be optimal as it allows obtaining a crystalline material. The TiO_2 microspheres were perfectly spherical and 100–200 nm in size. No irregular particles were detected. The microspheres were formed according to the solvent exchange method [19].

Low temperature nitrogen adsorption analysis showed that the SPs contained both micropores and mesopores. An XRD study shows that the material is crystalline. Its phase is 100 % anatase, known as the most photocatalytically active polymorphic modification of TiO_2 . The crystal size was determined using the Scherrer equation based on the ratio of total width to half height for the most intense peak at 25 °C and 93 Å. No less photocatalytically active TiO_2 phases in the form of rutile or brookite were detected [19].

An aqueous solution of methylene blue (MB) dye (Biopharm, USA) was prepared at a concentration of 10 mg/L. TiO_2 photocatalyst (10 mg) was placed in a UV-transparent quartz glass with 30 ml of the MB solution. The degradation process was activated by UV irradiation. Prior to irradiation, an experiment on the absorption of TiO_2 -based MB was carried out for 1–3 h. A control experiment was carried out to determine the role of TiO_2 . During this experiment, the MB solution was exposed to UV irradiation for 1–3 h without the addition of the TiO_2 photocatalyst. The concentration of the MB solution was estimated from the peak value at 665 nm.

In the antibacterial test TiO_2 SPs were suspended in 0.9 % NaCl, sonicated for 1 h (37 kHz, Elma 30S, Germany), and used at concentrations of 0.5, 1, and 2 g/L. UV irradiation of TiO_2 SPs was performed using a 30 W DB-30-1 arc bactericidal lamp for 10, 60, and 120 min at a distance of 1 m from the irradiated plates. The wavelength of 253.7 nm corresponded to the UV-C spectrum.

The cultures of *Escherichia coli* ATCC®25922 and *Staphylococcus aureus* ATCC®25923 (Federal State Budgetary Institution Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Russian Ministry of Health, Moscow) were used as test objects for antibacterial analysis. Bacterial cultures were grown in LB medium (Amresco, USA) at 37 °C for 24 h, then diluted with 0.9 % NaCl to concentration of 1×10^5 cell/mL. TiO_2 (100 µL; 0.5; 1; 2 g/L) was added to 96-well plates and the photocatalyst was exposed to UV irradiation for 10, 60, and 120 min. NaCl (0.9 %) was used as a control. The bacterial suspension of *E. coli* or *S. aureus* (100 µL) was then added to 96-well plates with / without TiO_2 . The 96-well plates were incubated at 37 °C for 1 h, then 10-fold dilutions of the cultures were plated on the LB agar, and the number of viable cells (CFU/mL) was evaluated after 24 h. The logarithm of the reduction, i.e., $\log(C/C_0)$, where C_0 is the concentration of control live bacteria without TiO_2 in the dark, expressed in CFU/ml, and C is the concentration of live bacteria for other conditions, expressed in CFU/ml, was determined.

Samples of *E. coli* and *S. aureus* for scanning electron microscopy (SEM) and atomic force microscopy

(AFM) were prepared as indicated at the viability assessment assay. For morphometric and quantitative analysis samples of *E. coli* and *S. aureus* were separated from TiO₂ by centrifugation at 300 × g, supernatants containing bacteria were removed to tubes, and glycerol (15 %) was added before freezing. The samples were thawed, placed on glass, and dried. The dried preparations were examined using a JEOL JSM 7001F SSA SEM and SMM-2000 AFM (PROTON-MIET, Russia) with MSCT-AUNM cantilevers (Veeco Instruments Inc., USA) with a beam stiffness of 0.01 nm. Twenty-five cells were examined for statistical manipulations.

For toxicity test of the photocatalyst by bioluminescence the lyophilized culture of the *E. coli* K12 TG1 strain with the full lux operon of *Photorhabdus luminescence* was used [20]. The lyophilized *E. coli* K12 TG1 was rehydrated for 30 min in 1 mL of 0.9 % NaCl at 4 °C and then for 30 min at 20 °C at the concentration of 10⁶ cells/mL. TiO₂ suspension (100 µL) at concentrations of 0.5, 1, and 2 g/L were irradiated with UV for 0, 10, 60, 120 min in a 96-well white plate, and then the suspension of *E. coli* K12 TG1 was added in a ratio of 1:1. ZnSO₄ (Zn²⁺: 0.5 or 1 mg/L) was used as positive control. Luminescence was estimated for 90 min using a Synergy™ H1 multiplate reader in relative light units (RLU) (BioTec, USA). The index toxicity (T) was calculated by the formula:

$$T = \frac{I_k - I_o}{I_k} \cdot 100\%$$

where I_k , I_o are the luminescence of the control and samples after 30 min contact, respectively. The TiO₂ SPs concentrations were classified into three groups according to their toxicity level: T < 20, non-toxic; T > 20 < 50, toxic; T > 50, very toxic [21].

Statistical processing was carried out using the standard Microsoft Office XP Excel and STATISTICA 6.0 software suite. All indicators were presented as the mean

and standard deviation (M±m). The significance of differences was evaluated by Student's *t*-test. Differences between the data were considered significant at $p \leq 0.05$. Correlation analysis was performed using the Pearson's correlation coefficient.

RESULTS AND DISCUSSION

According to our data, the MB concentration decreased in suspension with the TiO₂ SPs by 44 % in the dark regardless of the exposure time, which positively correlated with the high surface area of the photocatalyst (Table 1), thus indicating the good adsorption properties of this material. After the adsorption process was completed, UV light was turned on to perform photocatalysis experiments. The MB solution with the photocatalyst was subjected to UV irradiation for 1 h, which completely degraded the dye and reduced its concentration to 0.5 mg/l. The 90 % of MB was degraded via adsorption and photocatalysis synergy, which indicates high photocatalytic activity of TiO₂ SPs under these conditions and potential antibacterial effect. It indicated that TiO₂ SPs contained photocatalytically active sites. According to recently published data these sites contribute to the generation of electron–hole pairs and radicals [16].

To access the antibacterial property of TiO₂ SPs, the viability of *E. coli* and *S. aureus* after contact with photocatalytically active TiO₂ SPs was evaluated after cessation of UV irradiation (Fig. 1). It was found that there was no complete bactericidal effect at the studied concentrations of TiO₂ SPs after all UV pre-irradiation periods. However, the antimicrobial effect in term of CFU/mL was detected on both *E. coli* (log C/C₀: -(0.79–1.25)) and *S. aureus* (log C/C₀: -(0.31–0.51)) after UV pre-irradiation of TiO₂ SPs for 120 min at all concentrations; the number of bacteria decreased by 65.8 % for *S. aureus* and by 93.4 % for *E. coli*. The viability of *E. coli* was also less by 40 % and *S. aureus* by 83 % after UV

TABLE 1

PHOTOCATALYTIC DEGRADATION OF MB BY TiO₂ SPs

Experimental stage	MB concentration (C(MB)), mg/l	C(MB)/C ₀ (MB)	Degradation efficiency, %
Initial MB solution (C ₀ (MB))	5	-	0
1 h irradiation, without TiO ₂	4.7	0.94	6
2 h irradiation, without TiO ₂	4.5	0.90	10
3 h irradiation, without TiO ₂	4.3	0.86	14
1 h absorption on TiO ₂ , without irradiation	2.9	0.58	42
2 h absorption on TiO ₂ , without irradiation	2.8	0.56	44
3 h absorption on TiO ₂ , without irradiation	2.8	0.56	44
3 h absorption on TiO ₂ , 1 h irradiation	0.5	0.10	90

Note. C₀(MB) – initial concentration, C(MB) – final concentration of methylene blue.

pre-irradiation for 60 min of TiO_2 SPs at 2 g/L. No antibacterial effect was found when TiO_2 SPs were added to bacteria without UV pre-irradiation (0.5–2.0 g/L), after 10 min (0.5–2.0 g/L) and 60 min (0.5–1.0 g/L) of UV pre-activation. The latter was in agreement with the previous research, which showed that the TiO_2 NPs (10–30 nm, 0.00001–0.01 g/L) pre-activated by UV for 20 min were nontoxic for *E. coli* and *Bacillus subtilis* [12]. Increasing the preactivation time of SPs to 120 min by UV in our research resulted in the appearance of antibacterial properties. According to the literature, when TiO_2 affected bacteria together with UV (15 min), the decrease in viability of *Pseudomonas aeruginosa* and *S. epidermidis* compared to the control was 43 % and 45 %, respectively [22]. The mechanism of antibacterial action of titanium dioxide NPs may be associated with conformational changes in surface characteristics (hydrophilic / hydrophobic ratio) or / and dissociative adsorption of water on metal particles, the appearance of short-lived hydroxyl radicals and long-lived singlet oxygen and hydrogen peroxide in the media [15]. We assume the similar mechanism for small TiO_2 SPs in our research.

TiO_2 anatase NPs are more prone to attach to bacterial surfaces than rutile nanoparticles, and larger nanoparticles interact less with cells than smaller nanoparticles [23]. As the particle size decreases, the surface area to mass ratio increases and the physicochemical properties (e.g., reactivity of surface atoms, electronic and optical properties) of the nanoparticles change. Therefore, smaller particles tend to agglomerate more, which can further affect their reactivity and binding properties [23]. Small TiO_2 NPs can penetrate into cells and then induce a potential photocatalytic process inside, as well as adsorb and deactivate biomolecules, such as proteins [24, 25]. The SEM images (Fig. 2) obtained in our research showed that bacterial morphology was also significantly altered after incubation with both TiO_2 SPs and TiO_2 SPs pre-activated by UV. However, these changes depended on the bacteria and the conditions of exposure. TiO_2 SPs adhered well to *S. aureus* cells and damaged the cell wall. The greater contact with TiO_2 , the greater the adhesion of TiO_2 SP to bacteria cells (Fig. 2 a, b). However, the adhesion of TiO_2 SPs to *S. aureus* cells did not affect their viability (Fig. 1 b,

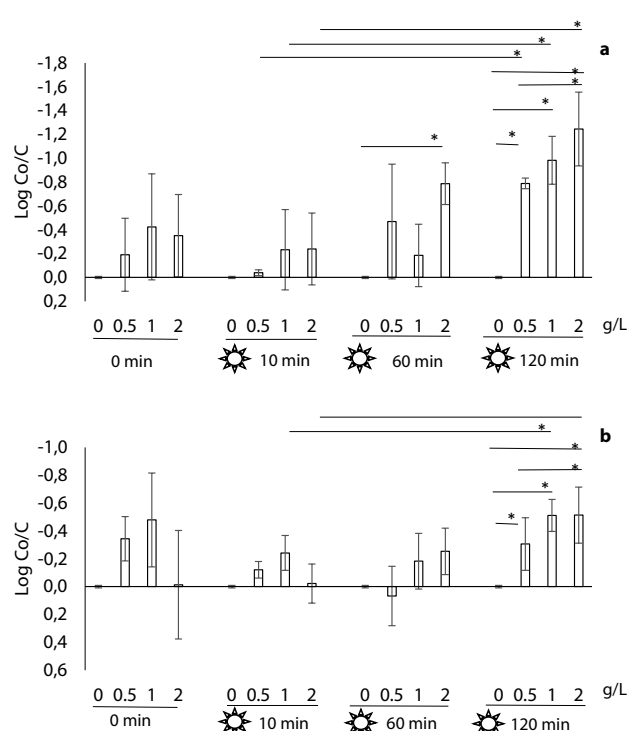


FIG. 1. Influence of photocatalytic TiO_2 SPs on *E. coli* (a) and *S. aureus* (b) cell viability after UV pre-irradiation. Bars indicate standard deviations, ⚡ – time of UV pre-irradiation. * ($p < 0.05$), indicate the significance of the difference between sample using Student's *t*-test. The contact time is 1 h

without pre-UV irradiation). It was shown that TiO_2 SPs with UV pre-activation (120 min) damaged the cell wall by pore formation (Fig. 2 c). This is confirmed by an increase in inhibition of bacterial growth (Fig. 1 b, pre-UV irradiation 120 min, 2 g/L).

Recent studies have shown [26–28] that the antibacterial mechanism of NPs involves the destruction of the bacterial cell membrane. Liou, et al. (2011) showed by AFM that the antibacterial properties of visible light-sensitive photocatalysis were associated with hole-like structures after 1–5 min of treatment [29]. In this work, we observe

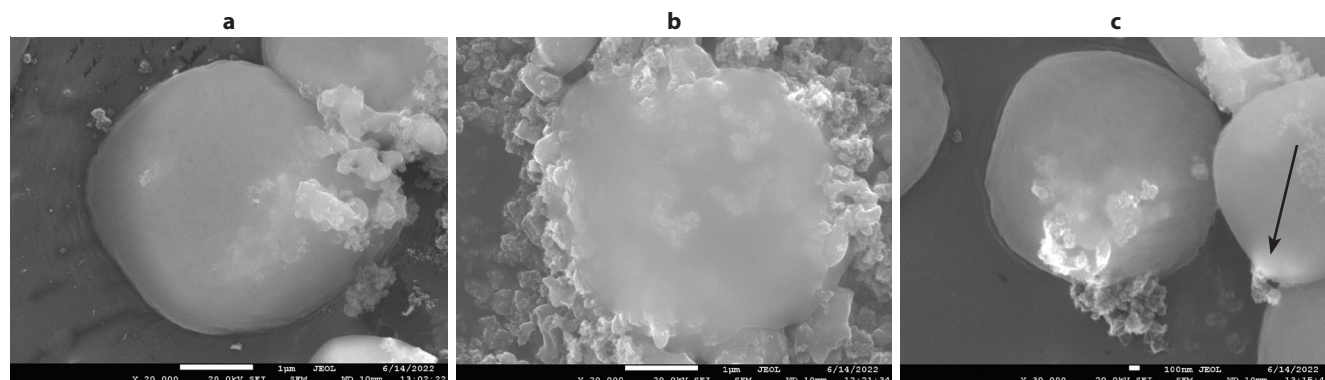


FIG. 2. SEM images of *S. aureus* exposed to 2 g/L TiO_2 : a – TiO_2 ; contact 60 min, b – TiO_2 ; contact 180 min, c – TiO_2 with pre-UV irradiation (120 min); contact 60 min. Arrow indicates pore

that mesoporous TiO₂ SPs synthesized by the peroxo method have excellent adhesion and also adhere tightly to bacterial cells too, thus deforming the cell and damaging the membrane of bacterial cells.

Morphometric studies showed that the diameter of *S. aureus* varied from 0.66 µm to 1.28 µm, with an average of 1.05 ± 0.13 µm (Table 2). Upon contact with TiO₂ SPs, the diameter of *S. aureus* increased significantly, correlating with the time of UV pre-exposure. (Table 2, Fig. 2 a, b). The area and volume of *S. aureus* changed in a similar manner. *S. aureus* cells exposed to TiO₂ SPs became less rounded and increased in volume. This can be considered as an adaptive mechanism of the cell upon contact with SP TiO₂. However, as the diameter of the cell increases, its surface area to volume ratio (S/V) decreases, which is accompanied by a disproportion between the intensity of cell metabolism (V) and the transport of substances (S) across the bacterial membrane. Moreover, an absolute increase in the surface area of the bacteria contact with TiO₂ can make an additional contribution to the disruption of transport. The decrease in the surface/volume ratio was observed after a 1-hour TiO₂ SPs contact with/without UV pre-activation (2 h): the analyzed indicators were 1.4 times lower than the control value.

The shape of the gram-negative microorganism, *E. coli* bacteria, was slightly distorted (cells became rounded) already after contact with TiO₂ SPs even without UV (data not shown). The morphology of the *E. coli* cells changed significantly from rod-shaped to spherical or biconcave disk. Similar observations were made in [29], which showed that *E. coli* cells undergo significant morphological changes after an hour of UV incubation in a TiO₂ film, namely, becoming oval or round with small protrusions.

Toxicity bioluminescent test showed that photocatalytically active TiO₂ SPs reduced the luminescence of *E. coli* K12 TG1 (*lux+*). The addition of TiO₂ SPs without prior UV activation had no toxic effect on *E. coli* K12 TG1 (*lux+*) cells (Fig. 3). When exposed to TiO₂ SPs without UV activation, the correlation coefficient between TiO₂ concentration and luminescence was -0.95. Similar effects have been described previously for bioluminescence under the influence of photocatalysts without UV activation [15] or under the combined influence of NPs and UV [30]. In our research when the culture was contacted with TiO₂ after UV pre-irradiation, the bioluminescence level of *E. coli* K12 TG1 decreased throughout the entire time and reached a minimum in the range of 60–90 min (Fig. 3).

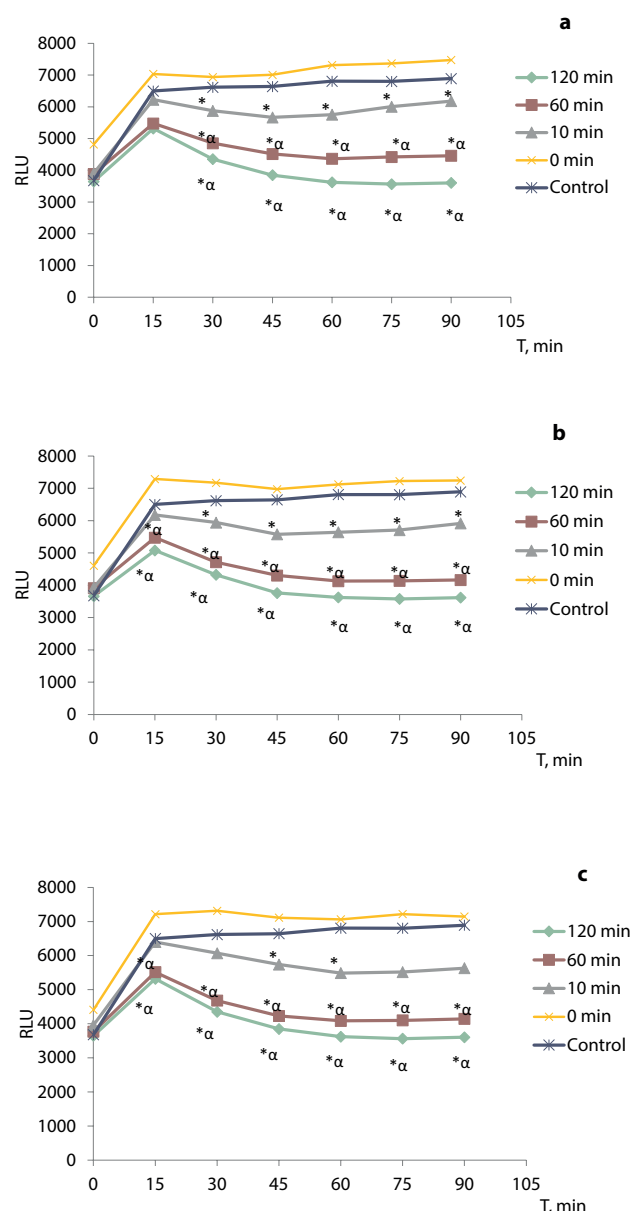


FIG. 3. Luminescence of *E. coli* K12 TG1 pF1 after UV pre-irradiation of TiO₂ SPs exposure at 0.5 (a), 1.0 (b), 2.0 (c) g/L. * – the difference between the luminescence level of the control (without TiO₂) and the variant with TiO₂ pre-irradiated by UV is statistically significant (t-test: $p \leq 0.05$); α – the difference is significant from the luminescence level of the sensor strain after 10-minute UV pre-irradiation

TABLE 2

MORPHOMETRIC AND QUANTITATIVE INDICATORS OF STRUCTURAL CHANGES IN *S. AUREUS* AFTER TiO₂ SPs EXPOSURE

Variant	Diameter, µm	Area, µm ²	Volume, µm ³	Relative area (S/V, µ/m)
Control	1.05 ± 0.13	3.44 ± 0.07	0.60 ± 0.23	5.73
TiO ₂ SPs	1.41 ± 0.23*	6.42 ± 2.16*	1.59 ± 0.83*	4.04
TiO ₂ SPs with UV pre-activation (2 h)	1.51 ± 0.40*	7.13 ± 4.32*	1.79 ± 0.97*	3.98

Note. * – the difference is statistically significant in the control (t-test: $p \leq 0.0005$). # – 2 g/L TiO₂ SPs, 1 h exposure.

According to the luminescence inhibition index (T), the toxicity of TiO₂ SPs was concentration-dependent and increased with the duration of UV pre-irradiation (Fig. 3, 4). Ten minute of UV pre-irradiation induced the toxicity of TiO₂ SPs at all concentrations, but the T values did not exceed 17.2 % (toxic effect). At all concentrations after 60, 120 min UV pre-irradiation TiO₂ SPs were very toxic (T > 20 %). The inhibition of luminescence was maximum (50.8 %) with TiO₂ SPs at 2 g/L after UV pre-irradiation for 120 min. The toxicity of TiO₂ SPs with 10 min UV pre-irradiation was less than that with 60 min UV pre-irradiation at all photocatalyst concentrations (*t*-test: *p* < 0.05). The toxicity of TiO₂ SPs with 60 and 120 min UV pre-irradiation was not statistically different. Notably, a significant difference between the action of TiO₂ at a concentration of 0.5 and 2.0 g/L was registered for all UV pre-irradiation periods (*t*-test: *p* < 0.05).

According bioluminescence, EC₅₀ (concentration of TiO₂ SPs that cause 50 % inhibition of luminescence from the control) was 7.46, 2.61, 1.87 g/L after 10, 60, 120 min UV pre-irradiation, respectively.

The photocatalytic antibacterial properties of TiO₂ SPs that found in our research may have wide practical application in the production of various dual-action materials. Progress towards a more widespread use in clinical settings depends on the key outstanding issues such as antibacterial property of photocatalysts.

CONCLUSIONS

The creation of new compounds and structures with antimicrobial activity, including those based on metal nanoparticles, is a promising and intensively developing area in the physical chemistry of nanomaterials. TiO₂ is one of the most commonly applied photocatalysts.

This paper presents the results of characterization of photocatalytically active TiO₂ SPs synthesized by the peroxo method from an inorganic precursor. Their antimicrobial effect was shown on two representatives of clinically important bacterial species: *E. coli* and *S. aureus*. The data suggest that the use of TiO₂ SPs as biocidal components in coatings for medical organizations is promising. Further research will be aimed at studying the antibacterial activity of films containing TiO₂ SPs.

Funding

This study was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation 124020500028-4.

Acknowledgments

The research work was carried out using the TiO₂ SPs that was kindly provided and characterized by Krupnova T.G., Rakova O.V. and Morozov R.S. (South Ural State University, Chelyabinsk, Russia).

Conflict of interest

The authors of this article report that there is no conflict of interest.

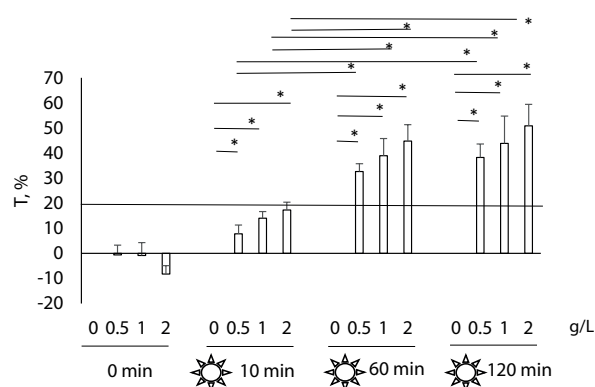


FIG. 4.

Luminescence inhibition index of *E. coli* K12 TG1 after contact with pre-UV activated TiO₂. Bars indicate standard deviations, ☀ – UV pre-irradiation time. * (*p* < 0.05), indicate the significance of the difference between sample means, obtained using Student's *t*-test

REFERENCES

1. Hawkey PM. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a product of globalization. *J Hosp Infect.* 2015; 89(4): 241-247. doi: 10.1016/j.jhin.2015.01.008
2. Solcova O, Spacilova L, Maleterova Y, Morozova M, Ezechias M, Kresinova Z. Photocatalytic water treatment on TiO₂ thin layers. *Desalination Water Treat.* 2016; 57(25): 11631-11638. doi: 10.1080/19443994.2015.1049964
3. Maryani E, Nurjanah NS, Hadisantoso EP, Wijayanti RB. The effect of TiO₂ additives on the antibacterial properties (*Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*) of glaze on ceramic tiles. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.* 2020; 980: 012011. doi: 10.1088/1757-899X/980/1/012011
4. Zhukova LV. Evidence for compression of *Escherichia coli* K12 cells under the effect of TiO₂ nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2015; 7(49): 27197-27205. doi: 10.1021/acsami.5b08042
5. Verdier T, Coutand M, Bertron A, Roques C. Antibacterial activity of TiO₂ photocatalyst alone or in coatings on *E. coli*: The influence of methodological aspects. *Coatings.* 2014; 4(3): 670-686. doi: 10.3390/coatings4030670
6. Baranowska-Wójcik E, Szwajgier D, Gustaw K. Effect of TiO₂ on selected pathogenic and opportunistic intestinal bacteria. *Biol Trace Elem Res.* 2022; 200(5): 2468-2474. doi: 10.1007/s12011-021-02843-7
7. Kim B, Kim D, Cho D, Cho S. Bactericidal effect of TiO₂ photocatalyst on selected food-borne pathogenic bacteria. *Chemosphere.* 2003; 52(1): 277-281. doi: 10.1016/S0045-6535(03)00051-1
8. Kosyan DB, Yausheva EV, Vasilchenko AS, Vasilchenko AV, Miroshnikov SA. Toxicity of SiO₂, TiO₂ and CeO₂ nanoparticles evaluated using the bioluminescence assay. *Int. J. GEO-MATE.* 2017; 13(40): 66-73. doi: 10.21660/2017.40.32064
9. O'Neill S, Robertson JMC, Héquet V, Chazarenc F, Pang X, Ralphs K, et al. Comparison of titanium dioxide and zinc oxide photocatalysts for the inactivation of *Escherichia coli* in water using slurry and rotating-disk photocatalytic reactors. *Ind Eng Chem Res.* 2023; 62(45): 18952-18959. doi: 10.1021/acs.iecr.3c00508

10. Yemmireddy VK, Hung YC. Using Photocatalyst Metal Oxides as Antimicrobial Surface Coatings to Ensure Food Safety-Opportunities and Challenges. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2017; 16: 617-631. doi: 10.1111/1541-4337.12267
11. Pigeot-Rémy S, Simonet F, Atlan D, Lazzaroni JC, Guillard C. Bactericidal efficiency and mode of action: a comparative study of photochemistry and photocatalysis. *Water Res.* 2012; 46(10): 3208-3218. doi: 10.1016/j.watres.2012.03.019
12. Kim SW, An YJ. Effect of ZnO and TiO₂ nanoparticles preilluminated with UVA and UVB light on *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012; 95(1): 243-253. doi: 10.1007/s00253-012-4153-6
13. Sandua X, Rivero PJ, Esparza J, Fernández-Palacio J, Conde A, Rodríguez RJ. Design of photocatalytic functional coatings based on the immobilization of metal oxide particles by the Combination of Electrospinning and Layer-by-Layer Deposition Techniques. *Coatings.* 2022; 12: 862. doi: 10.3390/coatings12060862
14. Gong M, Xiao S, Yu X, Dong C, Ji J, Zhang D, Xing M. Research progress of photocatalytic sterilization over semiconductors. *RSC Adv.* 2019; 9(34): 19278-19284. doi: 10.1039/c9ra01826c
15. Pleskova SN, Golubeva IS, Verevkin YK. Bactericidal activity of titanium dioxide ultraviolet-induced films. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016; 59: 807-817. doi: 10.1016/j.msec.2015.10.021
16. Kanan S, Moyet MA, Arthur RB, Patterson HH. Recent advances on TiO₂-based photocatalysts toward the degradation of pesticides and major organic pollutants from water bodies. *Catalysis Reviews.* 2019; 62(1): 1-65. doi: 10.1080/01614940.2019.16133235
17. Serov DA, Gritsaeva AV, Yanbaev FM, Simakin AV, Gudkov SV. Review of antimicrobial properties of titanium dioxide nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(19): 10519. doi: 10.3390/ijms251910519
18. Sora Yu, You J, Yang I, Kang P, Rawal ShB, Sung SD, Lee WI. Tailoring of nanoporous TiO₂ spheres with 100–200 nm sizes for efficient dye-sensitized solar cells. *Journal of Power Sources.* 2016; 325: 7-14. doi: 10.1016/j.jpowsour.2016.06.018
19. Morozov R, Krivtsov I, Avdin V, Amghouz Z, Gorskikh A, Pushkova E, et al. Microporous composite SiO₂-TiO₂ spheres prepared via the peroxo route: Lead(II) removal in aqueous media. *J Non Cryst Solids.* 2018; 497: 71-81. doi: 10.1016/j.jnoncrysol.2017.11.031
20. Danilov VS, Zarubina AP, Erochnikov GE, Solov'eva LN, Kartashev FV, Zavil'gel'skii GB. Sensory bioluminescence systems based on lux-operons of various-type luminescent bacteria. *Vest. Moscow Univ. Biol.* 2002; 3: 20-24.
21. Oleskin AV, Sorokina EV, Zarubina AP, Parkhomenko IM. Testing neurotransmitters for toxicity with a luminescent biosensor: implications for microbial endocrinology. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences.* 2017; 7(3): 88-94.
22. Scimone A, Redfern J, Patiphatpanya P, Thongtem T, Ratova M, Kelly P, et al. Development of a rapid method for assessing the efficacy of antibacterial photocatalytic coatings. *Talanta.* 2021; 225: 122009. doi: 10.1016/j.talanta.2020.122009
23. Palza H. Antimicrobial polymers with metal nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(1): 2099-2116. doi: 10.3390/ijms16012099
24. Xiong S, George S, Ji Z, Lin S, Yu H, Damoiseaux R, et al. Size of TiO₂ nanoparticles influences their phototoxicity: an *in vitro* investigation. *Arch Toxicol.* 2013; 87(1): 99-109. doi: 10.1007/s00204-012-0912-5
25. Jafari S, Mahyad B, Hashemzadeh H, Janfaza S, Gholikhani T, Tayebi L. Biomedical applications of TiO₂ nanostructures: recent advances. *Int J Nanomedicine.* 2020; 15: 3447-3470. doi: 10.2147/IJN.S249441
26. Ahamed A, Liang L, Lee MY, Bobacka J, Lisak G. Too small to matter? Physicochemical transformation and toxicity of engineered nTiO₂, nSiO₂, nZnO, carbon nanotubes, and nAg. *J Hazard Mater.* 2021; 404(Pt A): 124107. doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.124107
27. Adams CP, Walker KA, Obare SO, Docherty KM. Size-dependent antimicrobial effects of novel palladium nanoparticles. *PLoS One.* 2014; 9(1): e85981. doi: 10.1371/journal.pone.0085981
28. Dalai S, Pakrashi S, Kumar RSS, Chandrasekaran N, Mukherjee A. A comparative cytotoxicity study of TiO₂ nanoparticles under light and dark conditions at low exposure concentrations. *Toxicol Res.* 2012; 1: 116-130. doi: 10.1039/C2TX00012A
29. Liou JW, Chang HH. Bactericidal effects and mechanisms of visible light-responsive titanium dioxide photocatalysts on pathogenic bacteria. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2012; 60(4): 267-275. doi: 10.1007/s00005-012-0178-x
30. Chubenko EB, Baglov AV, Borisenko VE, Dudchik NV, Drozdova EV, Yemelyanova OA. Estimation of the integral toxicity of photocatalysts based on graphitic carbon nitride in a luminescent test. *Kinetics and Catalysis.* 2022; 63(2): 166-171. doi: 10.31857/S0453881122020010

Information about the authors

Irina L. Maslennikova – senior researcher, Laboratory of immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Science; e-mail: I.Maslennikova1974@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2776-8023>

Veronika S. Mihailovskaya – engineer, Laboratory of Molecular Biotechnology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Sciences; e-mail: veranikamihailovskaja@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4264-8177>

Marina V. Kuznetsova – leader researcher, Laboratory of Molecular Biotechnology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Science; e-mail: mar19719@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2448-4823>

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ОБОГАЩЕННОГО БЕЛКОВОГО КОНЦЕНТРАТА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА

Лебедева С.Н.¹,
Щёктова А.В.¹,
Атласова Д.В.²,
Аюшеева Р.Б.¹,
Жамсаранова С.Д.¹,
Котова Т.И.¹

¹ ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» Министерства науки и высшего образования РФ (670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40В, Россия)

² ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования РФ (690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Лебедева Светлана Николаевна,
e-mail: lebedeva1959@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Холодовой стресс, как один из важнейших факторов внешней среды в районах холодного климата, может вызывать нарушения гомеостаза организма и приводить к различным патологическим состояниям. Дефицит магния в этих условиях может быть компенсирован путем добавления в рацион питания органических форм магнийсодержащих добавок.

Цель исследования. Оценка нейропротекторных свойств белкового сывороточного концентрата, обогащенного магнием и пробиотическими культурами, на модели холодового стресса.

Методы. Был использован концентрат термически осажденных белков молочной сыворотки (белковая добавка), содержащий хелатную форму магния и обогащенный лактобактериями. Исследование проводилось 21 день на модели холодового стресса на 18 беспородных крысах-самцах: 1-я группа – интактная, 2-я группа – контрольная (перорально вода 0,2 мл + холодовой стресс), 3-я группа – опытная (перорально добавка 0,2 мл + холодовой стресс). В тесте «Открытое поле» определяли параметры общей двигательной и исследовательской активности, интегральный уровень тревожности. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ «Biostat-2006».

Результаты. Животные, получавшие добавку, проявляли большую горизонтальную и вертикальную активность. Их суммарная двигательная активность была на 42,5 % выше по сравнению с контрольной группой и на 122,2 % – по сравнению с интактной группой. У крыс опытной группы исследовательская активность была на 143,9 % выше, чем у животных интактной группы, и на 42,3 % выше, чем в контрольной. Уровень тревожности в опытной группе был на 75,3 % ниже, чем в интактной и на 74,9 % ниже, чем в контрольной.

Заключение. На модели холодового стресса установлена нейропротекторная эффективность обогащенного белкового концентрата, о чем свидетельствует увеличение общей и исследовательской активности, снижение уровня тревожности животных. Добавка может быть рекомендована в качестве источника белка и магния при воздействии низких температур самостоятельно и в составе пищевых продуктов.

Ключевые слова: холодовой стресс, белковый концентрат, хелатный магний, нейротропная активность

Статья поступила: 14.09.2024
Статья принята: 25.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Лебедева С.Н., Щёктова А.В., Атласова Д.В., Аюшеева Р.Б., Жамсаранова С.Д., Котова Т.И. Изучение нейропротекторной активности обогащенного белкового концентрата на экспериментальной модели холодового стресса. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 217-228. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.22

STUDY OF NEUROPROTECTIVE ACTIVITY OF ENRICHED PROTEIN CONCENTRATE ON AN EXPERIMENTAL MODEL OF COLD STRESS

**Lebedeva S.N.¹,
Shchekotova A.V.¹,
Atlasova D.V.²,
Ayusheeva R.B.¹,
Zhamsaranova S.D.¹,
Kotova T.I.¹.**

¹ East-Siberian State University
of Technology and Management
(Klyuchevskaya str., 40V Ulan-Ude 670013,
Russian Federation)

² Far Eastern Federal University (Ayaks
settlement, 10, Russky Island, Vladivostok
690922, Russian Federation)

Corresponding author:
Svetlana N. Lebedeva,
e-mail: lebedeva1959@mail.ru

RESUME

Background. Cold stress, as one of the most important environmental factors in cold climates, can cause disturbances in the body's homeostasis and lead to various pathological conditions. Magnesium deficiency in these conditions can be compensated by adding organic forms of magnesium-containing supplements to the diet.

The aim. To evaluate the neuroprotective properties of whey protein concentrate enriched with magnesium and probiotic cultures on a cold stress model.

Materials and methods. A concentrate of thermally precipitated whey proteins (protein supplement) containing a chelated form of magnesium and enriched with lactobacilli was used. The study was conducted for 21 days on a cold stress model on 18 outbred male rats: group 1 – intact, group 2 – control (oral water 0.2 ml + cold stress), group 3 – experimental (oral supplement 0.2 ml + cold stress). In the Open Field test, the parameters of general motor and exploratory activity, and the integral level of anxiety were determined. Statistical analysis was performed using the Biostat-2006 software package.

Results. Animals that received the supplement showed greater horizontal and vertical activity. Their summary motor activity was 42.5 % higher than in the control group and 122.2 % higher than in the intact group. In the experimental group, exploratory activity was 143.9 % higher than in the intact group and 42.3 % higher than in the control group. The anxiety level in the experimental group was 75.3 % lower than in the intact group and 74.9 % lower than in the control group.

Conclusion. The neuroprotective efficacy of the enriched protein concentrate was established in the cold stress model, as evidenced by an increase in general and exploratory activity, a decrease in the anxiety level of animals. The supplement can be recommended as a source of protein and magnesium when exposed to low temperatures, independently and as part of food products.

Key words: cold stress, protein concentrate, chelated magnesium, neurotropic activity

Received: 14.09.2024
Accepted: 25.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Lebedeva S.N., Shchekotova A.V., Atlasova D.V., Ayusheeva R.B., Zhamsaranova S.D., Kotova T.I. Study of neuroprotective activity of enriched protein concentrate on an experimental model of cold stress. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 217-228. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.22

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что причиной многих заболеваний человека является реакция организма на условия существования и образ жизни в современных условиях. Неотъемлемой частью нашей жизни являются стрессы различной природы. Стресс можно определить как неспецифическое состояние или реакция организма на различные, воздействующие на него, неблагоприятные факторы. Это адаптивная реакция, которая позволяет организму справляться с трудностями и восстанавливать гомеостаз [1, 2]. Стресс может оказывать на организм как стимулирующее воздействие, так и приводить к развитию ряда заболеваний. Когда ситуация требует быстрой реакции, в организме запускаются механизмы адаптации, заложенные природой. А частые и длительные стрессы отрицательно влияют на психологическое и физическое здоровье человека. При стрессе нарушается деятельность и поведение человека, проявляются различные психоэмоциональные нарушения, такие как тревожность, депрессия, неврозы, эмоциональная неустойчивость или, наоборот, перевозбуждение, гнев, бессонница, повышенная утомляемость, нарушения памяти и др. Стресс оказывает влияние практически на все органы и системы организма: мышечную, сердечно-сосудистую, нервную, пищеварительную, репродуктивную, иммунную и др. Стрессы являются одними из основных факторов проявления и обострения таких заболеваний как диабет, гипертония, заболевания сердца и сосудов, депрессия, нейродегенеративные заболевания и многие другие [3, 4].

Одним из факторов внешней среды в районах холодного климата на территории РФ (Арктика, регионы Крайнего Севера и др.) является холодовой стресс, который связан со многими сферами деятельности человека (хозяйственной, производственной, оборонной). Холодовой стресс представляет собой комплекс физиологических и биохимических реакций организма на воздействие низких температур. Это явление имеет большое практическое значение, так как может вызывать нарушения гомеостаза и, в конечном итоге, привести к различным патологическим состояниям.

Холодовой стресс — это форма экологического стресса, которая может воздействовать как на людей, так и на животных. Воздействие низких температур на организм в течение длительного времени приводит как к общим последствиям холодового стресса, так и психофизиологическим эффектам. Например, такие физиологические изменения, как снижение кровотока и снабжение кислородом, окислительный стресс могут привести к повреждению клеток и нарушению функции нервной системы [2, 5, 6]. Холодовой стресс особенно сильно влияет на производительность и поведение людей, когнитивные и двигательные функции [7].

Среди многочисленных методов противодействия развитию стрессового воздействия на организм (психотерапия, физические упражнения, аутогенная тренировка и др.) важное место отводится регуляции

питания и особенно тем его компонентам, которые обладают антистрессорным действием [8]. Многочисленные исследования на людях и животных посвящены изучению влияния стрессовых факторов как на концентрацию и распределение микронутриентов в организме, так и на процессы, происходящие при стрессовом воздействии. Среди этих элементов, в том числе, обозначена роль важного для организма макроэлемента — магния [4, 8-10].

Как известно, магний — эссенциальный макроэлемент, который играет ключевую роль во многих жизненно важных процессах в организме, участвует в поддержании его нормального функционирования и стабильности (кофактор в более чем 300 ферментативных системах), особенно в условиях стресса [4, 11]. Он необходим для осуществления клеточных процессов, которые включают энергетический метаболизм, синтез белков и аминокислот, а также поддержание электрического потенциала нервных тканей и клеточных мембран. Mg^{2+} имеет множество функций, в первую очередь связанных с энергетическим метаболизмом; его дефицит вызывает митохондриальную дисфункцию и повреждение, увеличивая выработку активных форм кислорода, что, в дополнение к воспалительной реакции, наблюдаемой при дефиците Mg^{2+} , приводит к хроническим метаболическим заболеваниям [10]. С дефицитом магния связан целый спектр заболеваний и расстройств: неврологические, нейродегенеративные, сердечно-сосудистые, респираторные, кожные, иммунные и др. [12]. Магний не вырабатывается в организме и может быть получен только из пищи или добавок. Согласно эпидемиологическим исследованиям, около 30 % жителей нашей страны получают в день менее 70 % суточной дозы элемента [13]. Установлено, что потребление магния с пищей часто недостаточно и в других странах (например, в США, Великобритании, Франции, Испании, Италии) [9]. Рекомендованная суточная норма потребления Mg составляет 250-500 мг/сут (310–320 мг/сут для женщин и 400–420 мг/сут для мужчин) [11].

Результаты как доклинических, так и клинических исследований указывают на двунаправленную связь между уровнем магния и стрессом: дефицит магния может вызывать симптомы и повышать восприимчивость к стрессу, а острый и хронический стресс могут спровоцировать дефицит магния [8, 14]. Установлено, что добавление в рацион питания разных форм добавок, содержащих магний, способствовало снижению выраженности окислительного стресса, воспалительных процессов, тем самым способствуя снижению риска развития хронических воспалительных заболеваний [8, 9]. Интерес исследователей именно к этому элементу связан также с тем, что магний может оказывать нейропротекторное действие, защищая ткани мозга в условиях стресса нейронов [4, 8].

Необходимо отметить, что для коррекции нехватки магния в организме используются как неорганические, так и органические формы этого элемента. Исследованиями установлено, что органические формы магния

более биодоступны, чем неорганические [15-18]. Так, в исследовании Sadia Sadir et al. (2019) установлен эффект перорального применения L-треоната магния (в сравнении с его хлоридом и сульфатом) в поведенческих реакциях крыс в условиях окислительного стресса [19]. Магний-L-треонат положительно влиял на когнитивные функции крыс, такие как способность к обучению и запоминанию [20]. Было установлено, что L-треонат магния эффективно повышал уровень элемента в мозге и нейронах, улучшал память и познавательные способности организма человека [21]. Авторами Case D.R. et al. (2021) описан синтез, проведен химический и биологический анализ глицинового трипептидного хелата магния [22]. Исследованиями установлено, что магний в таких формах, как аспарат, цитрат, лактат и хлорид характеризуется хорошей всасываемостью и биодоступностью по сравнению с оксидом и сульфатом магния [11]. Показано, что биодоступность неорганических солей магния напрямую связана с их растворимостью, а органических солей этого элемента – может зависеть и от характера хелатирующих агентов [23].

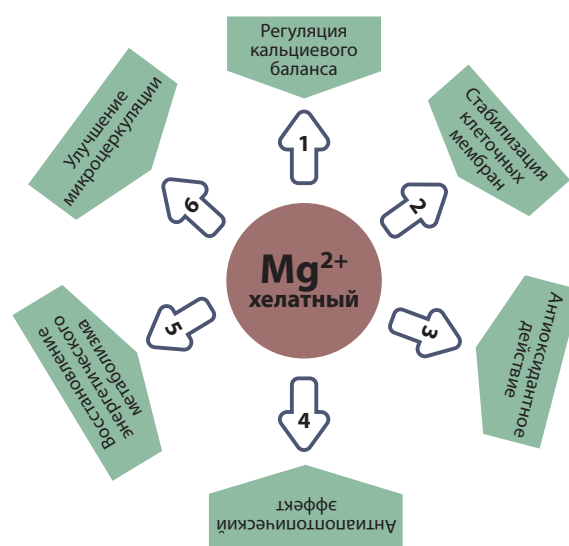
В настоящее время выделяют 4 поколения магний-содержащих добавок. Препараты первого поколения (неорганические соединения магния – оксид, диоксид, карбонат и фосфат магния) мало влияют на баланс этого элемента в организме. Препараты второго поколения (органические соли магния – малат, глюконат, оротат, цитрат, пидолат и лактат магния) хорошо всасываются в ЖКТ, практически не вызывая побочных эффектов. Обязательным компонентом препаратов третьего поколения являются магниофиксаторы или протекторы магния (например, кальций, калий, рибоксин, карнитин, витамины С, А, Е, D, группы В), которые улучшают биодоступность магния из соединений, обеспечивают его прохождение в клетки и повышают его эффективность. К препаратам четвертого поколения относятся комплексы магния с аминокислотами – хелаты (аспарагинат, лизинат, треонат, таурат, глицинат и бисглицинат магния). Установлено, что хелатные формы магния (металл, связанный с аминокислотами) играют важную роль в оказании нейропротекторного действия на клеточном и молекулярном уровне. Они обеспечивают наибольшее усвоение ионов магния, т.к. минерал в аминокислотной оболочке максимально усваивается клетками тонкого кишечника [14, 16].

Эффект соединений магния на организм не одинаков и зависит от способа его введения [14, 24]. В настоящее время для коррекции дефицита этого элемента чаще всего применяется пероральная форма терапии. Среди множества биологических эффектов соединений с магнием особо отмечается его нейропротекторная активность и устойчивость к стрессам [10, 25]. Как известно, мозг является центральным органом восприятия и реакции на стресс, и повышение стрессоустойчивости организма на разных его уровнях (клетки и генома в целом) является целью как профилактических, так и терапевтических мероприятий [17].

Предполагают несколько механизмов действия хелатных форм магния, которые объясняют их способность защищать нервные клетки от отрицательных факторов окружающей среды (рис. 1).

По данным литературы в результате этих механизмов нейропротекторное действие хелатов магния может способствовать предотвращению или замедлению развития различных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, ишемическое повреждение мозга и др. [22, 26].

В нашей стране выпускаются и реализуются магний-содержащие БАД, обладающие высокой биодоступностью: Цитрат магния® от Solgar (магниева соль лимонной кислоты), Магний хелат® от Эвалар (хелатная форма – сочетание магния с аминокислотой), Малат магния® от NOW (NOW FOODS), Раствор Магний В₆® от Эвалар (лактат и глюконат магния + В₆), Магний В₆® от Эвалар (В₆ + аспарагинат магния) и другие. Тем не менее, разработка БАД и продуктов, содержащих биодоступную форму магния, является актуальной с целью компенсации дефицита этого элемента в организме и при различных видах стресса.



1. Как природный антагонист кальция, магний способствует уменьшению его избыточного поступления в нервные клетки, предотвращая активацию кальций-зависимых протеаз и нарушение деятельности митохондрий, которые могут привести к клеточной смерти и нейродегенерации.
2. Концентрация магния внутри клетки регулирует активность молекулярных компонентов клеточных мембран, таких как фосфолипиды и ионофоры, что способствует стабильности мембраны и защите нейронов.
3. Магний способен оказывать антиоксидантный эффект путем снижения образования свободных радикалов и, следовательно, перекисного окисления липидов, что важно для предотвращения окислительного стресса, являющегося одной из основных причин нейродегенерации.
4. Хелатные формы магния могут предотвращать активацию апоптоза путем блокировки интрацеллюлярных сигнальных путей, которые приводят к активации протеаз и клеточной смерти.
5. Магний активирует множество метаболических путей в клетках, участвующих в образовании АТФ, а также улучшает функцию митохондрий, что способствует обеспечению энергетических потребностей нейронов и предотвращает их дегенерацию.
6. Хелаты магния могут оказывать вазодилатационное действие, улучшая микроциркуляцию и кровоснабжение тканей мозга.

РИС. 1.

Механизмы действия хелатных форм магния

FIG. 1.

Mechanisms of action of chelated forms of magnesium

В числе перспективных и экономически оправданных подходов к компенсации магния в рационе является увеличение потребления данного элемента с помощью обогащения им продуктов питания для разных категорий населения. В перечень данных групп пищевых продуктов входят и молочные продукты (в том числе с добавлением пробиотических микроорганизмов) [27].

Актуальность и новизна данной работы связана не только с биологическим эффектом магния, но и с рациональным использованием отходов молочного производства. Молочная сыворотка является побочным продуктом при производстве сыра и творога, но обладает ценными питательными свойствами, которые могут быть дополнительно улучшены путем обогащения магнием. Установлено, что пептиды из казеина или сыворотки могут связывать магний, способствуя повышению его усвояемости, аналогично другим двухвалентным катионам [26]. Кроме того, практически все пищевые продукты с добавлением сывороточных белков имеют более высокие антиоксидантные свойства, защищая организм от окислительного стресса [28].

Использование обогащенных магнием белков молочной сыворотки может позволить получить продукт с улучшенными питательными и лечебными свойствами, что может быть полезно для профилактики и лечения различных заболеваний, связанных с недостатком этого элемента. Использование молочной сыворотки может явиться основой для создания новых видов продуктов питания, таких как напитки, йогурты, смузи, обогащенные магнием.

Таким образом, актуальность данной темы обусловлена, прежде всего, ростом числа заболеваний, вызванных стрессом, среди которых холодовой стресс занимает особое место в условиях интенсивного освоения Арктики и районов Крайнего Севера, а также безопасностью и эффективностью методов его коррекции с помощью хелатных соединений магния. Предоставляется возможность использования побочного продукта молочного производства с низкой себестоимостью для расширения ассортимента функциональных продуктов массового потребления и профилактики стресса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка нейропротекторных свойств белкового сывороточного концентрата, обогащенного магнием и пробиотическими культурами, на модели холодового стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе был использован концентрат термически осажденных белков молочной сыворотки, содержащий хелатную форму магния и обогащенный пробиотическими культурами (лактобактериями) по технологии,

созданной сотрудниками ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологии и управления» [29].

Основные качественные показатели обогащенного белкового концентрата приведены в таблице 1.

В исследовании было использовано 18 белых беспородных крыс-самцов (возраст 3 мес.) с массой тела 225–265 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария на базе ФГБОУ ВО «ВСГУТУ» при искусственном освещении (смена «день/ночь» освещения проводилась каждые 12 часов) и свободном доступе к корму и воде. Поддерживались параметры: температура воздуха (20–25 °C) и относительная влажность (60–70 %).

Для проведения эксперимента была выбрана модель холодового стресса. Данная модель изучения холодовых нагрузок на крысах позволяет экстраполировать полученные данные на человека [30]. Животные были разделены на 3 группы: интактная (1-я группа); контрольная (2-я группа) – получали воду (перорально зондом по 0,2 мл) + холодовой стресс; опытная (3-я группа) – получали концентрат термически осажденных белков молочной сыворотки, обогащенный магнием и пробиотическими культурами (перорально зондом по 0,2 мл) + холодовой стресс. Животных 1-й группы не подвергали никаким воздействиям. Животные 2-й и 3-й группы получали, соответственно, воду или концентрат в течение 21 дня, 1 раз в сутки, в утренние часы до помещения в климатикамеру. В климатикамере крыс содержали при -15 ± 2 °C в течение 180 мин ежедневно в течение 21 дня. Тестирование проводили на 22-й день эксперимента. Необходимо отметить, что в эксперименте использовали белковую добавку до процесса сушки; ее доза в пересчете на сухой белковый концентрат составила 0,24 г/кг веса животного.

В процессе проведения экспериментов были соблюдены принципы гуманности в соответствии с международными морально-этическими нормами, а также требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных. Содержание животных и уход за ними проводили в соответствии с ГОСТ 33216-2014. Протокол исследований был рассмотрен и одобрен этической комиссией ИОЭБ СО РАН (протокол № 11 от 10.04. 2023 г.).

Влияние разработанной белковой добавки на поведенческую активность крыс проводили в тесте «Открытое поле» в утреннее время в течение 5 минут [31]. Установка представляла собой квадратный короб на фанерном каркасе (100 см × 100 см) и бортом высотой 40 см. Дно короба (белый ватман) было расчерчено на 100 квадратов одинаковой площади (36 – центральных и 64 – периферических), покрыто стеклом, и освещалось лампой холодного света (300 Вт), расположенной на высоте 1 м от дна короба.

Последовательно каждую крысу помещали в центр поля и в течение 5 минут проводили видеозапись ее передвижения. У каждого животного регистрировали

ТАБЛИЦА 1

КАЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛКОВОГО КОНЦЕНТРАТА, ОБОГАЩЕННОГО МАГНИЕМ И ПРОБИОТИЧЕСКИМИ КУЛЬТУРАМИ

TABLE 1

QUALITATIVE INDICATORS OF PROTEIN CONCENTRATE ENRICHED WITH MAGNESIUM AND PROBIOTIC CULTURES

Показатели		Характеристики
Внешний вид		пористые комочки разного размера, рассыпающиеся при сдавливании
Вкус и запах		без запаха, кисломолочный
Цвет		белый с сероватым оттенком
Содержание магния мг/100 г		907,0 ± 0,4
Массовая доля влаги, %		4,0 ± 0,9
Массовая доля белка, %		40,0 ± 0,2
Индекс растворимости, см ³ сырого осадка		0,5 ± 0,8
Активная кислотность, pH		4,0-4,5
Количество жизнеспособных клеток лактобактерий, КОЕ/см ³		(1-3) 10 ⁷
Объем (масса) продукта, см ³ (г), в котором не допускаются:	БГКП (колиформы)	1
	патогенные, в том числе сальмонеллы:	25
	стафилококки <i>S. aureus</i>	1
	листерии <i>L. monocytogenes</i>	–
Дрожжи (Д), плесени (П), КОЕ/см ³ (г), не более		–

параметры: время выхода из центра; двигательную активность горизонтальную (количество пересеченных центральных и периферических квадратов); двигательную активность вертикальную (количество стоек с упором и без упора о борт); акты груминга и их длительность; количество болюсов помета и актов уринаций; отход от стенки и выход в центр; атипичные реакции поведения (писк, попытки выпрыгивать). Общую двигательную активность определяли по сумме стоек и двигательной активности горизонтальной. После тестирования каждого животного пол поля тщательно протирали (70%-м раствором этанола) и давали ему высохнуть, чтобы исключить запах ранее оцениваемой крысы.

Общая оценка поведения животных была проведена по методике, рекомендованной Буслович С.Ю. и соавт. [32]. Исследовательскую активность представляла сумма баллов за: латентное время выхода из центра (-0,5 балла за 1 сек.); двигательная активность горизонтальная (1 балл за 1 сектор); стойки вертикальные (3 балла за 1 стойку без упора и 2 балла за 1 стойку с упором); выход в центр (5 баллов). Общий уровень тревожности определяли как сумму баллов за: груминги короткие (1 балл); количество болюсов (1,5 балла), количество актов уринации (2 балла); атипичные реакции в поведении (4 балла).

Суммарная антиоксидантная активность белкового концентрата, обогащенного магнием и пробиотическими культурами, была определена амперометрическим методом на хроматографе «Цвет-Яуза-01-АА» по ГОСТ 54037-2010.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ

«Biostat-2006» (AnalystSoft, США). Результаты исследования представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1–Q3). При установлении статистической значимости полученных данных был применен непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне достоверности $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Длительное воздействие стрессоров может влиять на пищевое поведение и энергетический гомеостаз, вызывая различные изменения в количестве потребляемой пищи. Изменение веса тела может быть важным показателем физиологических реакций на стресс. Исследования на лабораторных животных в стрессовых условиях показывают, что потребление пищи либо стимулируется, либо подавляется [5]. Поэтому в начале

и конце исследования определялась масса тела животных (табл. 2).

Анализ изменения массы тела экспериментальных животных показал меньший его прирост в опытной группе (3 группа) по сравнению с интактной группой (1 группа). Необходимо отметить, что использованная добавка с магнием разрабатывалась специалистами и с целью профилактики ожирения (регуляции метаболизма и оптимизации биохимических процессов в организме).

Тест «открытое поле» — это поведенческий тест, используемый для оценки тревожности, общего уровня активности и привычек у грызунов. Он обычно проводится в экспериментах на животных для оценки стресса и тревожных расстройств [5].

Результаты исследования по влиянию белковой добавки на крыс в вышеуказанном тесте представлены в таблицах 3-6.

Как видно из таблицы 3, практически все показатели поведения животных в опытной группе (3 группа) имели достоверные отличия по сравнению с интактной

и контрольной группами животных (1 и 2 группа). Животные опытной группы проявляли более высокую двигательную активность по сравнению с интактной и контрольной группами: посещение центральных и периферических квадратов, количество стоек (с опорой и без опоры). При этом, у них снижался показатель тревожности: время замирания уменьшалось на 81,6 % по сравнению с интактной группой и на 76,5 % по сравнению с контрольной; время первичного выхода из центра – на 51,1 % относительно интактной группы ($p \leq 0,05$). Также у животных опытной группы отмечалось увеличение количества посещений центральных квадратов на 69,0 % по сравнению с интактной группой и на 35,2 % по сравнению с контрольной.

Эмоциональные показатели крыс в тесте «Открытое поле» представлены в таблице 4.

Из таблицы 4 следует, что у животных опытной группы снижены эмоциональные показатели: груминг (в 2 раза по сравнению с интактной группой), количество болюсов (в 2,6 раза по сравнению с интактной

ТАБЛИЦА 2

ИЗМЕНЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА КРЫС ЗА ВРЕМЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

Группа	Средняя масса, г		Изменение массы, %
	до эксперимента	после эксперимента	
1. Интактная	244,7	292,8	19,8
2. Контрольная	244,7	275,2 ^{*1}	12,5 ^{*1}
3. Опытная	244,7	276,5 ^{*1}	13,0 ^{*1}

Примечание. ^{*1} – изменения статистически достоверны относительно 1 группы ($p \leq 0,05$).

TABLE 2

CHANGE IN BODY WEIGHT OF RATS DURING THE EXPERIMENT

ТАБЛИЦА 3

ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» (ME (Q1–Q3))

Группа	Посещение квадратов, кол-во		Период выхода из центра, сек	Стойки			Время замирания, сек.
	Центральные, кол-во	Периферические		Свободная (без опоры), кол-во	Время, сек	С опорой, кол-во	
1. Интактная	10,0 (8,3-11,7)	60,0 (50,9-69,1)	15,0 (9,4-20,6)	0,8 (0,7-0,9)	1,0 (0,9-1,1)	7,8 (6,2-9,4)	25,6 (6,2-45,0)
2. Контрольная	12,5 (10,6-14,4)	90,2 (80,4-100,0) ^{*1}	9,8 (8,9-11,6)	2,3 (1,7-2,9) ^{*1}	4,6 (3,1-6,1) ^{*1}	13,8 (12,7-14,9) ^{*1}	20,0 (19,5-24,1) ^{*1}
3. Опытная	16,9 (15,3-8,5) ^{*1,2}	126,6 (121,1-132,1) ^{*1,2}	7,3 (6,1-8,5) ^{*1}	5,8 (5,1-6,5) ^{*1,2}	14,2 ^{*1,2} (11,7-16,7)	17,3 ^{*1,2} (16,3-18,3)	4,7 (3,4-6,0) ^{*1,2}

Примечание. ^{*1, *1,2} – изменения статистически достоверны относительно 1, 1 и 2 групп, соответственно ($p \leq 0,05$).

TABLE 3

ORIENTING AND EXPLORATORY BEHAVIOR OF RATS IN THE OPEN FIELD TEST (ME (Q1–Q3))

группой и в 3,3 раза – по сравнению с контрольной) и уриаций ($p \leq 0,05$).

В таблице 5 представлены суммарные данные (в баллах), характеризующие двигательную активность животных в условиях эксперимента.

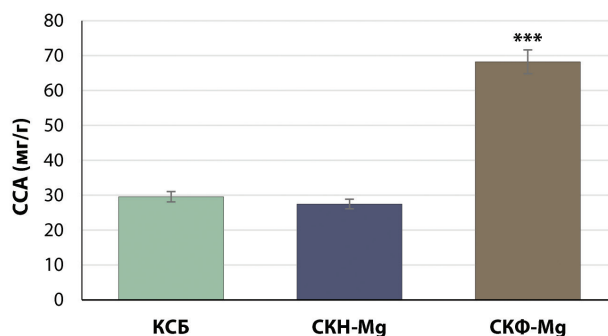
Как следует из таблицы 5, животные, получавшие добавку с хелатной формой магния (3 группа), проявляли большую и горизонтальную и вертикальную активность. Их суммарная двигательная активность была на 42,5 % больше по сравнению с контрольной группой (2 группа) и на 122,2 % по сравнению с интактной группой животных (1 группа).

Суммарный анализ показателей, отражающих активность и уровень тревожности у исследуемых животных, представлен в таблице 6.

На основании представленных в таблице 6 данных следует, что у крыс опытной группы исследовательская активность была на 143,9 % выше, чем у интактной, и на 42,3 % выше, чем у контрольной группы животных. У крыс опытной группы уровень тревожности был на 75,3 % ниже, чем у интактной и на 74,9 % ниже, чем у контрольной группы.

Таким образом, крысы, получавшие белковую добавку (концентрат белков, обогащенный магнием и пробиотическими культурами), характеризовались повышенной активностью (двигательной и исследовательской) и сниженным уровнем тревожности.

Для установления антиоксидантных свойств белкового концентрата, обогащенного магнием и пробиотическими культурами, была определена его суммарная антиоксидантная активность в сравнении с магниевым концентратом без ферментации и концентратом сывороточных белков (КСБ-контроль – ООО «Удача» г. Санкт-Петербург) (рис. 2).



КСБ – концентрат сывороточных белков (контроль); СКН-Mg – сывороточный концентрат с Mg не ферментированный; СКФ-Mg – сывороточный концентрат с магнием ферментированный; *** $p \leq 0,001$ относительно КСБ и СКН-Mg

РИС. 2.

Суммарная антиоксидантная активность белковой добавки

FIG. 2.

Summary antioxidant activity of protein supplement

ТАБЛИЦА 4

ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» (ME (Q1–Q3))

Группа	Груминг, кол-во	Время груминга, сек.	Болюсы, кол-во	Уринация, кол-во
1. Интактная	4,4 (3,8-5,0)	9,9 (9,3-10,5)	3,4 (3,0-3,8)	0,6 (0,5-0,7)
2. Контрольная	3,6 (1,3-5,9)	10,6 (8,3-12,9)	4,3 (3,7-4,9)	0,5 (0,4-0,6)
3. Опытная	2,2 (1,6-2,8)* ¹	8,0±1,6 (6,4-9,6)	1,3 (1,1-1,4)* ^{1,2}	0

Примечание. *^{1,1,2} – изменения статистически достоверны относительно 1, 1 и 2 групп, соответственно ($p \leq 0,05$).

TABLE 4

EMOTIONAL INDICATORS OF RATS IN THE OPEN FIELD TEST (ME (Q1–Q3))

ТАБЛИЦА 5

ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Группа	Двигательная активность, баллы		
	Горизонтальная	Вертикальная	Суммарная
1. Интактная	70,0	18,0	88,0
2. Контрольная	102,7* ¹	34,5* ¹	137,2* ¹
3. Опытная	143,5* ^{1,2}	52,0* ^{1,2}	195,5* ^{1,2}

Примечание. *^{1,1,2} – изменения статистически достоверны относительно 1, 1 и 2 групп, соответственно ($p \leq 0,05$). ветственно ($p \leq 0,05$).

TABLE 5

MOTOR ACTIVITY OF RATS UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS

Как следует из рисунка 2, суммарная антиоксидантная активность изучаемой белковой добавки (сывороточный концентрат с Mg ферментированный) была в 2,3 и 2,5 раза выше, чем, соответственно, у КСБ контроля и сывороточного концентрата, неферментированного пробиотическими культурами. Поэтому можно предположить, что исследуемая белковая добавка действует, как антиоксидант, снижая образование свободных радикалов и уменьшая проявление окислительного стресса.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Использование разработанной нами белковой добавки (белкового сывороточного концентрата, обогащенного магнием и пробиотиками) в условиях экспериментального холодового стресса снижало склонность к эмоционально-стрессовым ситуациям и уровню тревожности, способствовало увеличению когнитивной и исследовательской деятельности животных.

Экспериментальные данные согласуются с результатами, полученными учёными в ходе исследования влияния хелатных форм магния в условиях холодового стресса. В исследовании Li W., et al. (2014) изучено влияние треоната магния на когнитивную функцию крыс,

подвергшихся холодовому стрессу. Было установлено, что лечение треонатом магния улучшало пространственную память крыс и уменьшало окислительный стресс в клетках головного мозга, обуславливая защитный эффект на нервную систему [19]. В другом исследовании Zhang B., et al. (2015) изучено влияние ацетилтаурата магния на восстановление неврологической функции у крыс после повреждения спинного мозга в условиях холодового стресса. Показано, что лечение ацетилтауратом магния значительно улучшало неврологическую функцию крыс и уменьшало воспаление в спинном мозге [21]. Poleszak E, et al (2019) изучали влияние таурата магния на экспрессию белков, участвующих в синаптической пластичности (способность мозга изменяться и адаптироваться в ответ на опыт) у крыс, подвергшихся холодовому стрессу. Исследователи обнаружили, что лечение тауратом магния увеличивало экспрессию этих белков, что указывает на защитный эффект в отношении нервной системы [15].

Авторами было предложено несколько механизмов для объяснения нейропротекторных свойств хелатов магния в условиях холодового стресса [33, 34]:

Во-первых, органические соединения магния могут действовать как антиоксиданты, нейтрализуя свободные радикалы и уменьшая окислительный стресс в мозге.

ТАБЛИЦА 6

СУММАРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ (ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ АКТИВНОСТЬ И УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ) КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

№ п/п	Показатели исследовательской активности	1. Интактная группа	2. Контрольная группа	3. Опытная группа
1	Латентное время выхода из центра (-0,5 б за 1 с), баллов	-7,50	-4,90	-3,65
2	Двигательная активность горизонтальная 1 балл за каждый сектор, баллов	70,00	102,70	143,5
3	Двигательная активность вертикальная, стойки (3 б. за 1 стойку без упора, 2 б. за 1 стойку с упором), баллов	18,00	34,50	52,00
4	Выход в центр (5 б за каждый раз), баллов	6,00	16,00	19,15
ИТОГО: исследовательская активность, баллов		86,5	148,3 ^{*1}	211,0 ^{*1,2}
Показатели тревожности		1. Интактная	2. Контрольная	3. Опытная
1	Короткий груминг, 1 балл	3,60	2,30	0,50
2	Число болюсов, 1,5 балла	5,10	6,45	1,95
3	Число актов урикации, 2 балла	1,20	1,00	0
4	Атипичические поведенческие реакции, 4 балла	0	0	0
ИТОГО: тревожность, баллов		9,90	9,75	2,45 ^{*1,2}

Примечание. ^{*1, *1,2} – изменения статистически достоверны относительно 1, 1 и 2 групп, соответственно ($p \leq 0,05$).

TABLE 6

SUMMARY INDICATORS (EXPLORATORY ACTIVITY AND ANXIETY LEVEL) OF RATS IN THE EXPERIMENT

Во-вторых, магний может модулировать активность нейротрансмиттеров и ионных каналов, улучшая передачу сигналов нейронами и защищая их от повреждений.

Например, было показано, что треонат магния увеличивает количество синапсов в головном мозге, улучшая когнитивные функции у животных [19, 20].

В исследованиях последних лет отмечено, что регуляция гомеостаза магния является основным процессом при нейродегенеративных заболеваниях. Mg^{2+} играет решающую роль в пролиферации клеток, дифференциации, выживании и формировании нейронных сетей посредством регуляции клеточного метаболизма, внутриклеточной сигнализации, открытия каналов, синтеза белка и снижения токсичности активных форм кислорода. Как правило, мобилизация внутриклеточного Mg^{2+} стимулирует катаболизм и синтез белка, следовательно, активирует клеточные процессы. Хотя Mg^{2+} обычно защищает нейронные клетки от клеточного стресса, избыточные уровни элемента иногда вредны для здоровых нейронов. Таким образом, правильная регуляция клеточного гомеостаза Mg^{2+} необходима для осуществления нейронных функций мозга, а нарушение регуляции гомеостаза Mg^{2+} потенциально вызывает и усугубляет нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, Альцгеймера и демиелинизации. Восстановление гомеостаза Mg^{2+} посредством как химиотерапии, так и употребления магнийсодержащих БАД, нацеленных на систему транспортировки Mg^{2+} , может улучшить клеточные функции при патологических состояниях. Хотя исследователями было предложено несколько механизмов действия магния, точные механизмы его эффективности в настоящее время продолжают активно изучаться [33–37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований было установлено, что крысы, получавшие добавку с хелатной формой магния, в тесте «Открытое поле» демонстрировали более высокую двигательную активность по сравнению с контрольной и интактной группами, более высокую исследовательскую активность по сравнению с контрольной и интактной группами, а также более низкий уровень тревожности по сравнению с контрольной и интактной группами животных.

Определено суммарное содержание антиоксидантов в белковой добавке, которое превышало аналогичный показатель в контрольном препарате.

Белковая добавка со связанной формой магния (обогащенный магнием и пробиотиками белковый сывороточный концентрат) в условиях экспериментального холодового стресса обладала выраженной биологической эффективностью: улучшала когнитивную функцию, повышала исследовательскую деятельность, снижала тревожность и нормализовала поведенческие реакции экспериментальных животных.

Данная добавка может быть рекомендована для употребления в качестве источника белка и магния

в условиях воздействия низких температур как самостоятельно, так и в составе пищевых продуктов функциональной направленности.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-26-20042, <https://rscf.ru/project/24-26-20042/>

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Haykin H, Rolls A. The neuroimmune response during stress: A physiological perspective. *Immunity*. 2021; 54(9): 1933–1947. doi: 10.1016/j.immuni.2021.08.023
2. Basile F, et al. Omics insights into animal resilience and stress factors. *Animals*. 2020; 11(1): 47. doi: 10.3390/ani11010047
3. Ernst H, et al. Assessment of the human response to acute mental stress – An overview and a multimodal study. *PLoS One*. 2023; 18(11): e0294069. doi: 10.1371/journal.pone.0294069
4. Lopresti AL. The effects of psychological and environmental stress on micronutrient concentrations in the body: a review of the evidence. *Advances in Nutrition*. 2020; 11(1): 103–112. doi: 10.1093/advances/nmz082
5. Wendering P, Nikoloski Z. Model-driven insights into the effects of temperature on metabolism. *Biotechnology Advances*. 2023; 67: 108203. doi: 10.1016/j.biotechadv.2023.108203
6. El Marzouki H, Aboussaleh Y, Najimi M, Chigr F, Ahami A. Effect of cold stress on neurobehavioral and physiological parameters in rats. *Frontiers in physiology*. 2021; 12: 660124. doi: 10.3389/fphys.2021.660124
7. Муртазина Е.П., Коробейникова И.И., Поскотина Л.В., Каратыгин Н.А., Перцов С.С. Анализ когнитивных функций и нейрофизиологических процессов при адаптации человека к условиям Арктики. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2023; 31(2): 293–304. [Murtazina EP, Korobeynikova II, Poskotina LV, Karatygin NA, Pertsov SS. Analysis of cognitive functions and neurophysiological processes during human adaptation to Arctic conditions. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2023; 31(2): 293–304. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PAVLOVJ109581
8. Акарачкова Е.С., Беляев А.А., Кадырова Л.Р. и др. Стресс и питание. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5(5): 316–321. [Akarachkova ES, Belyaev AA, Kadyrova LR et al. Stress and nutrition. *RMZH. Medicinskoe obozrenie*. 2021; 5(5): 316–321. (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-316-321
9. Pickering G, et al. Magnesium status and stress: the vicious circle concept revisited. *Nutrients*. 2020; 12(12): 3672. doi: 10.3390/nu12123672

10. Arancibia-Hernández YL, Hernández-Cruz EY, Pedraza-Chaverri J. Magnesium (Mg^{2+}) deficiency, not well-recognized non-infectious pandemic: origin and consequence of chronic inflammatory and oxidative stress-associated diseases. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2023; 57(S1): 1-23. doi: 10.33594/000000603
11. Shatova O, et al. Bioelements: role in the development of diseases of civilization. *East European Scientific Journal*. 2021; 11(75): 45-58. doi: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.175
12. Mathew AA, Panonnummal R. 'Magnesium' – the master cation as a drug — possibilities and evidences. *Biometals*. 2021; 34(5): 955–986. doi: 10.1007/s10534-021-00328-7
13. Хашукоева А.З., Агаева З.А., Агаева М.И., Сухова Т.Н., Мосешвили Г.Г., Нурбекова Ж.К. Роль магния в терапии симптомов климактерического синдрома. Медицинский совет. 2018; 21: 162-166. [Khashukoeva AZ, Agaeva ZA, Agaeva MI, Sukhova TN, Moseshvili GG, Nurbekova ZhK. The role of magnesium in the treatment of symptoms of menopausal syndrome. *Medicinskij sovet*. 2018; 21: 162-166.]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-162-166
14. Sankova MV, Kytko OV, Meylanova RD, Vasil'ev YuL, Nelipa MV. Possible prospects for using modern magnesium preparations for increasing stress resistance during COVID-19 pandemic. *Research Results in Pharmacology*. 2020; 6(4): 65–76. doi: 10.3897/rrpharmacology.6.59407
15. Pardo MR, et al. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. *Nutrition*. 2021; 89: 111294. doi: 10.1016/j.nut.2021.111294
16. Yamanaka R, Shindo Y, Oka K. Magnesium is a key player in neuronal maturation and neuropathology. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(14): 3439. doi: 10.3390/ijms20143439
17. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В., Рябokonь И.В. Основы терапии и профилактики стресса и его последствий у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(3): 38–44. [Akarachkova ES, Vershinina SV, Kotova OV, Ryabokon IV. Fundamentals of therapy and prevention of stress and its consequences in children and adolescents. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2013; 12(3): 38-44. (In Russ.)].
18. Elgar K. Magnesium: a review of clinical use and efficacy. *Nutritional Medicine Journal*, 2022; 1(1): 79-99.
19. Sadir S, et al. Neurobehavioral and biochemical effects of magnesium chloride ($MgCl_2$), magnesium sulphate ($MgSO_4$) and magnesium-L-threonate (MgT) supplementation in rats: A dose dependent comparative study. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2019; 32(1): 277-283. URL: <http://142.54.178.187:9060/xmlui/handle/123456789/14993> [date of access: 01.09.2024].
20. Chen Y, et al. Role of magnesium-L-Threonate in alleviating skin/muscle incision and retraction induced mechanical allodynia and anxiodepressive-like behaviors in male rats. *Brain Research*. 2023; 1817: 148476. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148476
21. Zhang C, et al. A Magtein®, magnesium L-Threonate-based formula improves brain cognitive functions in healthy Chinese adults. *Nutrients*. 2022; 14(24): 5235. doi: 10.3390/nu14245235
22. Case DR, et al. Synthesis and chemical and biological evaluation of a glycine tripeptide chelate of magnesium. *Molecules*. 2021; 26(9): 2419. doi: 10.3390/molecules26092419
23. Спасов А.А., Косолапов В.А. Применение магния L-аспарагината и комбинаций солей магния с витамином В₆ в медицине. Российский медицинский журнал. 2017; 23(2): 89-95. [Spasov AA, Kosolapov VA. Use of magnesium L-aspartate and combinations of magnesium salts with vitamin В₆ in medicine. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2017; 23(2): 89-95. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2106-2017-23-2-89-95
24. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012; 8(4): 545-553. [Trisvetova EL. Magnesium in clinical practice. *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2012; 8(4): 545-553. (In Russ.)].
25. Беккер Р.А., Быков Ю.В., Шкурят А.О., Воронина А.С. Препараты магния в психиатрии, наркологии, неврологии и общей медицине. Часть I. Историческая. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 63-80. [Becker RA, Bykov YuV, Shkurat AO, Voronina AS. Magnesium preparations in psychiatry, narcology, neurology and general medicine. Part I. Historical. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 63-80. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.9
26. Vegarud GE, Langsrud T, Svenning C. Mineral-binding milk proteins and peptides; occurrence, biochemical and technological characteristics. *British Journal of Nutrition*. 2000; 84(S1): 91–98. doi: 10.1017/S0007114500002300
27. Kochetkova AA, Kodentsova VM, Vorobyeva VM, Vorobyeva IS, Vrzhesinskaya OA, Smirnova EA, et al. Fortification of food with micronutrients: development of methodological and regulatory framework in the Russian Federation. *Theory and practice of meat processing*. 2021; 6(3): 269-278. doi: 10.21323/2414-438X-2021-6-3-269-278
28. Донская Г.А. Антиоксидантные свойства молока и молочных продуктов: обзор. Пищевая промышленность. 2020; 12: 86–91. [Donskaya GA. Antioxidant properties of milk and dairy products: a review. *Pishchevaya promyshlennost'*. 2020; 12: 86–91. (In Russ.)]. doi: 10.24411/0235-2486-2020-10150
29. Патент РФ № 2800267. Способ получения обогащенного концентрата сывороточных белков. Щекотова А.В., Атласова Д.В., Аюшеева Р.Б., Хамагаева И.С. Оpubл. 19.07.2023. Бюл. № 20. [RF patent № 2800267. Method for obtaining enriched whey protein concentrate. Shchekotova AV, Atlasova DV, Ayusheeva RB, Khamagaeva IS. Publ. 19.07.2023. Bul. N. 20. (In Russ.)].
30. Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б. Полярный стресс: механизмы и моделирование в эксперименте. Вестник РАМН. 2022; 77(6): 447–457. [Gmoshinsky IV, Nikityuk DB. Polar stress: mechanisms and modeling in the experiment. *Vestnik RAMN*. 2022; 77(6): 447–457. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn2209
31. Семина И.И., Байчурина А.З., Никитин Д.О., Никитина А.В., Мустафин Р.И., Хуторянский В.В. Поведенческая фармакология как основной подход в изучении эффективности потенциальных психотропных средств:

анализ современных методов. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023; 12(1): 161–181. [Semina II, Baichurina AZ, Nikitin DO, Nikitina AV, Mustafin RI, Khutoryansky VV. Behavioral pharmacology as the main approach in studying the effectiveness of potential psychotropic drugs: analysis of modern methods. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. 2023; 12(1): 161–181. (In Russ.)]. doi: 10.33380/2305-2066-2023-12-1-161-181

32. Буслович С.Ю., Котеленец А.И., Фридлянд Р.М. Интегральный метод оценки поведения белых крыс в открытом поле. Журнал высшей нервной деятельности. 1989; 39(1): 168–170. [Buslovich SYu, Kotelenets AI, Fridlyand RM. Integral method for assessing the behavior of white rats in an open field. *Zhurnal vysshej nervnoj deyateli'nosti*. 1989; 39(1): 168–170. (In Russ.)].

33. Fassin M, Danhier P, Ris L. Effect of oral administration of Magnesium N-Acetyltaurate on synaptic plasticity in rodents. *Magnesium Research*. 2020; 33(4): 106–113. doi: 10.1684/mrh.2021.0475

34. Kumar A, et al. Magnesium (Mg²⁺): essential mineral for neuronal health: from cellular biochemistry to cognitive health and behavior regulation. *Current Pharmaceutical Design*. 2024; 30(39): 3074–3107. doi: 10.2174/0113816128321466240816075041

35. Patel V, et al. Neuroprotective effects of magnesium: Implications for neuroinflammation and cognitive decline. *Frontiers in Endocrinology*. 2024; 15: 1406455. doi: 10.3389/fendo.2024.1406455

36. Maier JAM, et al. Magnesium and the brain: A focus on neuroinflammation and neurodegeneration. *International journal of molecular sciences*. 2022; 24(1): 223. doi: 10.3390/ijms24010223

37. Gao Q, Cil O. Magnesium for disease treatment and prevention: emerging mechanisms and opportunities. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2024; 45(8): 708–722. doi: 10.1016/j.tips.2024.06.004

Сведения об авторах

Лебедева Светлана Николаевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнологии Института пищевой инженерии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» Министерства науки и высшего образования РФ; e-mail: lebedeva1959@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5664-6028>

Щёктова Анна Владимировна – кандидат технических наук, доцент, директор Института пищевой инженерии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» Министерства науки и высшего образования РФ; e-mail: anna-krivosova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6665-2958>

Атласова Дарья Владимировна – аспирантка направления пищевые системы ФГАОВ «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования РФ; e-mail: atlasova.dv.l@indox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8488-8427>

Аюшеева Раджана Баировна – кандидат технических наук, доцент кафедры технологии продуктов животного происхождения. Товароведение Института пищевой инженерии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» Министерства науки и высшего образования РФ; e-mail: ayusheeva2008@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-4958-2846>

Жамсаранова Сэсэма Дашиевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнологии Института пищевой инженерии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» Министерства науки и высшего образования РФ; e-mail: zhamsarans@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0574-1575>

Котова Татьяна Ивановна – кандидат технических наук, заведующая кафедрой технологические машины и оборудование. Агроинженерия Института пищевой инженерии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» Министерства науки и высшего образования РФ; e-mail: tatianakotova74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2644-0779>

Information about the authors

Svetlana N. Lebedeva – Dr. Sc. (Biol.), Professor of the Department of Biotechnology at the Institute of Food Engineering and Biotechnology of the East Siberian State University of Technology and Management; e-mail: lebedeva1959@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5664-6028>

Anna V. Shchekotova – Dr. Sc. (Tech.), Associate Professor, Director of the Institute of food engineering and biotechnology, East Siberian State University of Technology and Management; e-mail: anna-krivosova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6665-2958>

Daria V. Atlasova – postgraduate student of the food systems direction, Far Eastern Federal University; e-mail: atlasova.dv.l@indox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8488-8427>

Radzhana B. Ayusheeva – Cand. Sc. (Tech.), Associate professor of the Department technologies of animal products. Commodity research at the Institute of Food Engineering and Biotechnology of the East Siberian State University of Technology and Management; e-mail: ayusheeva2008@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-4958-2846>

Sesegma D. Zhamsaranova – Dr. Sc. (Biol.), Professor of the Department of Biotechnology of the Institute of Food Engineering and Biotechnology of the East Siberian State University of Technology and Management; e-mail: zhamsarans@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0574-1575>

Tatyana I. Kotova – Cand. Sc. (Tech.), Head of the Department of technological machines and equipment. Agroengineering at the Institute of Food Engineering and Biotechnology of the East Siberian State University of Technology and Management; e-mail: tatianakotova74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2644-0779>

ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ КРЫС В САХАРОЗНОЙ МОДЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**Филиппов Ю.А.,
Степанов А.В.,
Карнишкина О.Ю.,
Панов А.А.,
Чистякова О.В.,
Добрецов М.Г.**

Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И. М. Сеченова РАН
(194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Филиппов Юрий Алексеевич,
e-mail: yuraf2@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Существующие данные, касающиеся электрокардиографических изменений в моделях метаболического синдрома у крыс, неполны и противоречивы.

Цель исследования. Исследование параметров электрокардиограммы (ЭКГ) крыс в сахарозной модели метаболического синдрома.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Wistar. В течение всего эксперимента (11–13 недель) животные имели свободный доступ к сухому корму, обычной и подслащенной сахаром (30 %) питьевой воде. Также проводился тест на толерантность к глюкозе (ГТТ), ЭКГ, измерения уровня случайной глюкозы, инсулина, холестерина и массы органов.

Результаты. Экспериментальные животные предпочитали пить подслащенную воду, однако почти полностью компенсировали избыток калорий, получаемых из сахара с водой, за счет снижения потребления сухого корма. Глюкоза натощак и прирост в массе не различался между группами животных. Однако, случайная глюкоза, площадь под кривой в ГТТ, относительная масса сердца, печени и абдоминального жира были выше у экспериментальных животных по сравнению с контролем. Кроме того, площадь зубца Т ЭКГ, а также соотношения $TrTe / QT$ у экспериментальных животных были статистически больше, чем таковые в контроле.

Заключение. Полученные данные подтверждают развитие умеренного метаболического синдрома у крыс и могут свидетельствовать о развитии сердечной гипертрофии и / или замедления / десинхронизации реполяризации сердечной мышцы (увеличение длительности и площади зубца Т ЭКГ) у животных после 11–13 недель свободного доступа к подслащенной сахаром (30 %) воде.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, электрокардиография, сахарозная диета, крысы, диабетическая кардиомиопатия

Статья поступила: 22.11.2024
Статья принята: 28.03.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Филиппов Ю.А., Степанов А.В., Карнишкина О.Ю., Панов А.А., Чистякова О.В., Добрецов М.Г. Исследование параметров электрокардиограммы крыс в сахарозной модели метаболического синдрома. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 229-238. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.23

STUDY OF ELECTROCARDIOGRAM PARAMETERS IN RATS IN THE SUCROSE MODEL OF METABOLIC SYNDROME

**Filippov Yu.A.,
Stepanov A.V.,
Karnishkina O.Yu.,
Panov A.A.,
Chistyakova O.V.,
Dobretsov M.G.**

Sechenov Institute of Evolutionary
Physiology and Biochemistry of the Russian
Academy of Sciences (Thorez str., 44,
194223 St. Petersburg, Russian Federation)

Corresponding author:
Yury A. Filippov,
e-mail: yuraf2@yandex.ru

RESUME

Background. Existing data regarding electrocardiographic changes in rat models of metabolic syndrome are incomplete and contradictory.

The aim. Study of electrocardiogram (ECG) parameters in rats in the sucrose model of metabolic syndrome.

Materials and methods. Experiments were performed on male Wistar rats. During the entire experiment (11–13 weeks), the animals had free access to dry food, regular and sugar-sweetened (30 %) drinking water. A glucose tolerance test (GTT), ECG, random glucose, insulin, cholesterol and organ weight measurements were also performed.

Results. Experimental animals preferred to drink sweetened water but almost completely compensated for the excess calories obtained from sugar in water by reducing their consumption of dry food. Fasting glucose and weight gain did not differ between animal groups. However, random glucose, area under the curve in GTT, and relative weights of heart, liver, and abdominal fat were higher in experimental animals compared to controls. In addition, the area of the T-wave of the ECG as well as the TpTe / QT ratio in experimental animals were statistically greater than those in the control.

Conclusion. The data obtained confirm the development of moderate metabolic syndrome and may indicate the development of cardiac hypertrophy and / or slowing / desynchronization of cardiac muscle repolarization (increased duration and area of the ECG T-wave) in rats after 11–13 weeks of free access to sugar-sweetened (30 %) water.

Key words: metabolic syndrome, obesity, electrocardiography, sucrose diet, rat, diabetic cardiomyopathy

Received: 22.11.2024
Accepted: 28.03.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Filippov Yu.A., Stepanov A.V., Karnishkina O.Yu., Panov A.A., Chistyakova O.V., Dobretsov M.G. Study of electrocardiogram parameters in rats in the sucrose model of metabolic syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 229-238. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.23

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая кардиомиопатия (ДКМ) – одна из основных причин раннего развития сердечной недостаточности (СН) и высокой смертности в популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [1]. Диагноз ДКМ ставится при наличии у человека с СД признаков сердечной дисфункции при отсутствии других сердечно-сосудистых заболеваний, таких как неконтролируемая артериальная гипертензия, патология клапанного аппарата, ишемическая болезнь или врожденный порок сердца [2]. Как правило, диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) сердца является первой в цепи функциональных и структурных нарушений, характеризующих прогрессию ДКМ [3]. Патогенез ДКМ остается плохо понятен, что ведет к отсутствию терапевтических подходов для предотвращения или лечения этого заболевания [4]. В частности, риск ДКМ и СН возрастает уже на стадии преддиабета / метаболического синдрома (МС) [5–7], предполагая, что хроническая гипергликемия, на основе которой ставится диагноз СД, не является решающим патогенным фактором ДКМ. Вариации уровня глюкозы в крови, нарушения метаболизма липидов, гиперинсулинемия или системная инсулиновая резистентность, характерные для преддиабета, рассматриваются как альтернативные патогенные факторы, требующие более детального изучения [8–10]. Электрокардиография (ЭКГ) является наиболее распространенным способом выявления нарушений сердечной деятельности в клинике. У людей с ожирением и МС диастолическая дисфункция сердца часто выражается в изменениях параметров ЭКГ, указывающих на замедление скорости деполяризации и реполяризации миокарда желудочков сердца: продление QT интервала, увеличение и продление зубца Т [9, 11, 12]. Однако имеющиеся на сегодняшний день такие данные крайне противоречивы. Так, в модели умеренного МС у крыс, вызванного добавлением сахара в питьевую воду (20–32 % вес / объём), отмечают как укорочение [13, 14], так и удлинение QT интервала [15, 16] на разных сроках диеты. Другие характеристики (амплитуды и длительность зубцов, в частности, зубца Т ЭКГ), в моделях МС не изучались, поэтому их релевантность к человеческому МС остается не полностью установлена.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

В связи с вышесказанным целью данной работы состояла в подробном анализе временных и амплитудных характеристик ЭКГ крыс в модели МС, вызванного добавлением сахара (30 %) в питьевую воду.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все эксперименты были проведены в соответствии с Директивой 2010 / 63 / EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г.

по охране животных, используемых в научных целях (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2011) и протоколом по биоэтике ИЭФБ РАН (№ 1-23 / 2023).

В экспериментах использовали 20 самцов-крыс линии Wistar в возрасте 3-х месяцев массой тела в пределах 275–350 г на начало исследования. Во время эксперимента животные содержались в виварии Института эволюционной физиологии и биохимии РАН в индивидуальных клетках со свободным доступом к сухому корму (ЛБК-120, Тосненский комбикормовый завод, Россия) и питьевой воде. Каждая клетка была снабжена двумя поилками. Перед началом эксперимента животных помещали в индивидуальные клетки и 5–7 дней содержали на обычной диете для адаптации. Затем крыс случайным образом разделяли на контрольную (control, n = 6) и экспериментальную группы (сахарозная диета, SU, n = 14), так чтобы средняя масса животных в группах не различалась. Для индукции МС у экспериментальных крыс использовали опробованную нами ранее и широко известную сахарозную диету [17–19]. Во время опыта обе поилки в контрольных клетках были заполнены водой, тогда как экспериментальным животным предоставляли свободный выбор между обычной водой (первая поилка) и водой, подслащенной сахаром (30 % сахара, вторая поилка). Масса крыс, а также количество потребляемой пищи и воды измерялись каждые 2–3 дня в течение всего эксперимента. На 10-й неделе эксперимента проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ) и ЭКГ-исследования.

Глюкозотолерантный тест (ГТТ)

ГТТ проводили после ~16-ти часов голодания и измерения уровня глюкозы натощак. Затем крысам внутрибрюшинно вводили 40 % раствор глюкозы в дозе 2 г/кг, измеряли уровень глюкозы через 15, 30, 60 и 120 минут после введения глюкозы. Содержание глюкозы определяли в крови, взятой из хвостовой вены, с помощью тест-полосок и глюкометра «Accu Chek Performa» (Швейцария). При анализе данных ГТТ рассчитывали AUC – интегрированная площадь под кривой «концентрация глюкозы (мМ) – время (мин.)».

ЭКГ

Регистрация ЭКГ производилась под 2-процентной изофлурановой анестезией в соответствии с ранее опубликованными рекомендациями для проведения ЭКГ-исследований на крысах [20]. На лапах животных подкожно размещали игольчатые электроды, в течение 5 минут регистрировали ЭКГ с использованием электрокардиографа «Поли-Спектр-8/В». Данные сохранялись на персональном компьютере, анализировалось II стандартное отведение с помощью разработанной нами программы в среде MatLab. На ЭКГ определялись параметры variability сердечного ритма и частота сердечных сокращений (ЧСС). Затем все зарегистрированные кардиокомплексы выравнивались по R зубцу и усреднялись. На основе полученного усредненного кардиокомплекса рассчитывались параметры интервалов и зубцов (рис. 1). А именно, измерялись длительности PQ, QT и QTc (по формуле Базетта) интервалов и QRS комплекса, ширина зубца Т на 50 % от его пика

(T50) и величина TrTe (интервал от пика зубца Т до его конца). Измерялись также амплитуды P, R, S и зубцов Т. Волна Q редко детектируется на ЭКГ крыс в норме, поэтому ее амплитуда не измерялась. Также рассчитывалась площадь зубца Т.

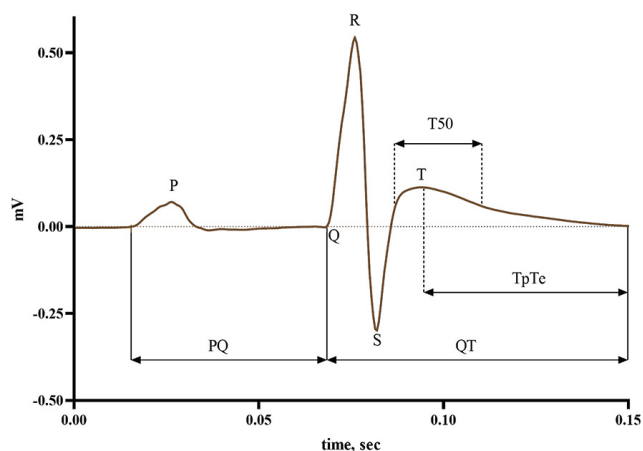


РИС. 1.
Пример усредненного кардиокомплекса ЭКГ и измеряемых параметров

FIG. 1.
An example of averaged ECG cardiocomplex and measured parameters

Терминальные эксперименты

Животных выводили из эксперимента по истечении 11–13 недель. Перед этим измеряли уровень случайной глюкозы в пробах крови из хвостовой вены. После анестезии смесью золетила (40 мг/кг массы тела; Virbac, Франция) и ксилазина (10 мг/кг массы тела; Нита – Фарм, Россия) у животных отбирали образцы крови из аорты, извлекали и определяли массу сердца,

абдоминального жира и печени. Образцы крови центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 минут для получения плазмы. Образцы плазмы замораживали при -80°C для дальнейшего определения концентрации инсулина и холестерина. Уровень инсулина оценивали с использованием набора ELISA kit for rat Insulin (Cloud-Clone Corp.), уровень холестерина с помощью набора «Холестерин-1-Ольвекс» («ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия).

Статистическая обработка данных

Распределение данных проверяли на нормальность с помощью критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения данных различия между средними величинами групп определяли с использованием t-критерия Стьюдента и 1-way ANOVA с апостериорным тестом Тьюки. В случае ненормального распределения – с помощью U-критерия Манна – Уитни и критерия Краскела – Уоллиса. Для определения различий в ГТТ использовали 2-way ANOVA с последующим тестом Шидака. Различия между средними считали значимыми при $p < 0.05$. Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка (Mean $\pm$ SEM). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Prism 9 (GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя масса животных в группах на начало эксперимента не различалась (рис. 2a). В течение эксперимента контрольные животные и животные с доступом к подслащенной воде набирали массу одинаково (рис. 2b), прирост массы животных за весь эксперимент статистически значимо не различался между группами (рис. 2c).

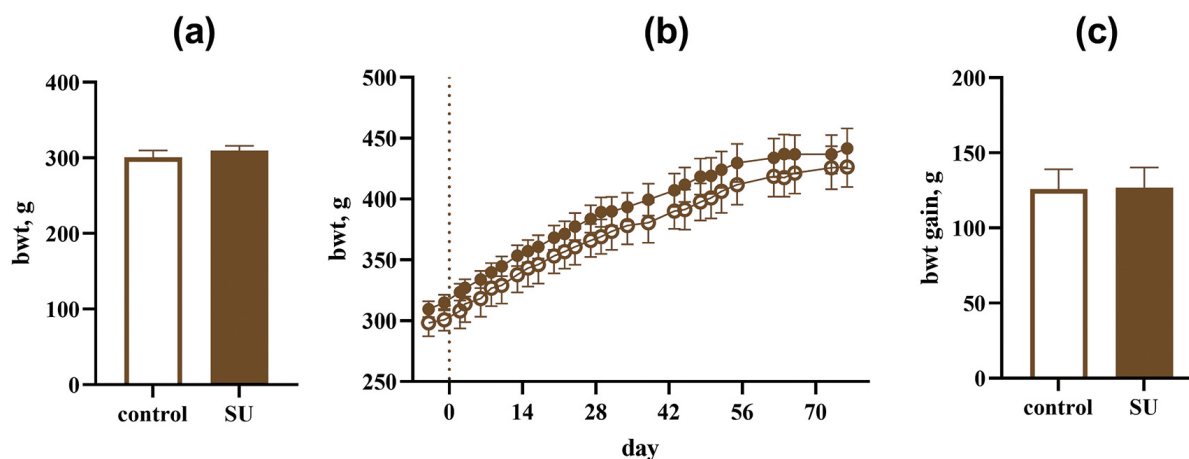


РИС. 2.
Средняя масса контрольных и экспериментальных крыс в начале (a) и в ходе эксперимента (b), средний прирост массы тела крыс в ходе эксперимента (c). Белые столбцы и символы – контроль (control), черные символы и столбцы – крысы на сахарозной диете (SU)

FIG. 2.
Mean weight of control and experimental rats in the beginning (a) and during experiment (b), mean body weight gain of these rats during experiment (c). White columns and symbols – control and black symbols and columns – sucrose drinking rats

Крысам экспериментальной группы с момента получения свободного доступа к подслащенной воде снизили количество потребляемого сухого корма и на протяжении всего эксперимента крысы потребляли его примерно в два раза меньше, чем контрольные животные (рис. 3а). Среднее количество потребляемого в течение опыта корма (рис. 3б) в контроле (6.4 ± 0.3 г/день/100 г веса тела) было достоверно выше, чем у экспериментальной группы (3.0 ± 0.2 г/день/100 г веса тела).

Потребление воды в исследованных группах крыс не различалось в течение эксперимента (рис. 4а). Однако тогда как контрольные животные не имели предпочтения среди двух предоставленных поилок с питьевой водой, экспериментальные крысы явно предпочитали подслащенную воду обычной воде (рис. 4б).

Несмотря на то, что экспериментальные животные после перехода на сахарозную диету снизили потребление сухого корма, общая калорийность потребляемого сухого корма и раствора сахарозы была статистически значимо выше, чем у контрольных животных на протяжении всего эксперимента (рис. 5а) и в среднем за весь эксперимент (рис. 5б).

Как возможный результат этого, у крыс на сахарозной диете была статистически значимо выше случайная глюкоза по сравнению с контролем (Табл. 1). Это в какой-то мере может подтверждаться обнаруженной нами корреляцией между общей калорийностью потребляемой пищи и случайной глюкозой, данные хорошо укладываются в экспоненциальную зависимость ($R^2 = 0.79$, $y = 1.8 \cdot 10^{-5} e^{(0.52x)} + 5.841$).

ГТТ и терминальные эксперименты

Уровни глюкозы натощак (в начале ГТТ), не различались в исследованных группах животных (табл. 1, рис. 6а). Однако в экспериментальной группе глюкоза была статистически значимо выше, чем в контроле через 15, 30 и 60 минут после введения глюкозы (рис. 6а), также была достоверно выше площадь под глюкозной кривой (рис. 6б).

Кроме того, у экспериментальных животных были статистически значимо увеличены относительная масса печени, сердца и абдоминального жира (табл. 1). Уровни инсулина и холестерина в плазме крови не различались.

ЭКГ

Усредненные кардиокомплексы ЭКГ контрольных крыс и крыс с доступом к сладкой воде представлены на рисунке 7а. Ни один из измеренных интервалов и амплитуд пиков ЭКГ, а также параметров, отражающих частоту и равномерность сердечного ритма, не имели статистически значимых различий между контрольной и экспериментальной группой (табл. 2). Однако выявлена тенденция к увеличению амплитуды Т-волны, а площадь (рис. 7б) и длительность Т-волны (T50) были статистически значимо больше у крыс сахарозной группы по сравнению с контрольной. Также у экспериментальной группы соотношение TrTe/QT было достоверно выше, чем в контрольной группе.

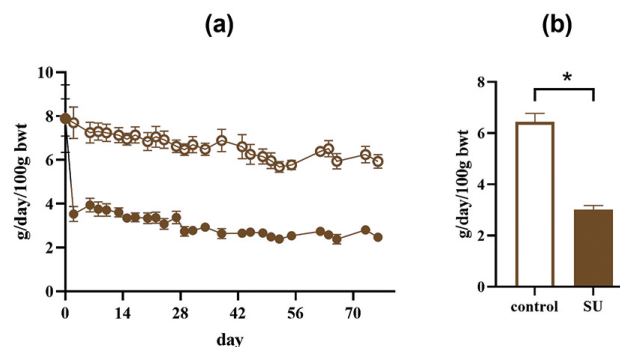


РИС. 3.

Среднее потребление пищи контрольными и экспериментальными крысами во время эксперимента (а) и за весь эксперимент (б). Белые столбцы и символы – контроль (control), черные символы и столбцы – крысы на сахарозной диете (SU). * – t-критерий Стьюдента, $p < 0.05$

FIG. 3.

Mean food consumption by control and experimental rats during experiment (a) and over entire experiment (b). White columns and symbols – control, black symbols and columns – sucrose drinking rats. * – Student's t-test, $p < 0.05$

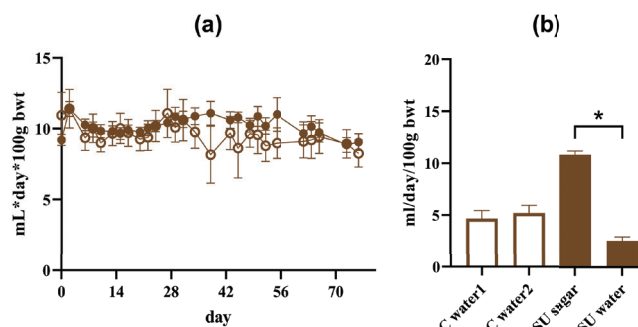


РИС. 4.

Среднее потребление воды контрольными и экспериментальными крысами. (а) – общее потребление воды (из обеих поилок) на протяжении эксперимента, (б) – среднее потребление воды за весь эксперимент из поилок 1 и 2 контрольными крысами (C water1 и C water2) и из поилок, содержащих подслащенную (SU sugar) и обычную (SU water) воду экспериментальными крысами. Белые столбцы и символы – контроль (control), черные символы и столбцы – крысы на сахарозной диете (SU). * – t-критерий Стьюдента, $p < 0.05$

FIG. 4.

Mean water consumption by control and rats on sucrose diet during experiment and over entire experiment: (a) – mean total (from both bottles) water consumption, (b) – average water intake over entire experiment from the bottle 1 and 2 by control rats (C water1 and C water2) and from the bottles containing sweetened (SU sugar) and regular (SU water) water in the sucrose group of rats, white columns and symbols – control, and black symbols and columns – sucrose drinking rats. * – Student's t-test, $p < 0.05$

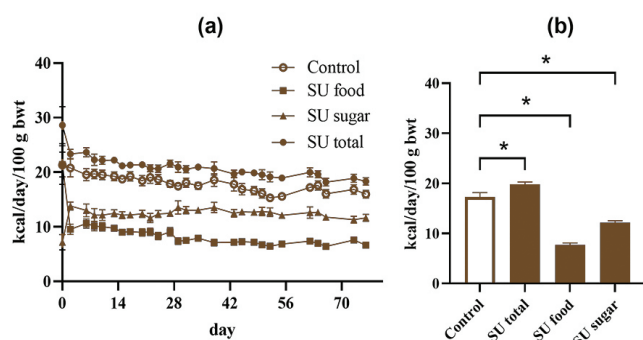


РИС. 5.

Средняя калорийность потребляемой пищи контрольных крыс и крыс на сахарозной диете во время эксперимента (a) и за весь эксперимент (b). Белые столбцы и символы – калории, получаемые контрольными крысами только из корма, черные столбцы и символы – калории получаемые, экспериментальными крысами: калории из корма (SU food, квадраты), калории из подслащенной воды (SU sugar, треугольники), общие калории из корма и подслащенной воды (SU total, круги). * – 1-way ANOVA, $p < 0.05$

FIG. 5.

Mean calorie intake by control and rats on sucrose diet during experiment (a) and over entire experiment (b). White columns and symbols – control rats' calories from the food only, black symbols and columns – experimental rats: calories from food (SU food, squares), calories from sweetened water (SU sugar, triangles), total calories from food and sweetened water (SU total, circles). * – 1-way ANOVA, $p < 0.05$

ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении всего эксперимента крысы на сахарозной диете потребляли меньше сухого корма, но больше калорий за счет калорий из раствора сахарозы. При этом масса экспериментальных животных оставалась на уровне контрольных в течение диеты и на конец эксперимента. Отсутствие увеличения массы крыс характерно для сахарозной диеты [18, 21, 22]. Одинаковая масса тела у контрольных и опытных животных может объясняться рекомпозицией тела животных, так как затраты энергии на отложение белка и жира различны [19]. В подтверждение этому мы наблюдали у крыс экспериментальной группы увеличение относительной массы абдоминального жира (табл. 1), что также является одним из признаков МС.

Кроме того, крысы сахарозной группы характеризовались увеличенной относительной массой печени (табл. 1). Это наблюдение соответствует другим данным, где, как и в нашей работе, содержание крыс на сахарозной диете в течение 9–12 недель приводило к нарушению печеночного метаболизма. В этих работах нарушения в работе печени объясняли изменением режима питания, а именно уменьшением потребления сухого корма (как и в наших экспериментах; рис. 3), что приводило к недостатку макромолекул (включая белки и липиды) и витаминов, получаемых из сухого корма [18, 19].

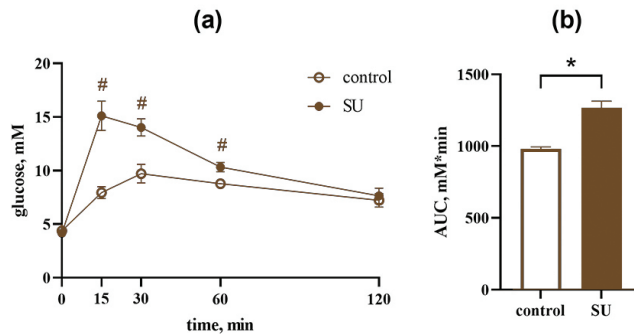


РИС. 6.

Глюкозотолерантный тест (a) и площадь под кривой ГТТ (AUC) (b). Белые столбцы и символы – контроль (control), черные символы и столбцы – крысы на сахарозной диете (SU). # – 2-way ANOVA с последующим тестом Шидака, $p < 0.05$; * – t-критерий Стьюдента, $p < 0.05$

FIG. 6.

Glucose tolerance test (a) and area under the curve GTT (AUC) (b). White columns and symbols – control, and black symbols and columns – rats on sucrose diet. # – 2-way ANOVA and Šidák's test, $p < 0.05$; * – Student's t-test, $p < 0.05$

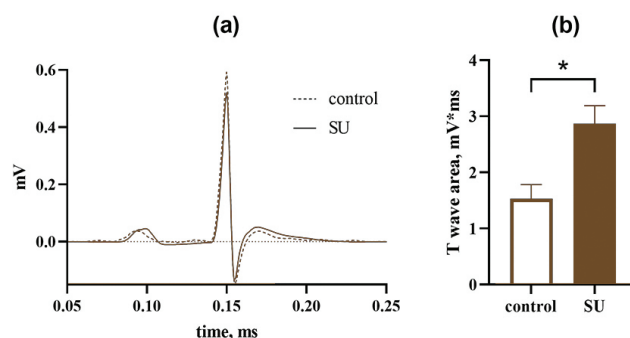


РИС. 7.

Усредненные кардиокомплексы (a), средняя площадь зубца T (b) для контрольных и экспериментальных крыс. Пунктирная линия – контроль (control), а сплошная линия – крысы на сахарозной диете (SU). * – t-критерий Стьюдента, $p < 0.05$

FIG. 7.

Averaged cardiocomplexes (a), mean T-wave area (b) for control and experimental rats. Dashed line – control, solid line – sucrose drinking rats. * – Student's t-test, $p < 0.05$

Еще один из признаков МС, который демонстрировали крысы в нашем эксперименте, это нарушение толерантности к глюкозе, о чем свидетельствует повышенный уровень глюкозы в крови на 15, 30 и 60 минутах ГТТ. Нарушение толерантности к глюкозе – распространенный признак МС для данной модели [13, 19, 21, 23, 24], предполагающий развитие резистентности организма к инсулину и / или нарушение в высвобождении инсулина во время ГТТ.

ТАБЛИЦА 1

БИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ТЕЛА КРЫС,
УРОВНИ ГЛЮКОЗЫ, ИНСУЛИНА И ХОЛЕСТЕРИНА
В КРОВИ

TABLE 1

BIOMETRIC PARAMETERS OF RATS' BODIES, BLOOD
GLUCOSE, INSULIN AND CHOLESTEROL LEVELS

Параметр	Контроль (n = 6)	Сахарозная диета (n = 14)
Тощаковая глюкоза, mM	4.5 ± 0.2	4.2 ± 0.2
Случайная глюкоза, mM	5.9 ± 0.2	6.7 ± 0.2*
Печень, %	2.99 ± 0.05	3.35 ± 0.09*
Абдоминальный жир, %	1.41 ± 0.13	1.88 ± 0.11*
Сердце, %	0.322 ± 0.011	0.35 ± 0.009*
Инсулин, пг/мл	464.2 ± 75.1	441.2 ± 34.7
Холестерин, mM	1.06 ± 0.1	1.05 ± 0.07

Примечание. * – t-критерий Стьюдента, $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 2

ПАРАМЕТРЫ ЭКГ

TABLE 2

ECG PARAMETERS

Параметр	Контроль (n = 6)	Сахарозная диета (n = 14)
Амплитуда P, мВ	0.055 ± 0.009	0.071 ± 0.007
Амплитуда R, мВ	0.59 ± 0.05	0.52 ± 0.05
Амплитуда S, мВ	-0.17 ± 0.08	-0.16 ± 0.09
Амплитуда T, мВ	0.039 ± 0.004	0.055 ± 0.006
T50, мс	0.016 ± 0.001	0.024 ± 0.002*
Площадь T, мВ*мс	1.53 ± 0.25	2.87 ± 0.32*
PQ, мс	58.5 ± 4.7	55.6 ± 3.7
QRS, мс	16.0 ± 0.9	14.9 ± 1.6
QT, мс	70.2 ± 14.8	78.3 ± 5.4
QTc	127 ± 28	144 ± 8
TrTe, мс	39.0 ± 15.1	50.5 ± 5.5
TrTe/QT	0.53 ± 0.13	0.64 ± 0.04*
Частота сердцебиения и вариабельность сердечного ритма		
ЧСС	358 ± 11	371 ± 8
RR, с	0.168 ± 0.005	0.163 ± 0.003
RMSSD, мс	2.17 ± 0.21	2.91 ± 0.45
RRstd, мс	2.47 ± 0.51	3.98 ± 0.62
pNN3, %	17.8 ± 3.2	16.4 ± 3.9

Примечание. * – t-критерий Стьюдента, $p < 0.05$; # – U-критерий Манна – Уитни, $p < 0.05$.

Уровень инсулина и холестерина в крови крыс на сахарозной диете в наших экспериментах не повышался. Отсутствие повышенного уровня холестерина отмечается в некоторых работах [21, 24], но также существуют данные как об увеличении уровня холестерина [25], так и о снижении у крыс на сахарозной диете [18]. Отсутствие увеличения уровня общего холестерина можно объяснить снижением ЛПВП, компенсирующим возможное увеличение ЛПНП. В разрез с нашими данными в большинстве работ отмечают повышение уровня инсулина у крыс на сахарозной диете [13, 23, 25]. Скорее всего, отсутствие повышения уровня случайного инсулина при повышении уровня случайной глюкозы в сочетании с увеличенным уровнем глюкозы на 15, 30 и 60-й минутах ГТТ свидетельствует об инсулиновой резистентности при недостаточности компенсаторной продукции инсулина. Отсутствие компенсаторной гиперинсулинемии в нашем случае может объясняться различием в возрасте животных на начало эксперимента: в исследованиях со схожей длительностью диеты используются более молодые крысы [13, 23, 25]. Длительность эксперимента также может иметь потенциальное значение [14].

Интересно отметить наличие корреляции между калорийностью потребляемой пищи и уровнем случайной глюкозы. Однозначно объяснить наличие такой корреляции затруднительно, но можно предположить участие нескольких факторов. Во-первых, повышенное потребление калорий может приводить к нарушению толерантности к глюкозе и, следовательно, более высокому уровню глюкозы в крови за счет худшего захвата глюкозы из крови. Однако мы не обнаружили корреляцию между калорийностью потребляемой пищи и каким-либо параметром, характеризующим уровень толерантности к глюкозе, поэтому наличие корреляции нельзя объяснить только этим фактором. Во-вторых, вместе с большим количеством калорий в организм также поступает больше глюкозы. В сочетании с нарушением утилизации глюкозы из крови эффект усиливается, и уровень глюкозы в крови увеличивается еще сильнее.

Хотя у экспериментальных животных развилась только часть признаков МС, в ЭКГ всё же присутствовали некоторые изменения. Так, в частности, у крыс на сахарозной диете статистически значимо увеличивалась площадь и ширина зубца Т, а также соотношение $TrTe / QT$ у крыс сахарозной группы по сравнению с контрольными животными (табл. 2), что может говорить о замедлении, десинхронизации, а также увеличении дисперсии реполяризации желудочков сердца.

У людей с ожирением и МС нарушения работы сердца выражаются в том числе в изменениях ЭКГ. Например, часто выражаются в удлинении интервалов QT и QTc, указывающих на замедление скорости деполяризации и реполяризации миокарда желудочков сердца. Это может быть связано с повышенной симпатической активностью, гипертрофией сердца, либо другими патологическими процессами, характерными для МС [12, 26]. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные

ЭКГ в сахарозных моделях МС крайне противоречивы. Так, в сахарозной модели (20–32 % сахара в питьевой воде) умеренного МС отмечают как удлинение QT интервала [15, 16], так и укорочение или отсутствие изменений QT интервала [13, 14, 27]. Аналогичная ситуация и с длительностью QRS комплекса – отсутствие изменений [13], либо удлинение [27]; ЧСС: отсутствие изменений [13, 27], увеличение ЧСС [14, 28], снижение ЧСС [15, 29, 30]. Другие характеристики (амплитуды и ширины зубцов, в частности зубца Т) в сахарозной модели МС у крыс практически не изучались, поэтому их релевантность в этом отношении к человеческому метаболическому синдрому остается не до конца установленной.

Также появляются относительно новые ЭКГ-маркеры, например, интервал $TrTe$ и соотношение $TrTe / QT$. Интервал $TrTe$ отражает дисперсию реполяризации желудочков, а повышение соотношения $TrTe / QT$ является маркером аритмогенеза [31]. Показано, что интервал $TrTe$ и соотношение $TrTe / QT$ увеличивается у людей с МС даже при отсутствии изменений в длительности QT интервала [32]. Кроме того, существует взаимосвязь между признаками МС и интервалом $TrTe$ или соотношением $TrTe / QT$. Однако соотношение $TrTe / QT$ обладает более высокой чувствительностью [11], что может объяснить наличие изменений в этом параметре и отсутствие удлинения интервалов $TrTe$, QT и QTc в наших экспериментах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Содержание крыс на сахарозной диете на протяжении 11–13 недель приводит к абдоминальному ожирению, нарушению толерантности к глюкозе, увеличению относительной массы печени и сердца, характерным для умеренного МС. Возникающие изменения в ЭКГ у крыс выражаются в увеличении длительности и площади зубца Т, а также соотношения $TrTe / QT$, что соответствует ранним изменениям ЭКГ при МС у человека.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ №23-25-00260.

Конфликт интересов

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

Выражение признательности

Благодарим ЦКП ИЭФБ РАН за предоставление технической помощи в спектрофотометрических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus

and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(5): 853-872. doi: 10.1002/ejhf.1170

2. Paolillo S, Marsico F, Prastaro M, Renga F, Esposito L, De Martino F, et al. Diabetic Cardiomyopathy: Definition, Diagnosis, and Therapeutic Implications. *Heart Fail Clin.* 2019; 15(3): 341-347. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.003

3. Wang J, Song Y, Wang Q, Kralik PM, Epstein PN. Causes and Characteristics of Diabetic Cardiomyopathy. *Rev Diabet Stud.* 2006; 3(3): 108-108. doi: 10.1900/RDS.2006.3.108

4. Riehle C, Bauersachs J. Of mice and men: models and mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2018; 114(1): 2. doi: 10.1007/s00395-018-0711-0

5. Marcinkiewicz A, Ostrowski S, Drzewoski J. Can the onset of heart failure be delayed by treating diabetic cardiomyopathy? *Diabetol Metab Syndr.* 2017; 9: 21. doi: 10.1186/s13098-017-0219-z

6. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes.* 2010; 59(8): 2020-2026. doi: 10.2337/db10-0165

7. Schainberg A, Ribeiro-Oliveira A, Ribeiro JM. Is there a link between glucose levels and heart failure? An update. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54(5): 488-497. doi: 10.1590/s0004-27302010000500010

8. Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 4. doi: 10.1186/s12933-014-0168-x

9. Moshkovits Y, Rott D, Chetrit A, Dankner R. The association between insulin sensitivity indices, ECG findings and mortality: a 40-year cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1): 97. doi: 10.1186/s12933-021-01284-9

10. Packer M. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018; 41(1): 11-13. doi: 10.2337/dci17-0052

11. Agarwal K, Thakur D, Gupta A, Gupta R. Electrocardiography Indices in Healthy Metabolic Syndrome Patients: Markers for Future Cardiovascular Risk. *J Clin Prev Cardiol.* 2021; 10: 2-7. doi: 10.4103/jcpc.jcpc_52_20

12. Simonyi G. Electrocardiological features in obesity: the benefits of body surface potential mapping. *Cardiorenal Med.* 2014; 4(2): 123-129. doi: 10.1159/000365012

13. Albarado-Ibañez A, Avelino-Cruz JE, Velasco M, Torres-Jácome J, Hiriart M. Metabolic syndrome remodels electrical activity of the sinoatrial node and produces arrhythmias in rats. *PLoS One.* 2013; 8(11): e76534. doi: 10.1371/journal.pone.0076534

14. Durak A, Olgar Y, Tuncay E, Karaomerlioglu I, Kayki Mutlu G, Arioglu E, et al. Onset of Depressed Heart Work is Correlated with the Increased Heart Rate and Shorten QT-Interval in High-Carbohydrate Fed Overweight Rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017; 95. doi: 10.1139/cjpp-2017-0054

15. Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, Akkus E, Tuncay E, Turan B. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17. doi: 10.1186/s12933-018-0790-0

16. Torres-Jacome J, Ortiz-Fuentes BS, Bernabe-Sanchez D, Lopez-Silva B, Velasco M, Ita-Amador ML, et al. Ventricular Dysfunction in Obese and Nonobese Rats with Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res.* 2022; 2022: 9321445. doi: 10.1155/2022/9321445

17. Filippov YA, Stepanov AV, Karnishkina OY, Panov AA, Chistyakova OV, Dobretsov MGr. Comparison of liquid and dry sucrose diets in the development of a model of metabolic syndrome in rats. *Integr Physiol.* 2023; 4(3): 373-378. doi: 10.33910/2687-1270-2023-4-3-373-378

18. Guzmán-Gerónimo RI, Alarcón-Zavaleta TM, Oliart-Ros RM, Meza-Alvarado JE, Herrera-Meza S, Chávez-Servia JL. Blue Maize Extract Improves Blood Pressure, Lipid Profiles, and Adipose Tissue in High-Sucrose Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rats. *J Med Food.* 2017; 20(2): 110-115. doi: 10.1089/jmf.2016.0087

19. Burgeiro A, Cerqueira MG, Varela-Rodríguez BM, Nunes S, Neto P, Pereira FC, et al. Glucose and Lipid Dysmetabolism in a Rat Model of Prediabetes Induced by a High-Sucrose Diet. *Nutrients.* 2017; 9(6): 638. doi: 10.3390/nu9060638

20. Murakami M, Niwa H, Kushikata T, Watanabe H, Hirota K, Ono K, et al. Inhalation Anesthesia Is Preferable for Recording Rat Cardiac Function Using an Electrocardiogram. *Biol Pharm Bull.* 2014; 37(5): 834-839. doi: 10.1248/bpb.b14-00012

21. Acosta-Cota SDJ, Aguilar-Medina EM, Ramos-Payán R, Ruiz-Quinónez AK, Romero-Quintana JG, Montes-Avila J, et al. Histopathological and biochemical changes in the development of nonalcoholic fatty liver disease induced by high-sucrose diet at different times. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019; 97(1): 23-36. doi: 10.1139/cjpp-2018-0353

22. Balderas-Villalobos J, Molina-Muñoz T, Mailoux-Salinas P, Bravo G, Carvajal K, Gómez-Viquez NL. Oxidative stress in cardiomyocytes contributes to decreased SERCA2a activity in rats with metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 305(9): H1344-1353. doi: 10.1152/ajpheart.00211.2013

23. Howarth F, Qureshi A, Adeghate E. Contraction and intracellular free Ca²⁺ concentration in ventricular myocytes from rats receiving sucrose-enriched diets. *Int J Diabetes Metab.* 2004; 12. doi: 10.1159/000497560

24. Nunes S, Soares E, Fernandes J, Viana S, Carvalho E, Pereira FC, et al. Early cardiac changes in a rat model of prediabetes: brain natriuretic peptide overexpression seems to be the best marker. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12: 44. doi: 10.1186/1475-2840-12-44

25. Vasanji Z, Cantor EJE, Juric D, Moyon M, Netticadan T. Alterations in cardiac contractile performance and sarcoplasmic reticulum function in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006; 291(4): 772-780. doi: 10.1152/ajpcell.00086.2005

26. Kang YJ. Cardiac Hypertrophy: A Risk Factor for QT-Prolongation and Cardiac Sudden Death. *Toxicol Pathol.* 2006;34(1):58-66. doi:10.1080/01926230500419421
27. Afolabi OA, Alabi BA, Oluranti O. Diet-induced insulin resistance altered cardiac GLUT4 and FATP/CD36 expression in rats. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2022; 11(1): 131. doi: 10.1186/s43088-022-00312-1
28. Billur D, Olgar Y, Durak A, Yozgat AH, Unay S, Tuncay E, et al. An increase in intercellular crosstalk and electrotonic coupling between cardiomyocytes and nonmyocytes reshapes the electrical conduction in the metabolic heart characterized by short QT intervals in ECGs. 2023; 41(8): 1526-1542. doi: 10.1002/cbf.3893
29. Billur D, Olgar Y, Turan B. Intracellular Redistribution of Left Ventricular Connexin 43 Contributes to the Remodeling of Electrical Properties of the Heart in Insulin-resistant Elderly Rats. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc.* 2022; 70(6): 447-462. doi: 10.1369/00221554221101661
30. Durak A, Akkus E, Canpolat AG, Tuncay E, Corapcioglu D, Turan B. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment of high carbohydrate intake-induced metabolic syndrome provides pleiotropic effects on cardiac dysfunction through alleviations in electrical and intracellular Ca²⁺ abnormalities and mitochondrial dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2022; 49(1): 46-59. doi: 10.1111/1440-1681.13590
31. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008; 41(6): 567-574. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016
32. Karaagac K, Emul A, Tenekecioglu E, Agca FV, Ozluk OA, Tutuncu A, et al. The Effects of Metabolic Syndrome on TpTe Interval and TpTe/QT Ratio in Patients with Normal Coronary Arteries. *Eurasian J Med.* 2014; 46(3): 182-186. doi: 10.5152/eajm.2014.48

Сведения об авторах

Филиппов Юрий Алексеевич – аспирант, младший научный сотрудник группы нейрорегуляции мышечной функции Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, e-mail: yuraf2@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9028-4477>

Степанов Андрей Валентинович – младший научный сотрудник группы нейрорегуляции мышечной функции Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, e-mail: botanik2407@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8788-1258>

Карнишкина Ольга Юрьевна – младший научный сотрудник группы нейрорегуляции мышечной функции Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, e-mail: ol.23-karnishkina-98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-4141>

Панов Александр Александрович – кандидат биологических наук, научный сотрудник группы нейрорегуляции мышечной функции Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, e-mail: iephb.lab35@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3943-6878>

Чистякова Оксана Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрохимии Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, e-mail: chiosana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2866-1017>

Добрецов Максим Георгиевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник группы нейрорегуляции мышечной функции Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, e-mail: dobretsovmaxim@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6007-9775>

Information about the authors

Yury A. Filippov – post-graduate student, Junior Researcher Officer at the Neuroregulation of Muscle Function Group of Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: yuraf2@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9028-4477>

Andrey V. Stepanov – Junior Researcher Officer at the Neuroregulation of Muscle Function Group of Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: botanik2407@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8788-1258>

Olga Yu. Karnishkina – Junior Researcher Officer at the Neuroregulation of Muscle Function Group of Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: ol.23-karnishkina-98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-4141>

Alexander A. Panov – Cand. Sc. (Biol.), Researcher Officer at the Neuroregulation of Muscle Function Group of Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: iephb.lab35@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3943-6878>

Oksana V. Chistyakova – Cand. Sc. (Biol), Senior Researcher Officer at the Laboratory for Molecular Endocrinology and Neurochemistry of Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: chiosana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2866-1017>

Maxim G. Dobretsov – Cand. Sc. (Biol), Leading Researcher Officer at the Neuroregulation of Muscle Function Group of Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: dobretsovmaxim@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6007-9775>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

ИЗМЕНЕНИЯ В МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ *Mycobacterium tuberculosis* В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИИ) ЗА 2009–2024 ГОДЫ: РАСПРОСТРАНЕНИЕ СУБТИПА BEIJING B0/W148

Жданова С.Н.¹,
Винокурова М.К.²,
Кондратов И.Г.¹,
Евдокимова Н.Е.²,
Синьков В.В.¹,
Алексеева Г.И.²,
Кулинич С.В.¹,
Зорина С.П.²,
Кондратьева О.Д.²,
Прокопьев Е.С.²,
Огарков О.Б.¹,
Рычкова Л.В.¹,
Колесникова Л.И.¹

¹ ФГБНУ «Научный Центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр
«Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»
(677005, Якутск, ул. Петра Алексеева, 93,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Жданова Светлана Николаевна,
e-mail: svetnii@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В Республике Саха (Якутия) с 2020 года заболеваемость туберкулезом (ТБ) стала ниже среднероссийских показателей на фоне увеличения уровня первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) *Mycobacterium tuberculosis*.

Цель исследования. Проанализировать изменения молекулярно-генетической структуры популяции штаммов *M. tuberculosis* за 2009–2024 гг.

Материалы и методы. Изучено 669 штаммов за 2009–2014 (первый) и 2022–2024 гг. (второй) периоды методами RD 207/105/181, SNP– и MIRU-VNTR 24 типирования.

Результаты. Первичная МЛУ (без пре-широкой и широкой лекарственной устойчивости (пре-ШЛУ и ШЛУ) штаммов составила 22,2 % и 24,6 %, пре-ШЛУ – соответственно 1,0 % и 16,9 % по периодам, ШЛУ – 3,3 % в 2022–2024 гг. Генотип Beijing выявлен во втором периоде у 67,3 % против 43,3 % – в первом ($p < 0,001$): субтипы Central Asian Russian – 31,0 % против 21,7 % ($p = 0,006$) и B0/W148 – 34,0 % против 14,9 % ($p < 0,001$). Евро-Американская линия *M. tuberculosis* представлена эндемичным генотипом S (18,0 % – в первом и 13,8 % – во втором периоде), генотипами T, LAM, Ural, H. Во втором периоде, для штаммов B0/W148 показано увеличение его доли во всех возрастных группах, рост пре-ШЛУ (53,9 % против 7,3 %; ($p < 0,001$)) и обнаружение ШЛУ (6,9 %); для генотипа S выявлено увеличение первичной пре-ШЛУ (33,3 % против 5,7 %; $p = 0,002$) и установлена ШЛУ в 44,4 %.

Заключение. В популяции *M. tuberculosis* выявлено увеличение уровня пре-ШЛУ и появление ШЛУ у штаммов Beijing B0/W148 (60,8 %) и генотипа S (60,1 %) в 2022–2024 годах. Штаммы Beijing B0/W148 получили распространение и оказывают влияние на рост доли пре-ШЛУ и появление ШЛУ, как и эндемичный генотип S, что требует дальнейшего наблюдения и усиления контроля за эффективностью лечения, прежде всего, больных со впервые выявленным ТБ.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, Саха (Якутия), Beijing B0/W148, генотип S множественная лекарственная устойчивость, туберкулез

Статья поступила: 10.02.2025
Статья принята: 15.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Жданова С.Н., Винокурова М.К., Кондратов И.Г., Евдокимова Н.Е., Синьков В.В., Алексеева Г.И., Кулинич С.В., Зорина С.П., Кондратьева О.Д., Прокопьев Е.С., Огарков О.Б., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. Изменения в молекулярно-генетической структуры *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутии) за 2009–2024 годы: распространение субтипа Beijing B0/W148. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 239–248. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.24

CHANGES IN THE MOLECULAR GENETIC STRUCTURE OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN REPUBLIC SAKHA (YAKUTIA) IN 2009–2024: SPREAD OF BEIJING B0/W148 SUBTYPE

Zhdanova S.N.¹,
Vinokurova M.K.²,
Kondratov I.G.¹,
Evdokimova N.E.²,
Sinkov V.V.¹,
Alekseeva G.I.²,
Kulinich S.V.¹,
Zorina S.P.²,
Kondratieva O.D.²,
Prokopyev E.S.²,
Ogarkov O.B.¹,
Rychkova L.V.¹,
Kolesnikova L.I.¹

¹ Scientific Centre for Family Health Problems and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16, Russian Federation)

² Scientific and Practical Centre "Phthisiatry" named after E.N. Andreev (677005, Yakutsk, Petra Alekseeva str., 93, Russian Federation)

Corresponding author:
Svetlana N. Zhdanova,
e-mail: svetnii@mail.ru

RESUME

Introduction. In the Republic of Sakha (Yakutia) since 2020, the incidence of tuberculosis (TB) has become lower than the Russian average against the background of an increase in the proportion of multidrug-resistant (MDR) strains of *Mycobacterium tuberculosis*, including among new cases.

Objective. To analyze the changes in the molecular genetic structure of *M. tuberculosis* strains for 2009–2024.

Materials and methods. We studied 669 strains for 2009–2014 (first period) and 2022–2024 (second period) by RD 207/105/181, SNP- and MIRU-VNTR 24 typing methods.

Results. The primary MDR (without pre-XDR and XDR) were 22.2 % and 24.6 % by periods, the pre-XDR increased from 1.0 % to 16.9 % and XDR strains were emergence in 3.3 % in 2022–2024. In the second period, the Beijing genotype was predominance (67.3 % vs. 43.3 % in the first period; $p < 0.001$), Beijing Central Asian Russian was increased from 21.7 % to 31.0 % ($p = 0.006$), Beijing B0/W148 was increased from 14.9 to 34.0 % ($p < 0.001$). Euro-American lineage was represented by endemic for Sakha (Yakutia) S genotype (13.8 % and 18.0 % by periods), genotypes T, LAM, Ural, H. In all age groups in the second period, an increase in the proportion of Beijing B0/W148 was found. The pre-XDR profiles of B0/W148 were increased (53.9 % vs 7.3 %; $p < 0.001$) and was found XDR (6.9 %). For genotype S, the primary pre-XDR (33.3 % vs 5.7 %; $p = 0.002$) was increased and XDR was found in 44.4 %.

Conclusion. In the period of 2022–2024, in the *M. tuberculosis* population, a high level of pre-XDR and XDR in Beijing B0/W148 strains (60.8 %), and S genotype (60.1 %) was detected. Beijing B0/W148 strains have spread and influence MDR amplification, as the endemic S genotype, which requires further surveillance and control.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Sakha (Yakutia), Beijing B0/W148, genotype S, multidrug-resistant, tuberculosis

Received: 10.02.2025
Accepted: 15.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Zhdanova S.N., Vinokurova M.K., Kondratov I.G., Evdokimova N.E., Sinkov V.V., Alekseeva G.I., Kulinich S.V. Zorina S.P., Kondratieva O.D., Prokopyev E.S. Ogarkov O.B., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I. Changes in the molecular genetic structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Republic Sakha (Yakutia) in 2009–2024: spread of Beijing B0/W148 subtype. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 239–248. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.24

ВВЕДЕНИЕ

Республика Саха (Якутия) (РС(Я)) заняла устойчивые позиции территории со средними показателями заболеваемости туберкулезом (ТБ) благодаря выраженной динамике снижения в период с 2009 по 2023 гг. (с 82,1 до 30,2 на 100 тыс. населения соответственно), это привело к тому, что с 2020 года их уровни стали ниже среднероссийских значений [1]. Снижение показателя заболеваемости ТБ за десятилетний период сопровождается увеличением доли штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), в том числе среди новых случаев ТБ [2].

Проведенные ранее исследования молекулярно-генетической структуры популяции возбудителя ТБ в Саха (Якутии) показали, что доля штаммов генотипа Beijing (40,3 %) и его эпидемического субтипа B0/W148 (12,9%) были значимо ниже, чем на других азиатских территориях Российской Федерации [3, 4]. Другим отличием стало выявление эндемически распространенного в РС(Я) генотипа S, возбудителя в большинстве случаев ассоциированного с МЛУ штаммов и низкой эффективностью лечения ТБ [5]. Высокий уровень внутренней и внешней миграции [6], особенности географического положения могут способствовать изменению спектра циркулирующих вариантов *M. tuberculosis* в РС(Я), что требует динамического наблюдения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать изменения молекулярно-генетической структуры популяции штаммов *M. tuberculosis* за 2009–2024 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 669 штаммов *M. tuberculosis*, с известным профилем лекарственной чувствительности, полученные в 2009–2014 гг. (далее первый период, $n = 369$) и 2022–2024 гг. (второй период, $n = 300$). Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека в рамках выполнения темы государственного задания № 121022500179-0 (протокол № 2 от 18.02.2020). У больных ТБ помимо демографических данных, включающих возраст и пол, изучили информацию о клинических формах и предыдущих эпизодах лечения. При наличии прошлых эпизодов лечения такие случаи были отнесены к ранее леченым, остальные были классифицированы как впервые выявленные случаи ТБ. Культивирование и определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП) проводили стандартным непрямым методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах и с помощью модифицированного метода пропорций на жидкой среде в системе BACTEC MGIT960 (Becton Dickinson),

как описано ранее [7]. Характеристика профилей лекарственной устойчивости даны согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых», 2022: монорезистентность — это устойчивость микобактерии туберкулеза только к одному противотуберкулезному препарату (ПТП); полирезистентность — это устойчивость микобактерии туберкулеза к двум и более ПТП кроме одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину; множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) — это устойчивость микобактерии туберкулеза одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим ПТП; пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) — это устойчивость микобактерии туберкулеза к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону; широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) — это устойчивость микобактерии туберкулеза к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без неё, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и, по крайней мере, к линезолиду или бедаквилину.

ДНК *M. tuberculosis* экстрагировали описанными ранее методами [3]. Дифференциацию штаммов на группы Beijing и non-Beijing проводили, как описано ранее [7]. Штаммы Beijing генотипированы по специфическим маркерам SNP субтипов (B0 / W148, Central Asian Russian, Central Asian Outbreak), non-Beijing – генотипа S, как описано ранее [4, 7]. Проведено MIRU-VNTR 24 — типирование всех штаммов [3]. Для анализа идентифицированные субтипы Beijing сгруппированы в B0 / W148, Central Asian Russian и Beijing другие, S генотип и non-Beijing другие. Штаммы non-Beijing, не идентифицированные по базе MIRU-VNTRplus и древу с референс-профилями, обозначены –Unknown.

Статистическая обработка данных и оценка достоверности выводов проведена с использованием методов проверки на нормальность по Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова с последующим расчетом для непараметрических критериев медианы и 95% доверительным интервалом и оценки различий (Манна – Уитни, точный критерий Фишера и χ^2 с соответствующими степенями свободы (df)) и с определением статистической значимости результатов не менее 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика сравниваемых коллекций штаммов *M. tuberculosis*

Выборки штаммов от больных ТБ двух сравниваемых периодов имели различия по возрастному и половому составу (Табл. 1), а также числу ранее леченых случаев ТБ (во втором периоде – 39,0 % (117 / 300) против 16,5 % (61 / 308) – в первом периоде $p < 0,001$).

Вторая выборка характеризовалась смещением структуры лекарственной устойчивости за счет уменьшения частоты чувствительных штаммов (с 58,3 % до 24,0 %) и увеличения частоты пре-ШЛУ (с 2,1 % до 33,3 %) (Табл. 1). Превышение числа случаев пре-ШЛУ

ТАБЛИЦА 1

TABLE 1

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ БОЛЬНЫХ ТБ

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA OF TB PATIENTS

Характеристики	Общая выборка, <i>n</i> = 669 абс. (%)	2009–2014, <i>n</i> = 369 абс.(%)	2022–2024, <i>n</i> = 300 абс.(%)	Критерий <i>p</i>
Пол				
Женский	200 (34,7)	128 (34,7)	72 (26,0)	χ^2 <i>p</i> < 0,001
Мужской	469 (65,3)	241 (65,3)	228 (74,0)	
Возраст				
Средний возраст Ме [95%ДИ]	38 [28-51]	33 [24-49]	42 [35-53]	Манна – Уитни <i>p</i> < 0,001
До 25 лет	127 (19,0)	110 (29,8)	16 (5,3)	
26-45 лет	309 (46,2)	148 (40,1)	162 (54,0)	
46-60 лет	155 (23,1)	71 (19,2)	84 (28,0)	
61 и старше	78 (11,7)	40 (10,8)	38 (12,7)	
История лечения ТБ				
Впервые выявленные	494 (73,8)	311 (84,3)	183 (61,0)	χ^2 <i>p</i> < 0,001
Ранее леченные	175 (26,2)	58 (15,7)	117 (39,0)	
Рецидив	49 (7,3)	7 (1,9)	42 (14,0)	
Хроническое течение	126 (18,9)	51 (13,8)	75 (25,0)	
Клинические формы ТБ				
Инфильтративный	347 (51,9)	234 (63,4)	113 (37,7)	χ^2 <i>p</i> < 0,01
Диссеминированный	147 (22,0)	55 (14,9)	92 (30,7)	
Фиброзно-кавернозный	68 (10,2)	19 (5,1)	49 (16,3)	
Прочие*	107 (15,9)	61 (16,6)	46 (15,3)	
Лекарственная устойчивость				
Чувствительные	287 (42,9)	215 (58,3)	72 (24,0)	χ^2 <i>p</i> < 0,01
Монорезистентные	41 (6,1)	15 (4,1)	26 (8,7)	
Полирезистентные	56 (8,4)	32 (8,7)	24 (8,0)	
МЛУ, без пре-ШЛУ и ШЛУ	167 (25,0)	99 (26,8)	68 (22,7)	
Пре-ШЛУ	108 (16,4)	8 (2,1)	100 (33,3)	
ШЛУ**	10 (1,5)	-	10 (3,3)	

Примечания. *прочие – клинические формы, включающие милиарный, очаговый, цирротический, кавернозный, генерализованный ТБ, казеозную пневмонию, ТБ бронхов, ТБ плеврит и туберкулемы; ШЛУ определена только для второй выборки.

во втором периоде выявлено как среди впервые выявленных (с 1,0 % (3/311) до 16,9 % (31/183); $p < 0,001$), так и ранее леченых случаев ТБ (с 8,6 % (5/58) до 59,0 % (69/117); $p < 0,001$).

Анализ распределения лекарственной устойчивости с учетом различий в клинической структуре двух периодов показал также значимое уменьшение лекарственно чувствительных случаев во втором периоде только среди впервые выявленных больных ТБ: для инфильтративных форм (32,9 % против 66,0 %; $p < 0,001$); для диссеминированных форм (41,0 % против 61,9 %; $p = 0,0369$). Среди ранее леченных, несмотря на выявленное превышение случаев фиброзно-кавернозного ТБ во втором периоде, значимых различий в частоте пре-ШЛУ среди них не обнаружено (48,6 %

(34/42) против 60 % (3/5); $p = 0,61$). Во всех возрастных группах больных отмечено значимое увеличение доли лекарственной устойчивости в 2022–2024 гг. относительно 2009–2014 гг. ($p = 0,01$ для группы 61 и старше, и для остальных $p < 0,001$). На этом фоне уровень МЛУ (без пре-ШЛУ и ШЛУ) оставался стабильным среди впервые выявленных случаев (22,2 % против 24,6 % соответственно по периодам; $p = 0,54$) и уменьшился во втором периоде среди ранее леченных (51,7 % против 19,7 %; $p < 0,001$) за счет расширения спектра ЛУ в сторону пре-ШЛУ.

Генотипическая характеристика сравниваемых выборок *M. tuberculosis*

Генотип Beijing выявлен у 43,4 % (160/369) штаммов первой выборки и 67,3 % (202/300) – второй коллекции

M. tuberculosis ($p < 0,001$). Значительное превышение штаммов Beijing во втором периоде обнаружено как в группе ранее леченных (65,0 %; 76/117), так и среди впервые выявленных больных ТБ (68,9 %; 126/183) по сравнению с выборкой 2009–2014 гг. (соответственно 39,7 % (23/58) и 44,1 % (137/311) ($p = 0,001$). Наиболее многочисленными генетическими группами были Beijing Central Asian Russian, генотип S и Beijing B0/W148 (Рис. 1А) с разной выраженностью в двух выборках. Отличия структуры генотипической структуры штаммов в двух периодах не были связаны с полом больных ТБ ($\chi^2 = 1,58$ df = 5, $p = 0,84$), но обнаружили отличия в возрастных (Рис. 1В) и клинических характеристиках (Рис. 1С и D).

Для Beijing B0/W148 показано: i) значимое увеличение во втором периоде среди впервые выявленных пациентов (27,3 % (50/183) против 13,5% (42/311); $p < 0,001$); ii) незначительное варьирование показателей в общем распределении генотипов среди ранее леченных пациентов (44,4% (52/117) против 22,4 % (13/58); $p = 0,12$) и в структуре клинических форм

(впервые выявленных ($p = 0,829$) и ранее леченых случаев ($p = 0,19$)).

Для Beijing Central Asian Russian обнаружено: i) значимое увеличение во втором периоде у больных старше 25 лет среди всех случаев (30,3 % (86/284) против 14,3 % (37/259); $p < 0,001$), среди впервые выявленных пациентов (39,9 % (73/183) против 23,2 % (72/311); $p < 0,001$) за счет усиления его доминирования среди инфильтративных (44,4 % против 26,6 %; $p = 0,003$) и диссеминированных форм ТБ (36,1 % против 11,9 % $p = 0,012$); ii) незначительное варьирование показателей в группе больных до 25 лет (7/16 против 43/110 $p = 0,93$); ii), а также среди ранее леченых пациентов в общем (44,4 % (20/117) против 22,4 % (8/58); $p = 0,73$) и в их структуре клинических форм ($\chi^2 = 1,49$; df = 5, $p = 0,829$). В выборке 2022–2024 гг. среди Beijing Central Asian Russian выявлено 7 штаммов Central Asian Outbreak, характеризующихся высоким эпидемическим потенциалом распространения МЛУ ТБ в странах Центральной Азии [8]. Они были выделены от двух больных со впервые выявленным ТБ и пяти ранее леченых пациентов.

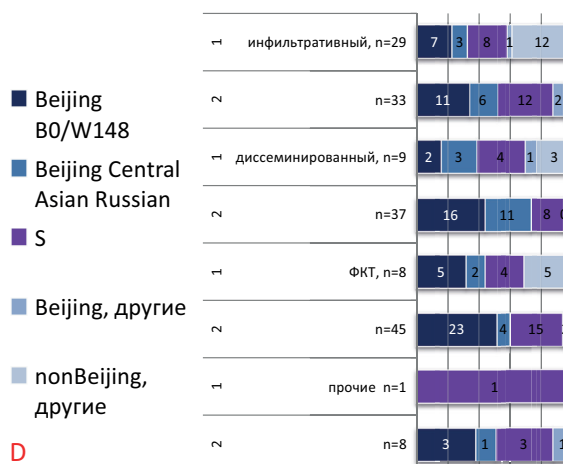
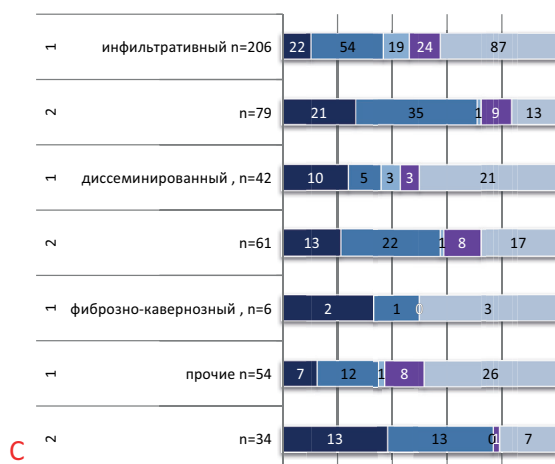
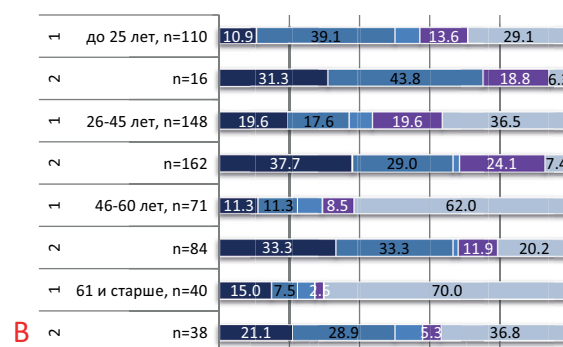
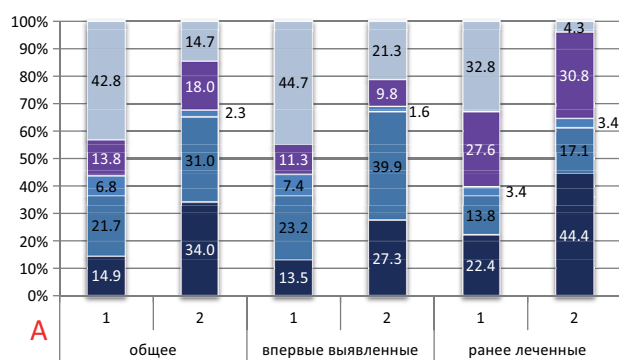


РИС. 1. Генотипы штаммов *M. tuberculosis* от больных ТБ в Саха (Якутия) в 2009–2014 (1) и 2022–2024 (2): А – среди впервые выявленных и ранее леченых (%); В – в разных возрастных группах (%), С – с разными клиническими формами среди впервые выявленных (абс.), D – с разными клиническими формами среди ранее леченых (абс.)

FIG. 1. Genotypes of *M. tuberculosis* from TB patients in Sakha (Yakutia) in the 2009–2014 (1) and 2022–2024 (2): A – new and previously treated cases (%); B – age groups (%), C – clinical forms among new cases (abs.), D – clinical forms among previously treated (abs.)

Для генотипа S выявлено значимое превышение доли среди ранее леченных по сравнению с впервые выявленными случаями без значительных отличий по периодам: среди впервые выявленных (11,3 % (35/311) против 9,8 % (18/183); $p = 0,23$) и ранее леченных пациентов (27,6 % (16/58) против 30,8 % (36/117); $p = 0,66$); среди впервые выявленных в долях инфильтративного (11,7 % против 8,9 %; $p = 0,95$) и диссеминированного ТБ (7,1 % против 13,1 %; $p = 0,54$); аналогично среди ранее леченых ($p = 0,64$ и $p = 0,32$ по соответствующим формам).

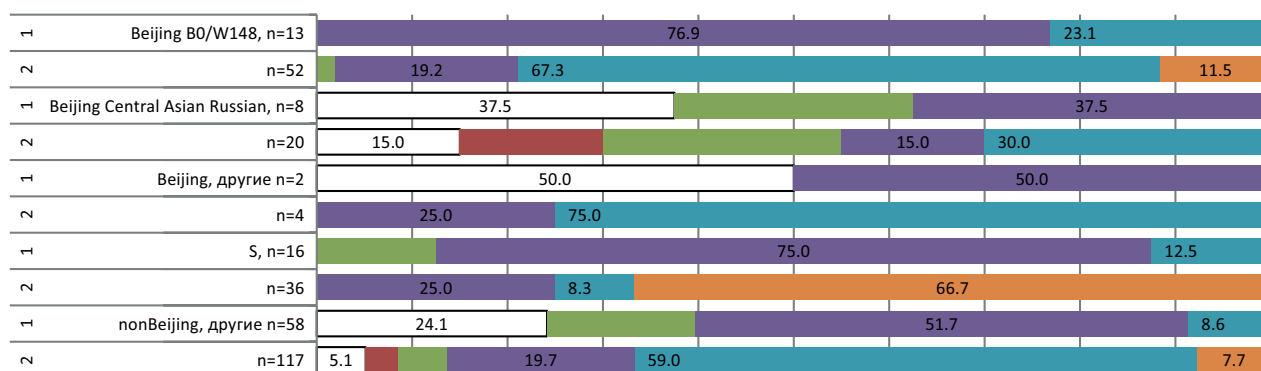
В целом минорные представители non-Beijing значимо чаще обнаруживались в первой выборке (для всех пар сравнения $p < 0,001$ с поправкой Бонферрони). В первой выборке эта часть включала 158 штаммов – T ($n = 49$), LAM ($n = 32$), Ural ($n = 25$), Haarlem ($n = 32$); Uganda ($n = 9$), X ($n = 6$) и Unknown ($n = 5$). Во второй выборке они представлены 44 штаммами – T ($n = 17$), LAM ($n = 8$), Ural ($n = 5$), Haarlem ($n = 7$), Unknown ($n = 6$).

Лекарственная устойчивость и генотипы

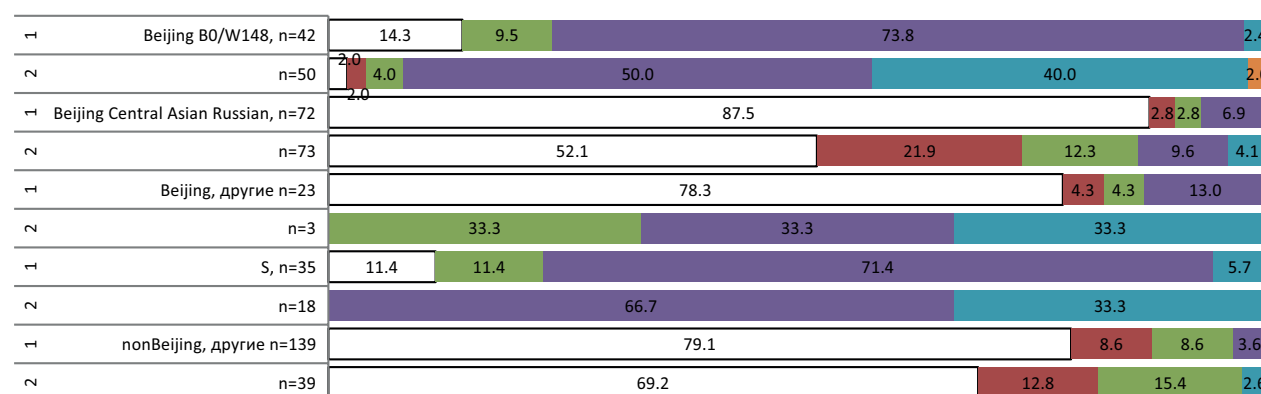
Распределение профилей лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам представлено на Рисунке 2 (А, В). Штаммы генотипа Beijing

несли лекарственную устойчивость к рифампицину и изониазиду во втором периоде в два раза чаще – 60,4 % (122/202), чем в первом периоде (35,6 % (57/160); $p < 0,001$) за счет превышения ее доли среди впервые выявленных больных ТБ (29,2 % (40/137) – в первом и 46,3 % (58/126) – во втором; $p = 0,03$). Все штаммы генотипа S второго периода имели устойчивость к рифампицину и изониазиду, что сравнимо больше, чем в первом периоде (72,5 %) ($p < 0,001$). Минорные non-Beijing не отличались по периодам (5,7 % против 4,5 %; $p = 0,77$). Для ранее леченых случаев частота устойчивости к рифампицину и изониазиду по всем генетическим группам не отличалась по периодам: в общем для Beijing – 73,9 % против 81,0 % ($p = 0,27$), для штаммов S генотипа – 87,5 % против 75,0 %; ($p = 0,51$), для других non-Beijing – 21,1 % против 20,0 % ($p = 0,96$).

Учитывая, что штаммы с профилями пре-ШЛУ имели разные частоты в двух выборках, мы проанализировали отдельно их генотипические распределения. Пре-ШЛУ штаммы выявлены во всех генотипических группах второй выборки. Были обнаружены значимые превышения доли пре-ШЛУ для B0/W148 как для впервые



А



В

□ чувствительные ■ монорезистентные ■ полирезистентные ■ МЛУ ■ преШЛУ ■ ШЛУ

РИС. 2.

Лекарственная устойчивость штаммов основных генетических групп *M. tuberculosis* в выборках 2009–2014 (1) и 2022–2024 (2) годов: А – среди впервые выявленных больных, В – среди ранее леченных больных (%)

FIG. 2.

Drug resistance of *M. tuberculosis* in 2009–2014 (1) and 2022–2024 (2): А – among new cases; В – among previously treated cases (%)

выявленных (во второй выборке по сравнению с первой – 53,9 % (20/50) против 7,3 % (1/42); $p < 0,0001$), так и ранее леченных (соответственно 67,3 % (35/52) против 23,1 % (3/13); $p < 0,001$). Для Beijing Central Asian Russian в первый период пре-ШЛУ отсутствовала, во второй период она составила 30,0 % среди ранее леченых случаев (6/20), что было выше, чем среди впервые выявленных – 4,1 % (3/73; $p = 0,002$). Из семи штаммов Beijing Central Asian Outbreak 85,7 % (6/7) имели МЛУ, три из которых были с пре-ШЛУ (42,9 %). Для генотипа S: во втором периоде увеличена доля штаммов пре-ШЛУ от впервые выявленных больных (соответственно 33,3 % (6/18) против 5,7 % (2/35); $p = 0,002$). Среди ранее леченых случаев разницы пре-ШЛУ не было (8,3 % (3/36) – во второй выборке против 12,5 % (2/16) – в первой; $p = 0,63$), но ШЛУ выявлена в 66,7 % (24/36; $p < 0,001$). Для минорных представителей non-Beijing появление ШЛУ штаммов пока имеет случайный характер (4,5 % – 2/44; $p = 0,06$), хотя один (генотип Ural) из них получен от впервые выявленного больного с диссеминированной формой ТБ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдаемое в когортах *M. tuberculosis* смещение структуры МЛУ в сторону пре-ШЛУ и появление ШЛУ согласуется с основными трендами ТБ на исследованной территории. В РС(Я) только с 2020 года заболеваемость МЛУ-ТБ стабилизировалась на среднем по ДФО уровне и в 2022 году составила (6,6/100 000 населения) [9], однако в сравнении с прошлым десятилетием возросла доля случаев МЛУ среди впервые выявленных больных-бактериовыделителей с 13,1 % в 2010 г. до 29,8 % в 2024 г. [9-11]. В настоящем исследовании когорты 2009–2014 гг. имела 28,9 % штаммов со всеми профилями МЛУ, а выборка 2022–2024 гг. – 59,3 % со значимым утяжелением лекарственной устойчивости во всех возрастных группах больных ТБ. На фоне стабильного уровня первичной МЛУ ((пре-ШЛУ и ШЛУ) – 22,2 % и 24,6 % по периодам) выявлено превышение числа штаммов с пре-ШЛУ (с 1,0 % до 16,9 %) и появление ШЛУ штаммов в 3,3 % в выборке 2022–2024 гг. Штаммы с пре-ШЛУ от ранее леченых больных ТБ стали обнаруживаться в более чем половине случаев (59,0 %) по сравнению с 8,6 % когорты 2009–2014 гг. ($p < 0,001$). Высокие уровни МЛУ в клинических изолятах из крупных региональных фтизиатрических центров постоянно обнаруживаются в российских мониторинговых и целевых молекулярно-эпидемиологических исследованиях настоящего десятилетия [7, 12-15].

Несмотря на сокращение заболеваемости населения ТБ с бактериовыделением в РС(Я) с 42,1 в 2010 г. до 17,9 случаев на 100 тысяч населения в 2024 г., сохраняется процент бациллярных форм туберкулеза среди впервые выявленных случаев ($50,4 \pm 1,2$ % в 2009–2014 гг. и $59,9 \pm 1,2$ % в 2022–2024 гг.; $p = 0,53$). Число больных с ФКТ снизилось почти в 2,5 раза (с 99 до 40 случаев, находившихся на учете в 2010 и 2024 гг. соответственно), но их доля колеблется от 0,6 % до 2,0 % от всех клинических форм ТБ легких.

Интенсивные показатели рецидивов уменьшились с 9,8 в 2010 до 6,8 на 100 тысяч в 2024 году [9, 11]. То есть существующие неблагоприятные тренды роста МЛУ-ТБ [10] обеспечивают сохранение условий распространения МЛУ штаммов бактериовыделителями, в том числе с деструктивными формами заболевания, и недостаточную эффективность лечения этих сложных форм ТБ. С другой стороны, прогнозирование снижения темпов спада заболеваемости после вмешательства COVID-19 эпидемии [16, 17] на фоне утяжеления МЛУ сделало неясным процесс сокращения резервуара инфекции ТБ.

К сложившейся ситуации по ТБ в РС(Я) добавляются изменения структуры циркулирующей популяции *M. tuberculosis*, нашедшие отражение в настоящем исследовании. Увеличение в выборке 2022–2024 гг. уровня обнаружения штаммов Beijing (67,3 %) свидетельствует о достижении в РС(Я) средних показателей европейских [12, 13] и азиатских [7, 13-15, 18] регионов России. Изменения доли Beijing штаммов отмечены в группе впервые выявленных (68,9 % против 44,1 %) и ранее леченых (65,0 % против 39,7 %) больных ТБ. При этом в когортах больных до 25 лет генотипическая структура остается стабильной. В остальных возрастных группах проявилось значимое увеличение количества двух субтипов Beijing – Central Asian Russian и B0/W148 преимущественно за счет новых случаев (с 23,2 % до 39,9 % – для Beijing Central Asian Russian и с 13,5 % до 27,3 % – для Beijing B0/W148). Для Beijing Central Asian Russian это может быть связано с необычно большой группой диссеминированных форм ТБ в выборке 2022–2024 гг., что сыграло роль смещающего фактора, и является ограничением для выяснения причин, приведших к обнаружению различий. И вместе с тем, неблагоприятным фактором является появление в выборке 2022–2024 гг. семи случаев Beijing Central Asian Outbreak которые в 85,7 % имели МЛУ, три из которых были с пре-ШЛУ (42,9 %).

Согласно анализу распределений Beijing B0/W148, увеличение его доли среди новых случаев ТБ в когорте 2022–2024 гг. не было связано с колебаниями структуры клинических форм. Таким образом, в настоящее время мы можем утверждать, что распространение Beijing B0/W148, ранее обнаруженное в основном среди «молодых» больных ТБ в РС(Я) [3], в настоящий момент происходит путем эффективной передачи во всех возрастных группах.

В пользу формирования условий для локальных очагов Beijing B0/W148 в течение последних 15 лет в РС(Я) и временного отставания его «заноса» в малонаселенную и отдаленную от других регионов территорию укладывается предположение, что распространение B0/W148 происходило в две эпидемические волны – в конце 1980-х и в конце 1990-х годов [19, 20]. Активизация миграционных потоков в РС(Я) в 1990-е годы, совпадая с одной из волн экспансии, могла обеспечить дополнительные условия появления очагов ТБ, вызванных B0/W148, и последующего их закрепления на этой новой для него территории.

Наблюдаемая экспансия Beijing B0/W148 в РС(Я) сопровождается активным расширением спектра МЛУ

до пре-ШЛУ среди впервые выявленных больных (с 7,3 % до 53,9 %) и ранее леченных (с 23,1 % до 67,3 %) случаев, а также появлением ШЛУ у 6,5 % штаммов этого субтипа Beijing. Подобные количественные изменения профилей МЛУ Beijing B0/W148 являются общей характерной особенностью для многих современных российских коллекций [13–15, 18, 21].

Региональной особенностью РС(Я) является частая встречаемость пре-ШЛУ и ШЛУ у штаммов генотипа S, что еще больше утяжеляет структуру МЛУ локальной популяции *M. tuberculosis*. Эндемичные штаммы генотипа S [4], обнаруживавшиеся в 9,8–11,3 % новых случаев, получили почти трехкратное накопление среди ранее леченных больных 27,6–30,8 % (Рис. 2). Многократное увеличение доли штаммов пре-ШЛУ среди впервые выявленных больных ТБ, вызванным генотипом S (с 5,7 до 33,3 %) говорит о возросшем эпидемическом потенциале. На фоне роста доли пре-ШЛУ и появлении ШЛУ среди доминирующих представителей локальной популяции *M. tuberculosis* РС(Я), минорные генотипы non-Beijing демонстрируют стабильные уровни МЛУ (4,5–5,7 % для впервые выявленных и 20,0–21,1 % – для ранее леченных), что характерно для штаммов Евро-Американской линии в российских коллекциях [12, 13, 18, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В популяции *M. tuberculosis* РС(Я) выявлено увеличение распространенности генотипа Beijing, в частности субтипа Beijing B0/W148. Субтип Beijing B0/W148 за 15-летний период, встречавшийся реже, чем в других российских регионах, получил распространение во всех группах населения. Напротив, эндемичный в РС(Я) генотип S сохранил уровни распространённости, но в отличие от других генотипов евро-американской линии, приобрел еще более тяжелые формы МЛУ. Таким образом, Beijing B0/W148 и генотип S и оказывают наибольшее влияние на эпидемическое распространение МЛУ/ШЛУ в РС(Я), что представляет собой серьезный вызов для здравоохранения Якутии и требует дальнейшего изучения.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания № 121022500179-0.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Заболеваемость с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза органов дыхания на 100 тыс. населения. [Incidence of newly diagnosed respiratory tuberculosis per 100,000 population.]. URL: <https://fedstat.ru/indicator/41711>. [date of access: Jan 28, 2025].

2. Васильева И.А. Вопросы повышения качества противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации. 2023. [Vasilyeva IA. Issues of improving the quality of anti-tuberculosis measures in the Russian Federation. 2023]. URL: https://orennotd.orb.ru/upload/uf/6bc/r5d-dprn0bgm612smhmqzvkvxerk99qp2e/Vasileva-28.09.2023-VKS-Minzdrav-_5_5_-.pdf. [date of access: Jan 28, 2025].

3. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Винокурова М.К., Алексеева Г.И., Кравченко А.Ф., Савилов Е.Д. Моделирование эпидемического распространения генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия). Туберкулез и болезни легких. 2017; 95(7): 40–47. [Zhdanova SN, Ogarkov OB, Vinokurova MK, Alekseeva GI, Kravchenko AF, Savilov ED. Simulation of epidemic transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in the Sakha Republic (Yukutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(7): 40–47. (In Russ.)). doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-40-47

4. Синьков В.В., Алексеева Г.И., Жданова С.Н., Винокурова М.К., Прокопьев Е.С., Огарков О.Б. Место эндемичного для Республики Саха (Якутия) генотипа S возбудителя туберкулеза в глобальной филогении по результатам полногеномного секвенирования. Туберкулез и болезни легких. 2023; 101(5): 14–19. [Sinkov VV, Alekseeva GI, Zhdanova SN, Vinokurova MK, Prokopiev ES, Ogarkov OB. The Place of S Genotype of *Mycobacterium Tuberculosis* Which is Endemic to the Republic of Sakha (Yakutia), in the Global Phylogeny according to Results of Whole-Genome Sequencing. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023; 101(5): 14–19. (In Russ.)). doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-5-14-19

5. Евдокимова Н.Е., Винокурова М.К., Жданова С.Н., Огарков О.Б., Кравченко А.Ф., Савилов Е.Д. Результаты лечения новых случаев туберкулеза легких в зависимости от основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия). Туберкулез и болезни легких. 2021; 99(1): 41–47. [Evdokimova NE, Vinokurova MK, Zhdanova SN, Ogarkov OB, Kravchenko AF, Savilov ED. Treatment outcomes in new pulmonary tuberculosis cases depending on the main genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in the Republic of Sakha (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(1): 41–47. (In Russ.)). doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-41-47

6. Винокурова Д.М., Томаска А.Г. Внутренняя и внешняя миграция в Республике Саха (Якутия): отношение студенческой молодежи. Власть и управление на Востоке России. 2021; 1(94): 177–187. [Vinokurova DM, Tomaska AG. Internal and external migration in the Republic of Sakha (Yakutia): the attitude of student youth. *Power and Administration in the East of Russia*. 2021; 1(94): 177–187. (In Russ.)). doi: 10.22394/1818-4049-2021-94-1-177-187

7. Жданова С.Н., Вязовая А.А., Лебедева И.Б., Синьков В.В., Кондратов И.Г., Шварц Я.Ш., и др. Циркуляция штаммов *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Central Asian Outbreak в Кемеровской области — Кузбассе в 2018–2022 годах. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2024; 101(5): 628–640. [Zhdanova SN, Vyazovaya AA, Lebedeva IB, Sinkov VV, Kondratov IG, Schwartz YS, et al. Circulation of *Mycobacterium tuberculo-*

sis strains of the Beijing Central Asian Outbreak genotype in the Kemerovo region — Kuzbass in 2018–2022. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024; 101(5): 628–640. (In Russ.). doi: 10.36233/0372-9311-571

8. Merker M, Barbier M, Cox H, Rasigade JP, Feuerriegel S, Kohl TA, et al. Compensatory evolution drives multidrug-resistant tuberculosis in Central Asia. *Elife*. 2018; 7: e38200. doi: 10.7554/eLife.38200

9. Павленок И.В., Турсунова Н.В., Лацких И.В., Нарышкина С.Л., Смолина Е.А. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск: 2023; 111. [Pavlenok IV, Tursunova NV, Latskikh IV, Naryshkina SL, Smolina EA. Main indicators of anti-tuberculosis activity in the Siberian and Far Eastern Federal District (statistical materials). – Novosibirsk. 2023; 111. (In Russ.).]

10. Стерликов С.А., Васильева И.А., Михайлова Ю.В., Кудрина В.Г., Тестов В.В. Новое определение и эпидемиология туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в 2020 году. Туберкулез и болезни легких. 2023; 101(2): 14–19. [Sterlikov SA, Vasilyeva IA, Mikhaylova YuV, Kudrina VG, Testov VV. The New Definition and Epidemiology of Extensive Drug Resistant Tuberculosis in 2020. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023; 101(2): 14–19. (In Russ.).] doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-14-19

11. Габбасова Л.А., Касаева Т.Ч., Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Обухова О.В., Одинцов В.Е. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2009–2014 гг. Методика расчёта показателей и статистические материалы по результатам пятилетнего наблюдения. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2015; 68.

12. Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Киселева Е.А., Черноусова Л.Н., Эргешов А.Э. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика культур *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в Европейской части Российской Федерации в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг. Туберкулез и болезни легких. 2023; 101(3): 27–36. [Andreevskaya SN, Larionova EE, Kiseleva EA, Chernousova LN, Ergeshov AE. Comparative Molecular Genetic Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* Cultures isolated in the European Part of the Russian Federation in 1998–2003 and 2016–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023; 101(3): 27–36. (In Russ.).] doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-27-36

13. Vyazovaya A, Gerasimova A, Mudarisova R, et al. Genetic Diversity and Primary Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype Strains in Northwestern Russia. *Microorganisms*. 2023; 11(2): 255. doi: 10.3390/microorganisms11020255

14. Umpeleva T, Chetverikova E, Belyaev D, et al. Identification of genetic determinants of bedaquiline resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Ural region, Russia. *Microbiol Spectr*. 2024; 12: e03749–23. doi: 10.1128/spectrum.03749-23

15. Vyazovaya A, Felker I, Schwartz Y, Mokrousov I. Population structure of *Mycobacterium tuberculosis* from referral clinics in Western Siberia, Russia: Before and during the Covid-19 pandemic. *Infect Genet Evol*. 2022; 103: 105343. doi: 10.1016/j.meegid.2022.105343

16. Варламов Р.К., Прокопьев Е.С., Лугинова Е.Ф. Влияние ограничительных мероприятий по COVID-19 на выявляемость туберкулеза у детей и подростков. Туберкулез и болезни легких. 2024; 102(3): 71–75. [Varlamov RK, Prokopiev ES, Luginova EF. Impact of the COVID-19 Restrictive Measures on Tuberculosis Detection among Children and Adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024; 102(3): 71–75. (In Russ.).] doi: 10.58838/2075-1230-2024-102-3-71-75

17. Trajman A, Felker I, Alves LC, Coutinho I, Osman M, Meehan SA, et al. The COVID-19 and TB syndemic: the way forward. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022; 26(8): 710–719. doi: 10.5588/ijtld.22.0006

18. Жданова С.Н., Кондратов И.Г., Огарков О.Б. Выявление *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Central Asian Outbreak в Иркутской области. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 237–247. [Zhdanova SN, Kondratov IG, Ogarkov OV. Beijing Central Asian Outbreak strain cluster of *Mycobacterium tuberculosis* detected in Irkutsk region, Russia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 237–247. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.26

19. Merker M, Rasigade JP, Barbier M, et al. Transcontinental spread and evolution of *Mycobacterium tuberculosis* W148 European/Russian clade toward extensively drug resistant tuberculosis. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 5105. doi: 10.1038/s41467-022-32455-1

20. Синьков В.В., Огарков О.Б. Популяционная структура субтипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis*: филогенетический анализ и особенности генотипической лекарственной устойчивости. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 248–259. [Sinkov VV, Ogarkov OV. Population structure of the B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* subtype: Phylogenetic analysis and characteristics of genotypic drug resistance. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 248–259. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.27

21. Mokrousov I, Badleeva M, Mudarisova R, Kozhevnikov V, Markhaev A, Guntupova A, et al. Increasing circulation of multi-drug resistant tuberculosis strains in Buryatia, high-burden and ethnically diverse region in the Russian Far East. *Tuberculosis (Edinb)*. 2024; 149: 102555. doi: 10.1016/j.tube.2024.102555

Сведения об авторах

Жданова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Винокурова Мария Константиновна – доктор медицинских наук, заместитель директора по организационной и научной работе ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева», 677015, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Петра Алексеева, дом 93, e-mail: mkvin61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7673-3815>

Кондратов Илья Геннадьевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Евдокимова Надежда Евстафьевна – научный сотрудник ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; e-mail: nadya_evdok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0187-280X>

Синьков Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vsinkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Алексеева Галина Ивановна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; e-mail: agi_nik@mail.ru

Кулинич София Владимировна – лаборант-исследователь Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: kulinich.sophie@gmail.com

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, директор Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: obogarkov@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Зорина Светлана Павловна – кандидат медицинских наук, заведующая организационно-аналитическим отделом ГБУ «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; e-mail: zorinasp@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9300-9754>

Кондратьева Ольга Дмитриевна – врач-статистик организационно-аналитического отдела ГБУ «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; e-mail: kondratevaod@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1250-0382>

Прокопьев Егор Спиридонович – директор, ГБУ «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева», e-mail: prokopeves@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>

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>

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

Information about the authors

Svetlana N. Zhdanova – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Epidemic and Social Infections, Institute Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Mariya K. Vinokurova – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Organization and Science of the E.N. Andreev Research-Practice Center Phthisiatry; e-mail:mkvin61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7673-3815>

Ilya G. Kondratov – Cand. Sc. (Bio.), Research Officer at the Laboratory of Epidemic and Social Infections, Institute Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Nadezhda E. Evdokimova – research associate of the E.N. Andreev Research-Practice Center Phthisiatry; e-mail: nadya_evdok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0187-280X>

Viacheslav V. Sinkov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vsinkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Galina I. Alekseeva - Dr. Sc. (Med.), Senior Researcher of the E.N. Andreev Research-Practice Center Phthisiatry; e-mail: agi_nik@mail.ru

Sofia V. Kulinich – laboratory assistant researcher at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: kulinich.sophie@gmail.com

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Director of the Institute Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Svetlana P. Zorina – Cand. Sc. (Med.), Head of Organization and Analytics Department, E.N. Andreev Research-Practice Center Phthisiatry, e-mail: zorinasp@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9300-9754>

Olga D. Kondratyeva – medical statistician of Organization & Analytics Department, E.N. Andreev Research-Practice Center Phthisiatry; e-mail: kondratevaod@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1250-0382>

Egor S. Prokop'ev – Director, E.N. Andreev Research-Practice Center Phthisiatry; e-mail: prokopeves@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>

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

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the RAS, Academic Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

К ЮБИЛЕЮ ЧЛЕНА-КОРРЕСПОНДЕНТА РАН ЕВГЕНИЯ ГЕОРГИЕВИЧА ГРИГОРЬЕВА

ON THE ANNIVERSARY OF THE CORRESPONDING MEMBER OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES EVGENY GRIGORIEV



Поздравляем с 75-летним Юбилеем научного руководителя Иркутского научного центра хирургии и травматологии, заведующего кафедрой госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН Евгения Георгиевича Григорьева!

Евгений Георгиевич родился 5 апреля 1950 года в посёлке Заярск Братского района Иркутской области. Желание стать врачом (и не просто врачом, а именно хирургом) возникло после прочтения замечательной трилогии Ю. Германа «Дорогой мой человек». Поэтому в 1967 году, после окончания школы, он поступил в Иркутский государственный медицинский институт (ИГМИ). Со второго курса студент Григорьев начал дежурить в факультетской клинике, в городской и областной клинической больницах, а также в больницах Усолья-Сибирского и Шелехова.

Интерес к науке у Е.Г. Григорьева начал проявляться ещё в период обучения в ИГМИ. Так, будучи студентом второго курса, он стал заниматься в научном кружке кафедры факультетской хирургии, а позднее стал его председателем. Под руководством профессора А.В. Серкиной выполнял научные исследования, результаты которых были доложены на двух студенческих республиканских конференциях.

В 1976 году Евгений Георгиевич Григорьев был приглашён на должность ассистента кафедры госпитальной хирургии ИГМИ, где занимался научными разработками в области актуальных проблем хирургии.

Е.Г. Григорьев одним из первых в России стал разрабатывать и внедрять в практику новые технологии эндоваскулярной хирургии, был одним из инициаторов создания областного центра внутрисердечных и рентгеноконтрастных методов исследования. Методы эндоваскулярной хирургии, разработанные Е.Г. Григорьевым и его учениками на базе Иркутской областной клинической больницы (ИОКБ) и Республиканской клинической больницы г. Улан-Удэ, дали возможность существенно улучшить результаты лечения острого инфаркта миокарда, значительно снизить летальность при лёгочном и желудочном кровотечениях, воспалительных заболеваниях живота. За разработку методов эндоваскулярной хирургии в 1979 году Е.Г. Григорьеву присвоено звание Лауреата премии Иркутского обкома ВЛКСМ имени академика М.К. Янгеля в области науки.

Результатом исследований в области эндоваскулярной хирургии стала защита в 1983 году кандидатской диссертации «Эндоваскулярная терапия и хирургия заболеваний лёгких», в 1990 году – докторской диссертации «Диагностика и лечение лёгочного кровотечения».

Е.Г. Григорьев является одним из ведущих специалистов в области гнойной хирургии. Результатом его исследований стало открытие в 1987 году одного из первых в России центра хирургической инфекции на базе ИОКБ

и создание научной школы. На базе данного центра проходят подготовку практические врачи, специализирующиеся в области гнойной хирургии. Это единственный в Иркутской области центр хирургической инфекции, в котором может быть оказана хирургическая помощь пациентам с такими тяжёлыми заболеваниями, как кишечные свищи, панкреонекроз, перитонит, бактериальная деструкция лёгких, гангрена. Е.Г. Григорьевым выдвинут ряд принципиально новых положений по патогенезу, диагностике и лечению данных заболеваний. Их внедрение в практическое здравоохранение позволило существенно улучшить результаты лечения, снизить летальность у тяжёлой категории больных.

Ежегодно в центре хирургической инфекции, работающем под непосредственным руководством профессора Е.Г. Григорьева, находятся на оперативном лечении до 800 больных, в том числе из самых отдалённых регионов Иркутской области и других субъектов Российской Федерации. Данной актуальной проблеме хирургии посвящены такие монографии Е.Г. Григорьева в соавторстве с профессором А.С. Коганом, как «Хирургия послеоперационного перитонита» (1996), «Хирургия тяжёлых гнойных процессов» (2000), «Госпитальная инфекция в многопрофильной хирургической клинике» (2003). Научные достижения Е.Г. Григорьева и его коллег в области гнойной хирургии были в 2003 году отмечены Премией Правительства в области науки и техники. В 2012 году Евгений Георгиевич стал лауреатом Областного конкурса в сфере науки и техники.

Общепризнанным является вклад Е.Г. Григорьева и его коллег в разработку методов лечения осложнённого рака толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, дивертикулярной болезни толстой кишки. По инициативе Е.Г. Григорьева в 1989 году в Иркутске на базе ИОКБ создан специализированный региональный центр хирургической колопроктологии.

С 1993 года Е.Г. Григорьев возглавил Институт хирургии ВСНЦ СО РАМН, который в 1998 году, в результате объединения с Научно-исследовательским институтом травматологии и ортопедии, был преобразован в Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН (в настоящее время – Иркутский научный центр хирургии и травматологии (ИНЦХТ)). Евгений Георгиевич возглавлял ИНЦХТ в течение 27 лет и с 2015 года он является его научным руководителем.

По инициативе и при непосредственном руководстве Е.Г. Григорьева на базе ИНЦХТ создан научно-учебно-лечебный комплекс, в состав которого также вошли хирургические отделения ИОКБ и кафедра госпитальной хирургии ИГМУ. Данный комплекс является клинической базой для обучения и профессионального совершенствования студентов, аспирантов, врачей хирургических специальностей.

Результаты многолетних научных исследований Е.Г. Григорьева и его учеников отражены в многочисленных публикациях. Е.Г. Григорьев – автор и соавтор 49 монографий и учебников по хирургическим болезням, им опубликовано свыше 350 статей в рецензируемых журналах и научных сборниках.

Как основатель научной школы Евгений Георгиевич большое внимание уделяет подготовке кадров. Под его руководством защищено 14 докторских и 37 кандидатских диссертаций. Разработанные Е.Г. Григорьевым и его учениками новые методы диагностики и лечения закреплены в 50 авторских свидетельствах и патентах на изобретения Российской Федерации.

Закономерным итогом многолетней научной деятельности стало избрание Е.Г. Григорьева в 1999 году членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, с 27 июня 2014 года – членом-корреспондентом Российской академии наук. По инициативе и под руководством Е.Г. Григорьева ежегодно проводятся съезды хирургов Сибири и Дальнего Востока, выездные научно-практические конференции в районах Иркутской области.

Е.Г. Григорьев оказал большое влияние на развитие здравоохранения и медицинской науки Республики Бурятия, за что в 1996 году был удостоен почётного звания «Заслуженный деятель науки Республики Бурятия».

В 2007 году Евгению Георгиевичу присвоено почётное звание «Заслуженный врач Монголии». В 2008 году он стал Почётным членом Медицинской ассоциации Монголии.

Помимо научной работы, Е.Г. Григорьев преподаёт и заведует кафедрой госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета, а плодотворную научно-практическую и педагогическую деятельность Евгений Георгиевич успешно сочетает с общественной работой. Он является членом Президиума Сибирского отделения Российской академии наук; членом Координационного научного совета при Правительстве Иркутской области; экспертом Федерального реестра экспертов научно-технической сферы; председателем Экспертной группы хирургического профиля отделения Центральной аттестационной комиссии Минздрава РФ в Сибирском федеральном округе. Кроме того, Е.Г. Григорьев ведёт активную редакционно-издательскую деятельность, являясь членом редакционных коллегий научно-практических журналов «Acta Biomedica Scientifica» (Иркутск), «Вестник Ассоциации хирургов Иркутской области» (Иркутск), «Байкальский медицинский журнал» (Иркутск), «Бюллетень Сибирской медицины» (Томск), «Инфекции в хирургии» (Москва), «Колопроктология» (Москва), «Политравма» (Ленинск-Кузнецкий), «Вестник хирургии им. И.И. Грекова» (Москва), Журнала им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» (Москва), Журнала имени Б.В. Петровского «Клиническая и экспериментальная хирургия» (Москва), «Дневник Казанской медицинской школы» (Казань).

Активная научная, педагогическая, лечебная и общественная деятельность Е.Г. Григорьева отмечена многочисленными наградами: медалью «За строительство Байкало-Амурской магистрали» (1984), Орденом Почёта (1996), почётным званием «Заслуженный деятель науки Республики Бурятия» (1996), Почётной грамотой Министерства

здравоохранения Российской Федерации (2001), Почётной грамотой Губернатора Иркутской области (2002), званием «Почётный гражданин Иркутской области» (2003), почётным званием «Заслуженный врач Монголии» (2007), Почётной грамотой Министерства здравоохранения Иркутской области (2018), Почётной грамотой мэра г. Иркутска (2018), почётными званиями «Заслуженный ветеран СО РАН» (2019) и «Заслуженный работник науки и высшей школы Иркутской области» (2021), юбилейной медалью «В память 350-летия Иркутска», Знаком общественного поощрения «80 лет Иркутской области» (2017), Юбилейной медалью СО РАН, Юбилейной медалью к 300-летию РАН (2024), Памятной медалью им. академика М.А. Лаврентьева (2024).

Евгений Георгиевич Григорьев заслуженно пользуется авторитетом среди сотрудников и пациентов, многочисленных коллег как профессионал высокого уровня, внимательный, чуткий и мудрый руководитель, врач и учитель.

***Коллективы Иркутского научного центра хирургии и травматологии,
Иркутского государственного медицинского университета и редколлегия журнала «Acta Biomedica Scientifica»
поздравляют Евгения Георгиевича Григорьева с Юбилеем, желают ему дальнейших успехов на научном поприще,
здоровья и творческого долголетия.***

СПИСОК ОПЕЧАТОК ERRATUM

ERRATUM: ПРОТОПОПОВ В.А., СЕКУНОВ А.В., МУГИЗОВ А.М., СВИДЕРСКИЙ И.В., БРЫНДИНА И.Г. ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ И МИОЗИНОВЫЙ ФЕНОТИП КАМБАЛОВИДНОЙ МЫШЦЫ КРЫС В УСЛОВИЯХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКИ. ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2025; 10(1): 123-135. DOI: 10.29413/ABS.2025-10.1.13

ERRATUM: PROTOPOPOV V.A., SEKUNOV A.V., MUGIZOV A.M., SVIDERSKY I.V., BRYNDINA I.G. THE EFFECT OF ACID SPHINGOMYELINASE INHIBITOR ON OXIDATIVE STRESS, ADVANCE GLYCATION END PRODUCTS AND MYOSIN PHENOTYPE OF RAT SOLEUS MUSCLE UNDER CONDITIONS OF FUNCTIONAL UNLOADING. ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2025; 10(1): 123-135. DOI: 10.29413/ABS.2025-10.1.13

Настоящим информируем читателей о том, что в статью «Влияние ингибитора кислой сфингомиелиназы на окислительный стресс, конечные продукты гликирования и миозиновый фенотип камбаловидной мышцы крыс в условиях функциональной разгрузки», опубликованную в Т. 10 № 1 (2025) журнала «Acta biomedica scientifica» (с. 123-135, doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.13), по просьбе авторов статьи внесены изменения в разделы «Сведения об авторах/Information about the authors» и «Аффилиации».

Аффилиации

Протопопов В.А., Секунов А.В., Мугизов А.М., Бурганова Д.Н., Свидерский И.В., Брындина И.Г. «Влияние ингибитора кислой сфингомиелиназы на окислительный стресс, конечные продукты гликирования и миозиновый фенотип камбаловидной мышцы крыс в условиях функциональной разгрузки».

Protopopov V.A., Sekunov A.V., Mugizov A.M., Burganova D.N., Svidersky I.V., Bryndina I.G.

"The effect of acid sphingomyelinase inhibitor on oxidative stress, advance glycation end products and myosin phenotype of rat soleus muscle under conditions of functional unloading".

Сведения об авторах

Протопопов Владимир Алексеевич – аспирант кафедры патологической физиологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: vladimirvst@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4058-8155>

Секунов Алексей Васильевич – ассистент кафедры патологической физиологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: alexeisekunov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1592-2927>

Мугизов Айдар Маратович – студент, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: aidar5246@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-9031-1781>

Бурганова Диляра Ниязовна – студент, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: dbuganova771@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-9629-8955>

Свидерский Илья Викторович – студент, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: g.cbugr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9175-2475>

Брындина Ирина Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: i_bryndina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4099-4508>

Information about the authors

Vladimir A. Protopopov – Postgraduate at the Department of Pathological Physiology and Immunology, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: vladimirvst@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4058-8155>

Alexey V. Sekunov – Teaching Assistant at the Department of Pathological Physiology and Immunology, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: alexeisekunov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1592-2927>

Aidar M. Mugizov – Student, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: aidar5246@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-9031-1781>

Burganova Dilyara Niyazovna – Student, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: dburganova771@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-9629-8955>

Ilya V. Svidersky – Student, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: g.cbugr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9175-2475>

Irina G. Bryndina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Immunology, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: i_bryndina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4099-4508>

Формат А4 (60х84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 24.04.2025.
Подписано в печать 07.05.2025, дата выхода в свет 20.05.2025.
Печ. л. 32,5. Усл. печ. л. 31,75. Уч. изд. л. 29.9,9. Зак.№1905. 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

