

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 10
№3
2025



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



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 10
№3
2025

Главный редактор

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

Зам. главного редактора

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

Ответственный секретарь

Жовкляя Н.А. (РФ, Иркутск)

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Айзман Р.И., д.б.н. (РФ, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); 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» Минздрава России» (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).

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

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

Подписной индекс 243447. Свободная цена.

ISSN 2541–9420 (Print)

ISSN 2587–9596 (Online)

Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica

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



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 10
Nº3
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

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 3 (2025)

**Колесников
Сергей Иванович**

Академик РАН

Уважаемые коллеги!

Жаркое лето и период отпусков не повод прерывать научные изыскания и освещение достигнутых результатов. Редакция журнала Acta biomedica scientifica как всегда рада представить Вашему вниманию очередной номер. Широкий диапазон тем добавляет разнообразие представленному материалу и дает повод для дальнейших идей исследований и анализа уже накопленных знаний.

В данном номере нашего журнала, как всегда, представлены статьи по нескольким разделам, имеющие как теоретическую, так и сугубо практическую значимость для диагностики, профилактики и лечения актуальных нозологий и синдромов.

Продолжаются исследования постковидного синдрома. Григоричева Е.А с соавт. из Челябинска и ХМАО-Югра у здоровых людей посредством эхокардиографии в первый месяц после COVID-19 выявили дилатацию камер сердца, повышение систолического давления в легочной артерии и клапанные регургитации, нарушение диастолической функции левого желудочка и наличие жидкости в полости перикарда со стабилизацией показателей к шестому месяцу. Бородиным П.Е. (г. Благовещенск) установлено более высокое содержание провоспалительных интерлейкинов у переболевших пациентов в сравнении с не болевшими COVID-19. Оба этих исследования в очередной раз подтверждают необходимость дальнейшего изучения, как самих особенностей инфекции, так и ее последствий.

Несколько работ номера посвящены **онкологии**. Фундаментальные исследования лекарственной устойчивости опухолевых клеток Лапкиной Е.З. и др. (г. Красноярск) показали, что в химиорезистентных опухолевых клетках меланомы V16 изменяется экспрессия генов, которые являются компонентами сигнальных путей, ассоциированных с воспалительным процессом. Крюковой В.В. и др. (г. Чита) при колоректальном раке выявлены изменения субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов, увеличение экспрессии на них ко-ингибирующих молекул CTLA-4, PD-1 и TIM-3, а также уменьшении доли наивных клеток и увеличение клеток эффекторной памяти в регионарных лимфатических узлах. Белоноговым А.В. и др. (г. Иркутск) доказано, что при базальноклеточном раке кожи добиться радикального удаления опухоли и минимизировать излишний отступ от опухоли помогает ультразвуковое исследование.

Две работы посвящены актуальной проблеме **сахарного диабета**. Яцковым И.А с соавт. (Республика Крым) выявлен дисбаланс эндотоксин-связывающих систем у пациентов с диабетом 1-го типа – увеличение липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), а также маркера системного воспаления – СРБ, тогда как уровень бактерицидного белка, повышающего проницаемость (BPI) снижался, что свидетельствует о низкоинтенсивном воспалении. В обзоре Кузнецовой Л.А. и др. (г. Санкт-Петербург) дается заключение о том, что глюкокиназа и функционально связанные с ней белки являются перспективными мишенями при разработке подходов для нормализации чувствительности панкреатических β -клеток к глюкозе, восстановления секреции инсулина и глюкозного гомеостаза при СД2 и других метаболических расстройствах.

Еще одна актуальная патология — **бронхиальная астма (БА)** исследовалась в обзоре Кытиковой О.Ю. с соавт. (г. Владивосток), где обобщены представления об ассоциации полиморфных вариантов генов *FADS*, *ELOVL*

и других генов, связанных с метаболизмом ПНЖК, с нарушением липидного обмена и их роли в развитии бронхиальной астмы, а в работе Кондратьевой Е.В. с соавт. (Владивосток–Иркутск) выявлены различия в клеточном сигналинге, увеличение экспрессии IL-4R, TLR4 при неконтролируемой БА. Интенсификация экспрессии рецепторов наблюдается при увеличении тяжести заболевания, ухудшении контроля и воздействии твёрдых взвешенных частиц. Это свидетельствует о том, что активация сигнальной системы клеток CD8⁺ может стать важным критерием оценки состояния больных астмой и биомаркером эколого-зависимых нарушений в урбанизированных районах.

Социально значимой нозологии – **туберкулезу** – посвящен обзор Каюковой С.И. и др. (г. Москва), заключающий, что состав микробиоты респираторного тракта у больных туберкулезом органов дыхания изучен недостаточно, что требует репрезентативных исследований по данной теме. А в экспериментальной работе Синявской А.М. и др. (г. Новосибирск) продолжен многолетний цикл работ и установлено положительное действие композиций изониазида с декстраном на течение БЦЖ-гранулематоза печени мышей.

В последнее время очень большое внимание уделяется **бактериальным биопленкам**, серьезно затрудняющим терапию и являющимся одной из причин развития лекарственной устойчивости. В работе Дубровиной В.И. с соавт. (г. Иркутск) показано увеличение экспрессии генов TLRs в клетках крови и селезенки белых мышей, инфицированных биопленочными культурами по сравнению с агаровыми культурами *F. tularensis*.

Последние несколько номеров мы опубликовали ряд интересных исследований по **психологии и психиатрии**. Данный номер тоже не стал исключением. В нем мы хотели бы познакомить читателей с двумя актуальными исследованиями Ивановой Л.А. с соавт. и Большаковой С.Е. и соавт. Они ведут свои исследования в крупных научных и медицинских учреждениях г. Иркутска. Первым коллективом представлено исследование факторов риска общественно опасных действий (ООД) у пациентов с параноидной шизофренией. Учет клинико-психопатологических, социально-демографических, личностных, коморбидных факторов риска формирования ООД, связанных с употреблением ПАВ, способствует предупреждению общественно опасного поведения у больных шизофренией. Вторым коллективом было установлено, что подростки с нерегулярным менструальным циклом и расстройствами сна имеют психоэмоциональные нарушения и требуют пристального внимания специалистов для коррекции отклонений.

В номере Вы также **найдете интересные статьи** по уникальной операции по замене фаланги цельнокерамическим имплантатом (Котельников Г.П. и др., г. Самара), по реабилитации больных с ишемическим инсультом (Долгих В.Т. и Иванов К.П., г. Москва), обзор по развитию неврологических расстройств у недоношенных детей (Зиганшин А.М. и др., г. Уфа), рецензию Рычковой Л.В. и Шаламова В.А. (г. Иркутск) на книгу по истории высшего медобразования в Иркутске, материалы по офтальмологии, гинекологии, а также другим отраслям медицины.

Нашлось место в журнале и для поздравлений!

Надеемся, что данный выпуск журнала станет для Вас не только источником новых знаний, но и хорошим компаньоном в минуты летнего отдыха!

Для цитирования: Колесников С.И. Предисловие главного редактора к № 3 (2025). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.1

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 3, 2025

Sergey I. Kolesnikov

Member of the RAS

Dear colleagues!

Hot summer and vacation periods are not a reason to interrupt scientific research and coverage of the achieved results. As always, the editorial board of Acta Biomedica Scientifica is pleased to present the next issue to your attention. A wide range of topics adds diversity to the presented material and gives rise to further research ideas and analysis of already accumulated knowledge.

This issue of our journal, as always, contains articles in several sections that have both theoretical and purely practical significance for the diagnosis, prevention and treatment of currently important diseases and syndromes.

Research on **post-Covid syndrome** continues. E.A. Grigoricheva and co-authors from Chelyabinsk and Khanty-Mansiisk autonomous district–Yugra, using echocardiography in previously healthy people in the first month after COVID-19 revealed dilatation of the heart chambers, increased systolic pressure in the pulmonary artery and valvular regurgitation, impaired diastolic function of the left ventricle and the presence of fluid in the pericardial cavity with stabilization of indicators by the sixth month. P.E. Borodin (Blagoveshchensk) found a higher content of proinflammatory interleukins in patients after COVID-19, compared to those who did not have COVID-19. Both of these studies once again confirm the need for further research, both on the characteristics of the infection itself and its consequences.

Several works of the issue are devoted to **oncology**. Fundamental studies of drug resistance of tumor cells presented by E.Z. Lapkina et al. (Krasnoyarsk) showed that in B16 chemoresistant melanoma tumor cells alter the expression of genes that are components of signaling pathways associated with the inflammatory process. V.V. Kryukova et al. in patients with colorectal tumors revealed changes in cytotoxic T-lymphocyte subpopulations, an increase in the expression of co-inhibitory molecules CTLA-4, PD-1, and TIM-3 on them, as well as a decrease in the proportion of naive cells and an increase in effector memory cells in regional lymph nodes. A.V. Belonogov and co-authors (Irkutsk) proved that in basal cell skin cancer, ultrasound examination helps to achieve radical removal of the tumor and minimizes excessive indentation from the tumor.

Two papers are devoted to the current **problem of diabetes mellitus**. I.A. Yatskov et al. (Republic of Crimea) revealed an imbalance of endotoxin-binding systems in patients with type 1 diabetes mellitus – an increase in lipopolysaccharide-binding protein (LBP), as well as a systemic inflammation marker – CRP, while the level of bactericidal protein that increases permeability decreased, which indicates low-intensity inflammation. In the review by L.A. Kuznetsova et al. was concluded that glucokinase and functionally related proteins are promising targets in the development of approaches to normalize the sensitivity of pancreatic beta-cells to glucose, restore insulin secretion and glucose homeostasis in type II diabetes mellitus and other metabolic disorders.

Another relevant pathology – **bronchial asthma (BA)** was studied in the review by O.Y. Kytikova et al. (Vladivostok), which summarized the role in the development of bronchial asthma polymorphic variants of the *FADS*, *ELOVL* and other genes associated with polyunsaturated fatty acids metabolism and lipid metabolism disorders. In the work of E.V. Kondratieva et al. (Vladivostok–Irkutsk) revealed differences in cell signaling, increased expression of IL-4R, TLR4 in patients with uncontrolled BA. An intensification of receptor expression is observed with an increase in the severity of the disease, deterioration of control, and exposure

to suspended solids. This suggests that activation of the CD8⁺ cell signaling system may become an important criterion for assessing the condition of asthma patients and a biomarker of environmental-dependent disorders in urbanized areas.

Socially significant nosology – tuberculosis is the focus of investigations in S.I. Kayukova et al (Moscow) review, which concludes that the composition of the respiratory tract microbiota in patients with respiratory tuberculosis is insufficiently studied, which requires representative studies on this topic. In the experimental work of A.M. Sinyavskaya et al. (Novosibirsk) a multi-year cycle of work was continued and the positive effect of isoniazid-dextran compositions on the course of BCG-granulomatosis in mouse liver was shown.

Recently, much attention has been paid **to bacterial biofilms**, which seriously hinder therapy and are one of the reasons for the development of drug resistance. In the work of V.I. Dubrovina et al. (Irkutsk) an increase in the expression of TLRs genes in the blood and spleen cells of white mice infected with *F. tularensis* biofilm cultures compared with agar cultures was shown.

In the last few issues, we have published a number of interesting studies on **psychology and psychiatry**. This number is also no exception. Now we would like to introduce to readers two relevant studies by L.A. Ivanova et al. and S.E. Bolshakova et al. They conduct their researches in large scientific and medical institutions in Irkutsk. The first team presented a study of risk factors for socially dangerous actions (SDA) in patients with paranoid schizophrenia. Taking into account clinical and psychopathological, socio-demographic, personal and comorbid risk factors for the formation of SDA associated with the use of psychoactive substances contributes to the prevention of socially dangerous behavior in patients with schizophrenia. The second group found that adolescent girls with irregular menstrual cycles and sleep disorders also have psychoemotional disorders and require close attention of specialists to correct deviations.

In this issue you will also **find interesting articles** about the unique operation of replacing finger phalanx with an all-ceramic implant (G.P. Kotelnikov et al., Samara), the rehabilitation of patients with ischemic stroke (V.T. Dolgikh and K.P. Ivanov, Moscow), and an overview of the development of neurological disorders in premature infants (A.M. Ziganshin et al, Ufa), also a review by L.V. Rychkova and V.A. Shalamov (Irkutsk) on a book of the history of higher medical education in Irkutsk, materials on ophthalmology, gynecology and other branches of medicine.

There was also a place in the journal for congratulations on anniversaries!

We hope that this issue of the journal will become for you not only a source of new knowledge but also a good companion in the moments of summer vacation!

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие главного редактора к № 3 (2025). *Колесников С.И.* 5

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Особенности вагинальной микробиоты при хроническом цервиците и хроническом эндометрите у женщин с невынашиванием беременности. *Данусевич И.Н., Наделяева Я.Г., Лазарева Л.М., Немченко У.М., Колесникова Л.И.* 12

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ

Глюкокиназа: эволюция, регуляторные свойства, роль в патогенезе сахарного диабета. *Кузнецова Л.А., Басова Н.Е., Шпаков А.О.* 22

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Эхокардиографические изменения после перенесенной инфекции COVID-19 с поражением легких и их связь с проявлениями постковидного синдрома (проспективное 6-месячное наблюдение). *Григоричева Е.А., Гессен Г.Р., Серова Т.В., Базаркина Л.В.* 37

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА

Активация внутриклеточных сигнальных механизмов, ассоциированных с воспалением, в опухолевых клетках при развитии лекарственной устойчивости. *Лапкина Е.З., Зинченко И.С., Бондар Е.И., Сергеева Е.Ю., Рукша Т.Г.* 49

Генетический полиморфизм и метаболизм полиненасыщенных жирных кислот при бронхиальной астме. *Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Богомаз Т.Т.* 59

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Связь между перенесенной коронавирусной инфекцией и содержанием сывороточных интерлейкинов при заболеваниях нервной системы. *Бородин П.Е.* 70

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

Новые данные об инфицированности *Haemaphysalis concinna* возбудителями клещевых инфекций человека и животных на территории Прибайкалья. *Сунцова О.В., Рар В.А., Лисак О.В., Дорощенко Е.К., Арефьева Н.А., Козлова И.В.* 80

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

CONTENTS

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Editor-in-chief's preface to issue 3, 2025. *Kolesnikov S.I.* 5

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Features of vaginal microbiota in chronic cervicitis and chronic endometritis in women with miscarriage. *Danusevich I.N., Nadelyaeva Ya.G., Lazareva L.M., Nemchenko U.M., Kolesnikova L.I.*

BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

Glucokinase: evolution, regulatory properties, role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Kuznetsova L.A., Basova N.E., Shpakov A.O.*

INTERNAL DISEASES

Echocardiographic changes after COVID-19 infection with lung damage and their association with manifestations of post-COVID syndrome (prospective 6-month follow-up). *Grigoricheva E.A., Gessen G.R., Serova T.V., Bazarkina L.V.*

GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

Inflammation-associated signal pathways activation during drug resistance development in cancer cells. *Lapkina E.Z., Zinchenko I.S., Bondar E.I., Sergeeva E.Yu., Ruksha T.G.*

Genetic mechanisms of disorders in the metabolism of polyunsaturated fatty acids in the development of chronic inflammation in bronchial asthma. *Kytikova O. Yu., Novgorodtseva T.P., Bogomaz T.T.*

INFECTIOUS DISEASES

The relationship between past coronavirus infection and the content of serum interleukins in diseases of the nervous system. *Borodin P.E.*

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

New data on infection of *Haemaphysalis concinna* with tick-borne infection agents in humans and animals in the territory of Baikal region. *Suntsova O.V., Rar V.A., Lisak O.V., Doroshchenko E.K., Arefieva N.A., Kozlova I.V.*

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

- Дисбаланс эндотоксин-связывающих систем у пациентов с диабетом 1-го типа. Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Репинская И.Н., Усеинова Р.Х., Саенко Ю.С. 91
 Imbalance of endotoxin-binding systems in patients with type 1 diabetes. Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Repinskaya I.N., Useinova R.Kh., Saenko Yu.S.
- Изучение роли функционально-метаболических нарушений сердечно-сосудистой системы при реабилитации больных с ишемическим инсультом. Долгих В.Т., Иванов К.П. 99
 Studing of the role of functional-metabolic disorders of the cardiovascular system in rehabilitation of patients with ischemic stroke. Dolgikh V.T., Ivanov K.P.
- Цитотоксические Т-лимфоциты в регионарных лимфатических узлах при раке толстой кишки. Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. 106
 Cytotoxic T-lymphocytes in regional lymph nodes in colon cancer. Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P.

ОНКОЛОГИЯ

ONCOLOGY

- Ультразвуковое исследование базальноклеточного рака кожи при хирургическом лечении. Белоногов А.В., Зубков Р.А., Толмачёв К.В., Сенькин Ю.Г., Привалов Ю.А., Козырева А.А., Мирочник М.В. 114
 Ultrasonic study of basal cell skin carcinoma in surgical treatment. Belonogov A.V., Zubkov R.A., Tolmachev K.V., Senkin Yu.G., Privalov Yu.A., Kozyreva A.A., Mirochnik M.V.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

OPTALMOLOGY

- Ламеллярный разрыв макулы: причины возникновения, микроструктурные и функциональные изменения при его развитии. Стебнев С.Д., Стебнев В.С., Малов И.В., Гуменникова Ю.В., Складчикова Н.И., Ващенко Т.Ю. 122
 Lamellar macular hole: causes, microstructural and functional changes during its development. Stebnev S.D., Stebnev V.S., Malov I.V., Gumennikova J.V., Skladchikova N.I., Vashchenko T.Y.
- Результаты Фемто-ЛАСИК в коррекции гиперметропии и оценка удовлетворенности пациентов полученным рефракционным эффектом. Фролова Т.Н., Хлебникова Л.С. 131
 The results of Femto-LASIK in the correction of hypermetropia and evaluation of patient satisfaction with the effect obtained. Frolova T.N., Khlebnikova L.S.

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

- Преждевременные роды и недоношенность в развитии неврологических расстройств у детей. Зиганшин А.М., Цитерева Э.З., Фролов А.Л. 141
 Premature birth and prematurity in the development of neurological disorders in children. Ziganshin A.M., Tsitereva E.Z., Frolov A.L.

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

- Психоэмоциональное состояние и нарушения сна у девочек-подростков с нерегулярным менструальным циклом. Большакова С.Е., Мадаева И.М., Бердина О.Н., Храмова Е.Е., Прохорова Ж.В., Вотинева А.С., Бугун О.В., Рычкова Л.В. 154
 Psychoemotional state and sleep disorders in adolescent girls with menstrual dysfunction. Bolshakova S.E., Madaeva I.M., Berdina O.N., Khranova E.E., Prokhorova ZH.V., Votineva A.S., Bugun O.V., Rychkova L.V.
- Факторы риска общественно опасных действий у пациентов с параноидной шизофренией. Иванова Л.А., Туаева Е.Е., Рожкова Н.Ю. 164
 Risk factors for socially dangerous actions in patients with paranoid schizopria. Ivanova L.A., Tuaeva E.E., Rozhkova N.Yu.

РЕЦЕНЗИИ

REVIEWS

- Новый труд о первом десятилетии высшего медицинского образования в Иркутске. Рычкова Л.В., Шаламов В.А. 178
 New work on the first decade of higher medical education in Irkutsk. Rychkova L.V., Shalamov V.A.

ТРАВМАТОЛОГИЯ

TRAUMATOLOGY

- Использование эндопротеза первого плюснефалангового сустава оригинальной конструкции 178
 The use of the endoprosthesis of the first plusnephalanx joint of the original design (clinical case).

(клинический случай). Котельников Г.П., Нурахметов А.А., Тажин К.Б., Николаенко А.Н., Борисов А.П. 183

Kotelnikov G.P., Nurakhmetov A.A., Tazhin K.B., Nikolaenko A.N., Borisov A.P.

ФТИЗИАТРИЯ

PHTHISIOLOGY

Состояние микробиоты дыхательных путей у больных туберкулезом органов дыхания: обзор литературы. Каюкова С.И., Васильева И.А., Миронов Н.С., Гугуева Е.А., Шаркова Т.И., Синицын М.В. 191

The state of the microbiota of the respiratory tract in patients with tuberculosis of the respiratory system: literature review. Kayukova S.I., Vasilyeva I.A., Mironov N.S., Gugueva E.A., Sharkova T.I., Sinitsyn M.V.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL RESEARCHES

Бронхиальная астма: Особенности субпопуляций Т-цитотоксических клеток крови при их нагрузке *in vitro* твёрдыми взвешенными частицами. Кондратьева Е.В., Виткина Т.И., Колесников С.И. 201

Blood T-cell subpopulations dynamics in asthma under suspended particulate load *in vitro*. Kondrateva E.V., Vitkina T.I., Kolesnikov S.I.

Влияние агаровых и биопленочных культур *Francisella tularensis* на экспрессию генов TLR2 и TLR4 в клетках крови и селезенки экспериментальных животных. Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б., Юрьева О.В., Корытов К.М., Старовойтова Т.П., Мазепа А.В., Наумова К.В., Балахонов С.В. 208

Effect of agar and biofilm culture of *Francisella tularensis* on TLR2 and TLR4 genes expression in blood and spleen cells of experimental animals. Dubrovina V.I., Pyatidesyatnikova A.B., Yuryeva O.V., Korytov K.M., Starovoitova T.P., Mazepa A.V., Naumova K.V., Balakhonov S.V.

Влияние изониазида и его композиций с окисленным декстраном на активность процессов воспаления и деструкции в печени мышей с БЦЖ-гранулематозом. Синявская А.М., Троицкий А.В., Быстрова Т.Н., Селятицкая В.Г., Шкурупий В.А. 217

Effect of isoniazid and its compositions with oxidized dextran on the activity of inflammation and destruction processes in the liver of mice with BCG granulomatosis. Sinyavskaya A.M., Troitskii A.V., Bystrova T.N., Selyatitskaya V.G., Shkurupiy V.A.

Изучение нейротропной активности фитокомпозиции «Меморис». Филатова О.В., Халимов Р.И., Паравина Е.В., Мамышев Д.Д., Щербakov Д.Н. 226

Evaluation of the neurotropic activity of the phytocomposition «Memoris». Filatova O.V., Khalimov R.I., Paravina E.V., Mamyshev D.D., Shcherbakov D.N.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ

HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

К 75-летию заслуженного деятеля науки РФ, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Сергея Ивановича Колесникова 235

To the 75th anniversary of the Honored Scientist of the Russian Federation, member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor Sergei I. Kolesnikov

К 80-летию заслуженного деятеля науки российской федерации, доктора медицинских наук, профессора Владимира Владимировича Малышева 237

To the 80th anniversary of the Honored Scientist of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor Vladimir V. Malyshev

К 85-летнему юбилею профессора Виктора Павловича Шейнова 239

To the 85th anniversary of the Professor Viktor P. Sheinov

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

ОСОБЕННОСТИ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЦЕРВИЦИТЕ И ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

**Данусевич И.Н.,
Наделяева Я.Г.,
Лазарева Л.М.,
Немченко У.М.
Колесникова Л.И.**

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

Автор, ответственный за переписку:
Данусевич Ирина Николаевна,
e-mail: irinaemails@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Изучение микробиома в условиях вялотекущего процесса и малосимптомной клинической картины у женщин с невынашиванием беременности позволит понять роль микробного фактора в развитии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ).

Цель исследования. Изучить состав вагинальной микробиоты при хроническом цервиците и хроническом эндометрите для оценки объема диагностических обследований у пациенток с невынашиванием беременности.

Материалы и методы. В observational исследовании приняли участие 113 пациенток с невынашиванием беременности, ассоциированным с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Респондентки заполнили анкеты, им было проведено общеклиническое, гинекологическое и инструментальное обследование. Оценка микробиоты вагинального содержимого включала микробиологические, молекулярно-биологические и бактериологические методы. Статистический анализ данных проводился с применением программы Statistica 6.1 StatsoftInc., США.

Результаты. Во всех исследуемых группах были выявлены ассоциации микроаэрофилов с представителями микоплазм ($p > 0,05$); облигатно-анаэробная и факультативно-анаэробная флора преобладала у пациенток с ХЭ и ХЭ с ХЦ ($\chi^2 = 0,014$, $p < 0,05$); ВПЧ в ассоциации с облигатно-анаэробной и факультативно-анаэробной флорой наблюдались в группах с наличием хронического цервицита ($p < 0,001$); герпесвирусная инфекция была выявлена в группах с ХЦ и ХЭ с преобладанием ЦМВ-инфекции у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 0,045$, $p < 0,05$), при этом, количество лактобацилл не имело существенных различий. Видовое разнообразие влагалищного биотопа при хроническом эндометрите не зависело от активности плазматических клеток в эндометрии, микробиота выявлялась в низких не патогенных титрах (10^2 – 10^4 КОЕ/мл).

Заключение. Необходимо учитывать качественный и количественный состав дисбиотических изменений вагинальной микробиоты для улучшения диагностики этиологического фактора и обоснования проведения углубленного обследования, включая оценку иммунного статуса, в целях улучшения эффективности профилактики невынашивания беременности, ассоциированной с ХВЗОМТ.

Ключевые слова: репродуктивный возраст, хронический цервицит, хронический эндометрит, невынашивание беременности

Статья поступила: 27.02.2025
Статья принята: 10.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Данусевич И.Н., Наделяева Я.Г., Лазарева Л.М., Немченко У.М., Колесникова Л.И. Особенности вагинальной микробиоты при хроническом цервиците и хроническом эндометрите у женщин с невынашиванием беременности. Acta biomedica scientifica. 2025; 10(3): 12-21. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.2

FEATURES OF VAGINAL MICROBIOTA IN CHRONIC CERVICITIS AND CHRONIC ENDOMETRITIS IN WOMEN WITH MISCARRIAGE

**Danusevich I.N.,
Nadelyaeva Ya.G.,
Lazareva L.M.,
Nemchenko U.M.,
Kolesnikova L.I.**

Scientific center for family health
and human reproduction problems
(Timiryazev Str., 16, 664003 Irkutsk,
Russian Federation)

Corresponding author:
Irina N. Danusevich,
e-mail: irinaemails@gmail.com

RESUME

Background. Studying the microbiome in the conditions of a sluggish process and low-symptom clinical picture in women with miscarriage will help to understand the role of the microbial factor in the development of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (CIP).

The aim. To study the composition of vaginal microbiota in chronic cervicitis and chronic endometritis to assess the scope of diagnostic examinations in case of miscarriage.

Material and methods. The observational study involved 113 patients with miscarriage associated with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs. The respondents filled out questionnaires, underwent general clinical, gynecological and instrumental examination. Evaluation of the microbiota of the vaginal contents included microbiological, molecular biological and bacteriological methods. Statistical analysis of the data was carried out using the Statistica 6.1 Statsoft Inc., USA program.

Results. In all study groups, associations of microaerophiles with mycoplasma representatives were revealed ($p > 0.05$); obligate anaerobic and facultative anaerobic flora prevailed in patients with CE and CE with chronic cervicitis ($\chi^2 = 0.014$, $p < 0.05$); HPV in association with obligate anaerobic and facultative anaerobic flora were observed in groups with chronic cervicitis ($p < 0.001$); herpesvirus infection was detected in groups with chronic cervicitis and CE with a predominance of CMV infection in patients with chronic endometritis ($\chi^2 = 0.045$, $p < 0.05$), while the number of lactobacilli did not have significant differences.

The species diversity of the vaginal biotope in chronic endometritis did not depend on the activity of plasma cells in the endometrium, the microbiota was detected in low non-pathogenic titers (102–104 CFU/ml).

Conclusion. It is necessary to take into account the qualitative and quantitative composition of dysbiotic changes in the vaginal microbiota to improve the diagnosis of the etiological factor and justify an in-depth examination, including an assessment of the immune status, in order to improve the effectiveness of preventing miscarriage associated with chronic pelvic inflammatory disease.

Key words: reproductive age, chronic cervicitis, chronic endometritis, miscarriage

Received: 27.02.2025
Accepted: 10.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Danusevich I.N., Nadelyaeva Ya.G., Lazareva L.M., Nemchenko U.M., Kolesnikova L.I. Features of vaginal microbiota in chronic cervicitis and chronic endometritis in women with miscarriage. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 12-21. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.2

ВВЕДЕНИЕ

Одно из ведущих мест в структуре заболеваний репродуктивной функции у женщин занимают хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов (ХВЗОМТ), развитие которых происходит в основном в результате восходящей инфекции из влагалища [1, 2, 3].

Осложнениями являются нарушения гестационного процесса: O02.1 – несостоявшийся выкидыш; O03.9 – полный или неуточненный самопроизвольный аборт (потеря беременности) без осложнений; O03.4 – неполный самопроизвольный аборт без осложнений; O02.1 – гибель эмбриона (ранняя гибель плода). Привычное невынашивание беременности чаще бывает вызвано персистирующей хронической инфекцией [4, 5]. Данные ранее проведенных исследований показали трудности верификации возбудителя у женщин с невынашиванием беременности в связи с вялотекущим течением воспаления и преобладанием смешанной инфекции [6]. В 80–82 % случаев хронические воспалительные заболевания органов малого таза приводят к бесплодию. Заболевания матки и эндометрия, так называемый «маточный фактор» бесплодия, встречается более чем у половины женщин репродуктивного возраста [5, 7].

Диагностика ХВЗОМТ сложна, поскольку она может быть следствием абсолютных возбудителей, передающихся половым путем, таких как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* [8], или, когда условно-патогенные: облигатно-анаэробные и факультативно-анаэробные и их ассоциации, которые являются частью вагинального микробиома, при нарушенной иммунокомпетентности организма поднимаются в верхние отделы половых путей и вызывают воспаление [1, 5, 9, 10].

Течение хронических заболеваний стёртое, вялотекущее, а возбудитель выявляется у 25 % пациенток. Острое начало воспалительного процесса стало наблюдаться реже из-за частого применения антибиотиков и возникшей к ним резистентности [11]. Как правило, заболевание развивается постепенно, с медленным нарастанием клинической симптоматики [12]. Стертость клинической картины, прогрессивно-волновое течение, трудности диагностики возбудителя создают значительные трудности ранней диагностики воспалительного процесса. Хроническое воспаление не только снижает шанс на излечение, но и тактически меняет подход к ведению таких больных. Таким образом, изучение структуры микробиоты генитального тракта, а также взаимодействие представителей друг с другом внутри микробиоты, позволит оценить их роль в поддержании хронических воспалительных заболеваний генитального тракта для улучшения эффективности профилактики невынашивания беременности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состав вагинальной микробиоты при хроническом цервиците и хроническом эндометрите

для оценки объема диагностических обследований у пациенток с невынашиванием беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обзорное исследование с учетом критериев включения и исключения были включены женщины с невынашиванием беременности (МКБ–10: O62.2), ассоциированным с хроническим эндометритом (ХЭ) (Код МКБ–10: N71.1) и/или хроническим цервицитом (ХЦ) (МКБ–10 N72; МКБ–11-GA04 Цервицит), осмотренные гинекологом на амбулаторном приеме в 2021–2022 гг.

Критерии включения в группу исследования: возраст пациентки 18–45 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании; готовность участницы соблюдать все процедуры исследования и доступность участника в течение всего срока исследования; наличие в анамнезе потерь беременности; наличие признаков эндометрита по результатам гистологического исследования; наличие признаков хронического цервицита по результатам кольпоскопии.

Критерии исключения: дисплазии шейки матки умеренной и выраженной степени тяжести; подозрение на опухолевый процесс; наличие ИППП на момент включения; использование антибиотиков, иммуномодуляторов, витаминных препаратов, антибактериальных вагинальных препаратов в течение последних 6 мес.; использование гормонального вагинального кольца для контрацепции; период беременности или кормления грудью.

Все участницы исследования были проанкетированы, им были проведены измерения основных антропометрических параметров и показателей жизненно важных функций. Антропометрические измерения включали рост, вес, окружность талии (WC). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как: вес (кг) / рост (м²). Гинекологический осмотр включал: бимануальный влагалищный осмотр, цитологическое исследование цервикальных мазков с целью исключения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, измерение pH влагалищной жидкости с помощью индикаторных полосок Кольпо-тест pH, проведение расширенной кольпоскопии для оценки состояния шейки матки. Диагноз хронический эндометрит был поставлен на основании данных клинического осмотра, ультразвукового сканирования, гистологического и иммуногистохимического исследования ткани эндометрия. В асептических условиях после обработки влагалища и шейки матки 0,02 % раствором хлоргексидина биглюконата, без обезболивания и расширения цервикального канала, производилась пайпель-биопсия эндометрия или гистероскопия с гистологическим исследованием биоптата. Отбор материала проведен в соответствии с разработанными стандартными операционными процедурами и доставлен в лаборатории для дальнейшего микробиологического, гистологического и иммуногистохимического исследования (определение CD 138 с использованием стандартных

наборов антител «Дак» (Дания)). Результаты реакций для CD138 оценивались по наличию или отсутствию положительной цитоплазматической реакции отдельных клеток в строме эндометрия (плазматические клетки): реакция есть в большинстве клеток (+++); реакция есть менее чем в половине клеток (++) ; реакция есть в единичных клетках (+); нет реакции (0).

Микробиологические методы обследования включали микроскопическое исследование влажных мазков для оценки состояния микробиоценоза влагалища, молекулярно-биологического исследования отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудителей инфекции, передаваемые половым путем и вирус папилломы человека (ВПЧ) («ДНК-Технологии», Россия). Микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные, факультативно- и облигатно-анаэробные микроорганизмы позволило выявить условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) (семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* A и B групп, *Staphylococcus*, *Enterococcus* spp, *Bacteroides* spp. и другие). Мазки из влагалища для бактериологии взяты с соблюдением правил асептики ватным тампоном в пробирку с транспортной средой AMIES без угля (модификация среды STUART (HIMEDIA)). Вагинальное отделяемое засеивали на стандартные питательные среды, проводили учет колониеобразующих единиц (КОЕ). Идентификацию осуществляли с использованием стандартизированных бактериологических алгоритмов, с учетом морфологических, культуральных и биохимических свойств. Оценку микробиоты влагалища, эндометрия проводили с использованием микробиологических методов исследования в соответствии с медицинской технологией «Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища».

Статистический анализ данных проводился с применением программы Statistica 6.1 StatsoftInc., США. Методы статистического анализа включали в себя описательную статистику. Для проверки статистической гипотезы о равенстве двух независимых выборок в случае нормально распределенных непрерывных величин использован параметрический критерий Стьюдента (*t*-test). В случае распределения величин отличного от нормального использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney) и K-Stest Колмогорова – Смирнова (данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего). При анализе таблиц сопряженности 2x2 для оценки статистической значимости различий двух и более относительных показателей использовали непараметрический метод: критерий хи-квадрата (Yates corrected Chi-square). Величина уровня статистической значимости (p) принята равной 0,05. В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2020 ред.), все исследования были одобрены локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 8.4 от 16.11.2020). Все пациентки подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки (138) были распределены в зависимости от поставленного диагноза: первую группу составили 25 женщин группы контроля со средним возрастом $36,8 \pm 6,12$ лет; во вторую группу включено 54 женщины с верифицированным диагнозом хронического эндометрита, средний возраст которых составил $31,2 \pm 0,4$ года; в третью группу включена 21 пациентка с сочетанием хронических цервицита и эндометрита, средний возраст составил $33,8 \pm 6,06$ лет; и 4-я группа – это пациентки с хроническим цервицитом – 38 женщин, средний возраст которых составил $28 \pm 1,1$ лет.

В рамках стандартного обследования всем пациенткам проведено исследование влажных мазков для оценки состояния микробиоценоза влагалища с оценкой количества лейкоцитов в поле зрения и морфологического состава микрофлоры. Результаты представлены в таблице 1.

В группе женщин с ХЭ в сочетании с ХЦ в 50 % образцах констатирован дисбиоз с преобладанием палочковой микрофлоры. В группе с ХЦ встречалась как палочковая, так и коккобацилярная микрофлора. Во всех группах не выявлено повышения лейкоцитов, однако отмечено повышение количества лейкоцитов у женщин с хроническим цервицитом и эндометритом в сравнении с таковым в других исследуемых группах ($p < 0,05$).

Микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные, факультативно-, облигатно-анаэробные микроорганизмы позволило оценить частоту встречаемости условно-патогенных микроорганизмов: у женщин с ХЭ УПМ выявлена в 100 % случаев, у 94 % – с ХЦ, у 76 % – с ХЭ+ХЦ, в группе контроля – у 6 % ($p < 0,05$ в сравнении с контролем). В группе, в целом, количество УПМ находилось в диапазоне 10^2 – 10^7 КОЕ/мл и представлено факультативно-анаэробными грамположительными кокками, факультативными грамотрицательными палочками, дрожжеподобными грибами, микроаэрофилами с представителями микоплазм, представителями герпесвирусной инфекции.

Анализ структуры влагалищной микробиоты в группе с хроническим цервицитом показал наличие 8-ми ассоциаций микробных видов, таких как микроаэрофилы с представителями микоплазм (33 %), ВПЧ в сочетании с УПМ (25 %), кандидоз в сочетании с УПМ (19 %), наличие условно-патогенной микробиоты (11 %) ($\chi^2 = 0,002$, $p < 0,01$) (рис. 1).

Видовое разнообразие вагинальной микробиоты при хроническом цервиците по результатам микробиологического (культурального) исследования отделяемого женских половых органов представлено на рисунке 1.

У пациенток с хроническим эндометритом микробное разнообразие было представлено шестью ассоциациями в виде сочетания уреоплазмы-гарднереллы-микоплазмы у 34 %, УПМ присутствовали в 25 % случаев, сочетание с кандидозной инфекцией

ТАБЛИЦА 1

РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛАГАЛИЩНЫХ МАЗКОВ У ЖЕНЩИН ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

TABLE 1

RESULTS OF MICROSCOPIC EXAMINATION OF VAGINAL SMEARS IN WOMEN OF THE EXAMINED GROUPS AND THE CONTROL GROUP

Точка забора материала	Уретра	Цервикальный канал	Влагалище	Характер микрофлоры
Количество лейкоцитов				
Группа 1 (женщины группы контроля)	3 ± 1,1	10 ± 4,3	12 ± 5,1	Палочковая – 85 % Смешанная – 7 % Коккобациллярная – 8 %
Группа 2 (женщины с ХЭ)	4 ± 1,3	10 ± 3,7	7 ± 3,2*	Палочковая – 49 % Смешанная – 14 % Коккобациллярная – 37 %
Группа 3 (женщины с ХЭ и ХЦ)	2 ± 1,0	10 ± 5,6	23 ± 7,3*	Палочковая – 90 % Смешанная – 10 %
Группа 4 (женщины с ХЦ)	2 ± 0,9	10 ± 3,7	15 ± 5,9	Палочковая – 29 % Смешанная – 39 % Коккобациллярная – 32 %

Примечания: уровень значимости * $p < 0,05$, критерий χ^2 Пирсона. Для палочковой микрофлоры $\chi^2 < 0,001$ между 1 и 2, 4 группами, $\chi^2 < 0,05$ между 2 и 4 группами. Для смешанной микрофлоры $\chi^2 < 0,001$ между 1, 2, 4 и 3 группами. Для коккобациллярной микрофлоры $\chi^2 < 0,001$ между 1, 3 и 2, 4 группами.

наблюдалось у 18 % ($\chi^2 = 0,035, p < 0,05$). ЦМВ-инфекция выявлена у 10 %, а ВПГ у 5 % женщин, ВПЧ в сочетании с кандидозом отмечен у 8 % ($p > 0,05$).

Видовое разнообразие вагинальной микробиоты при хроническом эндометрите по результатам микробиологического (культурального) исследования отделяемого женских половых органов представлено на рисунке 2.

Хронический эндометрит и хронический цервицит нередко дополняют друг друга. У пациенток с ХЭ в сочетании с ХЦ микробное разнообразие было представлено 4-мя ассоциациями: сочетание уреоплазмы-гарднереллы у 22 %, УПМ в 26 % случаев, сочетание кандидозной инфекцией с УПМ наблюдалось у 20 %, сочетание ВПЧ с УПМ выявлено у 32 % женщин ($\chi^2 = 0,215, p > 0,05$).

Видовое разнообразие вагинальной микробиоты при хроническом эндометрите и цервиците по результатам микробиологического (культурального) исследования отделяемого женских половых органов представлено на рисунке 3.

У пациенток группы контроля по результатам микробиологического (культурального) исследования отделяемого женских половых органов были выявлены гарднереллы в количестве 10^2 КОЕ/мл, лактобактерии в количестве 10^{7-8} КОЕ/мл.

Сравнивая видовое разнообразие микробиоты при ХЦ, ХЭ и при сочетании ХЭ с ХЦ; во всех исследуемых группах с наличием хронического воспаления были выявлены ассоциации микроаэрофилов с представителями микоплазм ($p > 0,05$); УПМ преобладала у пациенток с ХЭ и ХЭ с ХЦ ($\chi^2 = 0,014, p < 0,05$); ВПЧ в ассоциации с УПМ преобладала в группах с наличием хронического

цервицита (группы с ХЦ и ХЦ с ХЭ), ($p < 0,001$); герпесвирусная инфекция была выявлена в группах с ХЦ и ХЭ с преобладанием ЦМВ-инфекции у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 0,045, p < 0,05$).

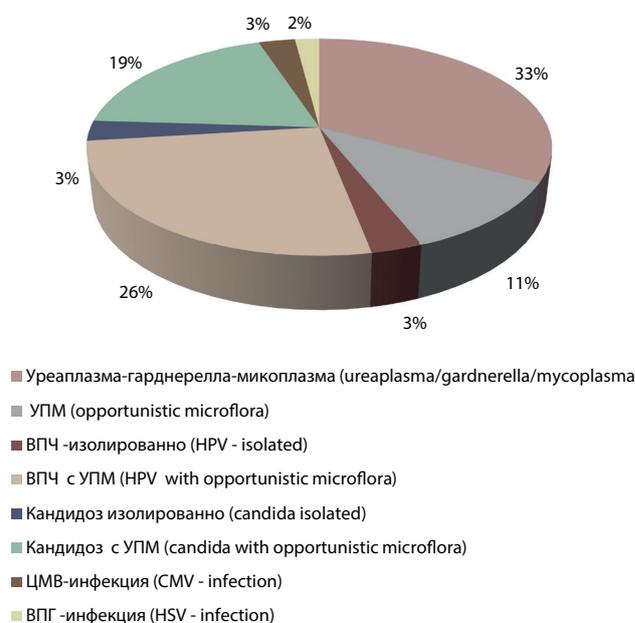


РИС. 1. Видовое разнообразие вагинальной микробиоты в группе с хроническим цервицитом

FIG. 1. Species diversity of vaginal microbiota in a group with chronic cervicitis

Результаты нашего исследования показали, что при ХЦ лактобациллы наблюдались в количестве 10^4 КОЕ/мл, при сочетании ХЭ и ХЦ в 10^4 КОЕ/мл, а при ХЭ количество лактобацилл представлено в количестве $10^{4.7}$ КОЕ/мл, что не имело существенных различий.

Показано, что количество лактобацилл, играющих основную роль в защите слизистой от инфицирования, по-разному взаимодействует с представителями условно-патогенной микрофлоры и с патогенной флорой. В таблице 2 представлено микробное разнообразие вагинального биотопа в зависимости от количества лактобацилл.

При количестве лактобацилл 10^{7-8} (Lg КОЕ/мл) наибольшее видовое разнообразие наблюдалось у пациенток с хроническим цервицитом. При количестве лактобацилл 10^{5-7} (Lg КОЕ/мл) видовое разнообразие не имело различий. С низким содержанием лактобацилл ($10^{<5}$ Lg КОЕ/мл) ассоциировано наибольшее микробное разнообразие, которое имели пациентки с ХЭ.

Проведен анализ активности воспаления в ткани эндометрия в группе пациенток с хроническим эндометритом по выявлению плазматических клеток с CD 138, который является диагностическим маркером наличия воспаления в эндометрии. У пациенток с положительной

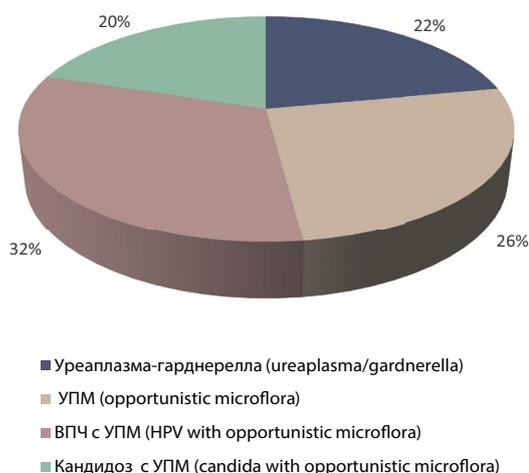
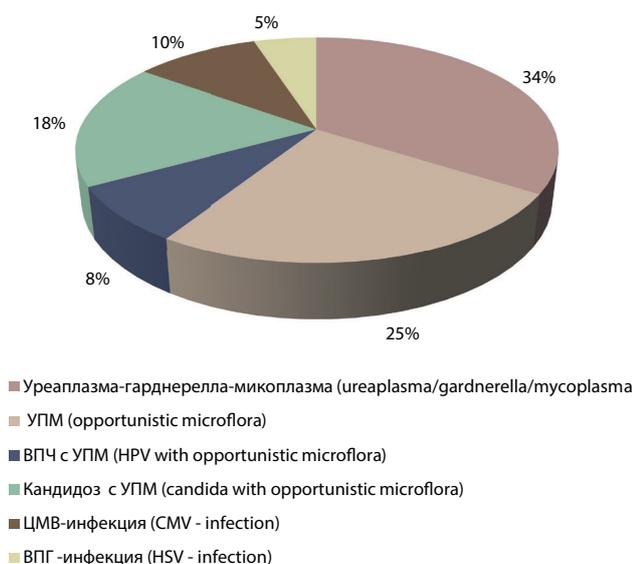


РИС. 2.
Видовое разнообразие вагинальной микробиоты в группе с хроническим эндометритом

FIG. 2.
Species diversity of vaginal microbiota in a group with chronic endometritis

РИС. 3.
Видовое разнообразие вагинальной микробиоты в группе с хроническим эндометритом и цервицитом

FIG. 3.
Species diversity of vaginal microbiota in a group with chronic endometritis and cervicitis

ТАБЛИЦА 2

КОЛИЧЕСТВО ВИДОВ ВАГИНАЛЬНОГО БИОТОПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА ЛАКТОБАЦИЛЛ У ЖЕНЩИН С ХВЗОМТ

TABLE 2

THE NUMBER OF VAGINAL BIOTOPE SPECIES DEPENDING ON THE NUMBER OF LACTOBACILLI IN WOMEN WITH CHRONIC PELVIC INFLAMMATORY DISEASE

Количество лактобацилл	10^{7-8}	10^{5-7}	$10^{<5}$
Количество видов в вагинальном биотопе (n (%))			
Группа 1 (женщины группы контроля)	1 (6 %)	0	0
Группа 2 (женщины с ХЭ)	3 (18 %)	6 (38 %)	7 (44 %)
Группа 3 (женщины с ХЭ и ХЦ)	2 (13 %)	6 (38 %)	4 (25 %)
Группа 4 (женщины с ХЦ)	8 (50 %)	4 (25 %)	3 (19 %)
<i>p</i>	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	$p > 0,05$	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$

Примечание: критерий Хи-квадрат.

цитоплазматической реакцией в большинстве клеток в строме эндометрия выявлено снижение количества лактобацилл ($p < 0,05$) и в составе мазка на микрофлору отмечалось достоверно низкое количество лейкоцитов как в цервикальном канале, так и во влагалище ($p < 0,05$). Видовое разнообразие влагалищного биотопа не отличалось при сравнении между группами, где положительная цитоплазматическая реакция наблюдалась в большинстве клеток стромы эндометрия и группой, где положительная цитоплазматическая реакция наблюдалась менее чем в половине клеток стромы эндометрия, хотя при положительной цитоплазматической реакции в большинстве клеток стромы эндометрия микробиота выявлялась в низких не патогенных титрах (10^2 – 10^4 КОЕ/мл).

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование микроскопии позволяет уточнить характер микрофлоры вагинального отделяемого для выявления сопутствующих вагинальных инфекций (бактериальный вагиноз, трихомониаз, аэробный вагинит, кандидозный вульвовагинит). Оценивая результаты микроскопического исследования влагалищных мазков, у женщин с ХЭ количество эпителиальных клеток преобладало над количеством лейкоцитов, что указывало на вагинальный дисбиоз. Такая же картина наблюдалась в группе женщин с ХЭ в сочетании с ХЦ, в 50 % образцах констатирован дисбиоз с преобладанием палочковой микрофлоры. В группе с ХЦ встречалась как палочковая, так и коккобацилярная микрофлора. Результаты мазка на микрофлору показали отсутствие повышения количества лейкоцитов в 3-х общепринятых точках забора материала, что не исключает наличие легкого течения или хронизации инфекционного процесса [1, 2].

У 94 % пациенток с хроническим цервицитом по результатам молекулярно-биологических и бактериологических методов исследования влагалищного содержимого выявлены условно-патогенные микроорганизмы. Анализ структуры влагалищной микробиоты показал наличие 8-ми ассоциаций микробных видов, таких как микроаэрофилы с представителями микоплазм у 33 %, ВПЧ в сочетании с УПМ у 25 %, кандидоз в сочетании с УПМ у 19 %, наличие условно-патогенной микробиоты у 11 % ($\chi^2 = 0,002$, $p < 0,01$). Наибольшее видовое разнообразие наблюдалось у пациенток с хроническим цервицитом при количестве лактобацилл 10^{7-8} (Lg КОЕ/мл).

При наличии хронического эндометрита у 100 % женщин были выявлены условно-патогенные микроорганизмы. Микроскопическая характеристика мазка указывала на наличие коккобацилярной флоры в 37 % случаев, что свидетельствовало в пользу вагинита. Вагинальная микробиота по результатам молекулярно-микробиологического исследования отделяемого влагалищного секрета представлено шестью ассоциациями в виде сочетания уреоплазмы-гарднереллы-микоплазмы

у 34 %, УПМ присутствовали в 25 % случаев, сочетание с кандидозной инфекцией наблюдалось у 18 % ($\chi^2 = 0,035$, $p < 0,05$). ЦМВ-инфекция выявлена у 10 %, а ВПГ у 5 % женщин, ВПЧ в сочетании с кандидозом отмечен у 8 % ($p > 0,05$). Наибольшее микробное разнообразие у пациенток с ХЭ ассоциировано с низким содержанием лактобацилл ($10^{<5}$ Lg КОЕ/мл), что подтверждает важную роль лактобактерий в поддержании иммунологической состоятельности слизистой влагалища. Проведен анализ активности воспаления в ткани эндометрия по выявлению плазматических клеток с CD 138. Видовое разнообразие влагалищного биотопа не отличалось при сравнении между группами, где положительная цитоплазматическая реакция наблюдалась в большинстве клеток стромы эндометрия и группой, где положительная цитоплазматическая реакция наблюдалась менее чем в половине клеток стромы эндометрия, хотя при положительной цитоплазматической реакции в большинстве клеток стромы эндометрия микробиота выявлялась в низких, не патогенных титрах (10^2 – 10^4 КОЕ/мл), на фоне сниженного количества лактобацилл ($p < 0,05$), что в основном характерно для хронического вялотекущего процесса при нарушенной иммунокомпетентности организма.

При сочетании ХЭ и ХЦ – условно-патогенные микроорганизмы были выявлены у 76 % пациенток. Микробное разнообразие было представлено 4-мя ассоциациями: сочетанием уреоплазмы-гарднереллы в 22 % случаев, УПМ (семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus A* и *B* групп, *Enterococcus spp*, *Bacteroides spp* и другие) в 26 % случаев, сочетание кандидозной инфекцией с УПМ наблюдалось в 20 %, сочетание ВПЧ с УПМ выявлено у 32 % женщин ($\chi^2 = 0,215$, $p > 0,05$). Наибольшее видовое разнообразие вагинальной микробиоты у пациенток в сочетании ХЭ и ХЦ встречалось при количестве лактобацилл 10^{5-7} (Lg КОЕ/мл).

Хронический эндометрит и хронический цервицит нередко дополняют друг друга, наличие хронического цервицита является одним из диагностических маркеров ХЭ [13]. Сравнивая видовое разнообразие микробиоты при ХЦ, ХЭ и при сочетании ХЭ с ХЦ: во всех исследуемых группах с наличием хронического воспаления были выявлены ассоциации микроаэрофилов с представителями микоплазм ($p > 0,05$); УПМ преобладала у пациенток с ХЭ и ХЭ с ХЦ ($\chi^2 = 0,014$, $p < 0,05$); ВПЧ в ассоциации с УПМ преобладала в группах с наличием хронического цервицита (группы с ХЦ и ХЦ с ХЭ), ($p < 0,001$); герпесвирусная инфекция была выявлена в группах с ХЦ и ХЭ с преобладанием ЦМВ-инфекции у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 0,045$). Результаты нашего исследования подтверждают современные тенденции преобладания условно-патогенной микрофлоры при ХВЗОМТ [14, 15, 16]. Преобладание УПМ у пациенток с хроническим цервицитом можно расценивать как причину хронизации воспаления и инициации инфицирования эндометрия [5, 17]. Преобладание у женщин с хроническим цервицитом папилломавирусной инфекции в вагинальной микробиоте объясняется тропностью ВПЧ к тканям шейки

матки, и возможно связано с острым течением воспаления. ЦМВ – инфекция чаще позиционируется как оппортунистическая инфекция и выявляется на фоне иммунодефицитных состояний. Преобладание данного возбудителя у пациенток с ХЭ свидетельствует о том, что имеет место нарушенная иммунокомпетентность организма у пациенток с ХЭ [10, 17, 18].

Состав микробиоты влагалища играет важную роль в поддержании здоровья влагалища. Лактобациллы, как самый многочисленный вид, представленный во влагалищном биотопе, обеспечивают стабильность количественного и видового состава нормальной микрофлоры посредством образования биопленки в результате специфической адгезии на эпителиальных клетках влагалища, что поддерживает «здоровье влагалища» и нормальную ее экосистему [19].

Данные о количестве лактобацилл, по данным литературы, во влагалище здоровой женщины составляет от 10^5 до 10^9 КОЕ/мл, что составляет около 95 % всей микрофлоры влагалища, с преобладанием анаэробной флоры [10, 12]. Известно, что из более, чем 150 видов лактобацилл лишь менее 10 встречаются во влагалище здоровой женщины.

Результаты нашего исследования показали, что количество лактобацилл существенно не отличалось в группах женщин с ХВЗОМТ. Показано, что количество лактобацилл, играющих основную роль в защите слизистой от инфицирования, по-разному взаимодействует с представителями условно-патогенной микрофлоры и с патогенной флорой. Количество лактобактерий 10^8 КОЕ/мл чаще наблюдалось у пациенток с хроническим цервицитом; пациентки с ХЭ и хроническим цервицитом чаще имели количество лактобактерий в диапазоне 10^{5-7} КОЕ/мл, а количество лактобактерий $10^{<5}$ КОЕ/мл отмечено у пациенток с хроническим эндометритом ($p < 0,05$). Возможно, предположить наличие более глубоких дисбиозов при хроническом эндометрите [13, 14, 20, 21]. При количестве лактобацилл 10^{7-8} (Lg КОЕ/мл) наибольшее видовое разнообразие наблюдалось у пациенток с хроническим цервицитом. При количестве лактобацилл 10^{5-7} (Lg КОЕ/мл) наибольшее видовое разнообразие встречалось у пациенток при сочетании ХЭ и ХЦ. С низким содержанием лактобацилл ($10^{<5}$ Lg КОЕ/мл) ассоциировано наибольшее микробное разнообразие, которое имели пациентки с ХЭ, что подтверждает важную роль лактобактерий в поддержании иммунологической состоятельности слизистой влагалища [18].

Активность воспаления в ткани эндометрия в группе пациенток с хроническим эндометритом оценивали по выявлению плазматических клеток с CD 138, который является диагностическим маркером наличия воспаления в эндометрии. У пациенток с положительной цитоплазматической реакцией в большинстве клеток в строме эндометрия выявлено снижение количества лактобацилл ($p < 0,05$) и в составе мазка на микрофлору отмечалось достоверно низкое количество лейкоцитов как в цервикальном канале, так и во влагалище ($p < 0,05$). Видовое разнообразие влагалищного биотопа не отличалось при сравнении между группами, где

положительная цитоплазматическая реакция наблюдалась в большинстве клеток стромы эндометрия и группой, где положительная цитоплазматическая реакция наблюдалась менее чем в половине клеток стромы эндометрия, хотя при положительной цитоплазматической реакции в большинстве клеток стромы эндометрия микробиота выявлялась в низких, не патогенных титрах (10^2 – 10^4 КОЕ/мл), что в основном, характерно для хронического вялотекущего процесса при нарушенной иммунокомпетентности организма [17, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что есть трудности в однозначной интерпретации результатов лабораторной диагностики этиологического фактора в отношении адекватной оценки клинической ситуации. Полученные данные подтверждают необходимость учитывать дисбиотические изменения в составе вагинальной микробиоты, их качественный и количественный состав у пациенток с невынашиванием беременности, для обоснования проведения углубленного обследования, включая оценку иммунного статуса в целях улучшения эффективности лечения и профилактики невынашивания беременности, ассоциированной с ХВЗОМТ.

Финансирование

Работа выполнена в рамках НИР №121022500180-6.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации РФ 2024. Воспалительные болезни женских тазовых органов. [Clinical guidelines of the Russian Federation 2024. Inflammatory diseases of female pelvic organs. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/643_2 [February 2, 2025].
2. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018; 29(2): 108-114. doi: 10.1177/0956462417744099
3. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections – Management and treatment of specific syndromes – Pelvic Inflammatory Disease (PID). 2016.
4. Довжикова И.В., Андриевская И.А., Петрова К.К. Изменение прогестеронсинтетической функции ворсинчатого хориона при цитомегаловирусной инфекции как один из факторов развития угрозы прерывания беременности на ранних сроках. *Якутский медицинский журнал*. 2020; 2(70): 10-12. [Dovzhikova IV, Andrievskaya IA, Petrova KK. Changes in the progesterone synthetic function of the villous chorion during cytomegalovirus infection as one of the factors in the development

of the threat of miscarriage in the early stages. *Yakut Medical Journal*. 2020, 2(70): 10-12 (In Russ.]. doi: 10.25789/YMJ.2020.70.02

5. Савельева Г.М., Сухих В.Н., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б. *Гинекология. Национальное руководство*. М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа»; 2020. [Savel'yeva GM, Sukhikh VN, Serov VN, Radzinsky VE, Manukhin IB. *Gynecology. National leadership*. М.: Publishing house "GEOTAR-Media"; 2020 (in Russ.]. doi: 10.33029/9704-5739-9-GIN-2020-1-056

6. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. *Руководство для практических врачей*. – М.: Мед. информ. Агентство; 2010. [Sidelnikova VM, Sukhikh GT. *Miscarriage. Guide for practicing physicians*. – М.: Medical information agency; 2010. (In Russ.].

7. Радзинский В.Е., Козлов Р.С., Духин А.О. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей. *Информационный бюллетень. StatusPraesens*. 2013; 16. [Radzinsky VE, Kozlov RS, Duhin AO. Antibacterial therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs without errors and experiments: a methodological guide for doctors. *Information bulletin. StatusPraesens*. 2013; 16. (In Russ.].

8. Simms I, Stephenson JM. Pelvic inflammatory disease epidemiology: what do we know and what do we need to know? *Sex Transm Infect*. 2000; 76(2): 80–7. doi: 10.1136/sti.76.2.80

9. Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Немченко У.М. Характеристика основных звеньев иммунитета и цитокинов эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями. *Якутский медицинский журнал*. 2022; 1(77): 79-83. [Danusevich IN, Lazareva LM, Nemchenko UM. Characteristics of the main links of immunity and endometrial cytokines in women with reproductive disorders. *Yakut medical journal*. 2022; 1(77): 79-83. (In Russ.]. doi: 10.25789/YMJ.2022.77.20

10. Pramanick R, Mayadeo N, Warke H, Begum S, Aich P, Aranha C. Vaginal microbiota of asymptomatic bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: Are they different from normal microbiota? *Microb Pathog*. 2019; 134: 103599. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103599

11. Савилов Е.Д., Маркова Ю.А., Белькова Н.Л. Фенотипические механизмы устойчивости биопленок к антибиотикам. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2024; 79(4): 353-359. [Savilov ED, Markova YuA, Belkova NL. Phenotypic mechanisms of biofilm resistance to antibiotics. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024; 79(4): 353-359. (In Russ.]. doi: org/10.15690/vramn17968

12. Радзинский В.Е., Ипастова И.Д. Субклинические ВЗОМТ: от осознания опасности к программе действий. Асимптомные и малосимптомные ВЗОМТ в практике акушера гинеколога: *Информационный бюллетень. StatusPraesens*. 2017; 24. [Radzinsky VE, Ipastova ID. Subclinical PID: from awareness of the danger to a program of action. Asymptomatic and low-symptomatic PID in the practice of an obstetrician-gynecologist: *Information bulletin. StatusPraesens*. 2017; 24. (in Russ.].

13. Тапильская Н.И. Применение вильпрафена у пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки. *Трудный пациент*. 2010; 1-2(8): 3-8. [Tapiil'skaya NI. Use of Vilprafen in Patients with Infertility and Habitual Miscarriage at the Pre-Pregnancy Preparation Stage. *Difficult Patient*. 2010; 1-2(8): 3-8. (In Russ.].

14. Воропаева Н.М., Белькова Н.Л., Немченко У.М., Григорова Е.В., Данусевич И.Н. Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: разнообразие и клинико-диагностическое значение. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 17-30. [Voropaeva NM, Belkova NL, Nemchenko UM, Grigorova EV, Danusevich IN. Microorganisms associated with bacterial vaginosis: diversity and clinical diagnostic significance *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 17-30. (In Russ.]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.2

15. Савельева ИВ, Полянская ИБ, Галянская ЕГ, Шевлягина ЛС, Широкова ОВ, Гимп МВ, и др. К вопросу об улучшении исходов лечения хронического цервицита. *Медицинский Совет*. 2018; (13): 104-108. [Savel'yeva IV, Polyanskaya IB, Galyanskaya EG, Shevlyagina LS, Shirokova OV, Gimp MV, et al. On the issue of improving treatment outcomes for chronic cervicitis. *Medical Council*. 2018; (13): 104-108. (In Russ.]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-104-108

16. Voropaeva NM, Lazareva LM, Danusevich IN, Belkova NL, Nemchenko UM, Grigorova EV. Microbiological study of vaginal microbiota and endometrium in women with chronic endometritis. *International Journal of Biomedicine*. 2021; 11(4): 511-514. doi: 10.21103/Article11(4)_OA17

17. Иевлева К.Д., Данусевич И.Н., Сутурина Л.В. Особенности взаимодействия Toll-подобных рецепторов с вирусной инфекцией репродуктивного тракта как предиктор развития хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2022; 6: 5-12. [Ievleva KD, Danusevich IN, Suturina LV. Features of the interaction of Toll-like receptors with viral infection of the reproductive tract as a predictor of the development of chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 6: 5-12. (In Russ.]. doi: 10.18565/aig.2022.6.5-12

18. Danusevich IN, Sharifulin EM, Nemchenko UM, Kolesnikova LI. Features of the Immune System Functioning with Persistence of Infectious Agents in Women with Chronic Endometrial Inflammation and Reproductive Disorders. *International Journal of Biomedicine*, 2020; 10(4): 362-368. doi: 10.21103/Article10(4)_OA6

19. Chee WJY, Chew ShYi, Lung Tang LT. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell. Fact*. 2020; 19(1): 203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4

20. Кунгурцева Е.А., Белькова Н.Л., Приставка А.А., Иванова Е.И., Даренская М.А., Сердюк Л.В. и др. Структура условно-патогенной микробиоты носоглотки и вагинального тракта у женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(4): 252-256. [Kungurtseva EA, Belkova NL, Prefix AA, Ivanova EI,

Darenskaya MA, Serdyuk LV, et al. The structure of conditionally pathogenic microbiota of the nasopharynx and vaginal tract in women with reproductive disorders and chronic endometritis. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017; 62(4): 252-256. (In Russ.]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-252-256

21. Шабанова Н.М., Джиоев Ю.П., Попкова С.М., Медведева П.А., Данусевич И.Н., Юринова Г.В. и др. Анализ структуры и характеристика комбинационного разнообразия видовых ассоциаций лактобацилл вагинального биотопа. *Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология*. 2014; 7: 69-79. [Shabanova NM, Dzhioev YuP, Popkova SM, Medvedeva PA, Danusevich IN, Yurina GV, et al. Analysis

of the structure and characteristics of the combination diversity of species associations of lactobacilli of the vaginal biotope. *Bulletin of Irkutsk State University. Series: Biology. Ecology*. 2014; 7: 69-79. (In Russ.].

22. Медведева П.А., Джиоев Ю.П., Попкова С.М., Данусевич И.Н. и др. Структура видового разнообразия лактобацилл из вагинального биотопа женщин, проживающих в г. Иркутске. *ИЗВЕСТИЯ Иркутского государственного университета*. 2012; 5(1): 11-17. [Medvedeva PA, Dzhioev YuP, Popkova SM, Danusevich IN, et al. The structure of the species diversity of lactobacilli from the vaginal biotope of women living in the city of Irkutsk. *Izvestia Irkutsk State University*, 2012; 5(1): 11-17. (In Russ.].

Сведения об авторах

Данусевич Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: danusevich@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

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

Лазарева Людмила Михайловна – кандидат медицинских наук, заведующая Центром инновационной медицины ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7026-2522X>

Немченко Ульяна Михайловна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: umnemch@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7656-342X>

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

Information about the authors

Irina N. Danusevich – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of gynecological endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: danusevich@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

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

Lyudmila M. Lazareva – Cand. Sc. (Med.), head of the Centre of Innovative Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Juliana M. Nemchenko – Cand. Sc. (Biol.), Researcher at the Laboratory for microecology and the microbiome of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: umnemch@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7656-342X>

Lubov 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>

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

ГЛЮКОКИНАЗА: ЭВОЛЮЦИЯ, РЕГУЛЯТОРНЫЕ СВОЙСТВА, РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

**Кузнецова Л.А.,
Басова Н.Е.,
Шпаков А.О.**

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук (ИЭФБ РАН)
(194223, г. Санкт-Петербург,
пр. Тореза, 44, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

**Кузнецова Людмила
Александровна,**
e-mail: praskovia1231@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены вопросы эволюции, структурно-функциональной организации и регуляторные свойства глюкокиназы, которая преимущественно экспрессируется в β -клетках поджелудочной железы и в гепатоцитах печени. Значительное внимание уделено возможной роли глюкокиназы в этиологии и патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2), и разработке подходов для нормализации секреции инсулина, глюкозного гомеостаза, углеводного и липидного обмена с помощью регуляторов активности глюкокиназы. Представлены данные о влиянии вариантов в гене глюкокиназы и регуляторного белка глюкокиназы в развитии нарушений инсулин-секретирующей функции поджелудочной железы. Так инактивирующие мутации в гене глюкокиназы вызывают СД2, в то время как активирующие мутации приводят к врожденному гиперинсулинизму. Обсуждаются данные, что L-аргинин, аллостерически взаимодействуя с глюкокиназой, стимулирует секрецию инсулина и ингибирует деградацию фермента, защищая его от убиквитинирования. Сделан вывод, что глюкокиназа и функционально связанные с ней белки являются перспективными мишенями при разработке подходов для нормализации чувствительности панкреатических β -клеток к глюкозе, восстановления секреции инсулина и глюкозного гомеостаза при СД2 и других метаболических расстройствах. Данные для этого обзора были определены путем поиска в MEDLINE, PubMed и ссылок на статьи, опубликованные на английском и русском языках в период с 1966 по 2024 год.

Ключевые слова: глюкокиназа, эволюция, сахарный диабет, регуляторный белок глюкокиназы, S-нитрозилирование

Статья поступила: 15.07.2024
Статья принята: 02.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Кузнецова Л.А., Басова Н.Е., Шпаков А.О. Глюкокиназа: эволюция, регуляторные свойства, роль в патогенезе сахарного диабета. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 22-36. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.3

GLUCOKINASE: EVOLUTION, REGULATORY PROPERTIES, ROLE IN THE PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Kuznetsova L.A.,
Basova N.E.,
Shpakov A.O.**

Sechenov Institute of Evolutionary
Physiology and Biochemistry
of the Russian Academy of Sciences
(pr. Thorez 44, Saint-Petersburg 194223,
Russian Federation)

Corresponding author:
Lyudmila A. Kuznetsova,
e-mail: praskovia1231@mail.ru

RESUME

The review examines the evolution, structural and functional organization and regulatory properties of glucokinase, which is predominantly expressed in β -cells of the pancreas and in liver hepatocytes. Considerable attention is paid to the possible role of glucokinase in the etiology and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and the development of approaches to normalize insulin secretion, glucose homeostasis, carbohydrate and lipid metabolism using regulators of glucokinase activity. Data are presented on the influence of variants in the glucokinase gene and glucokinase regulatory protein in the development of disorders of the insulin-secreting function of the pancreas. Thus, inactivating mutations in the glucokinase gene cause T2DM, while activating mutations lead to congenital hyperinsulinism. Data are discussed that L-arginine, allosterically interacting with glucokinase, stimulates insulin secretion and inhibits the degradation of the enzyme, protecting it from ubiquitination. It is concluded that glucokinase and functionally related proteins are promising targets when developing approaches to normalize the sensitivity of pancreatic β -cells to glucose, restore insulin secretion and glucose homeostasis in T2DM and other metabolic disorders. Data for this review were identified by searching MEDLINE, PubMed, and references of articles published in English and Russian between 1966 and 2024.

Key words: glucokinase, evolution, diabetes mellitus, glucokinase regulatory protein, S-nitrosylation

Received: 15.07.2024
Accepted: 02.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Kuznetsova L.A., Basova N.E., Shpakov A.O. Glucokinase: evolution, regulatory properties, role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 22-36. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.3

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД2 – сахарный диабет 2 типа;
 ПЖЖ – поджелудочная железа;
 ГК – гексокиназа;
 Г6Ф – глюкозо-6-фосфат;
 МС – метаболический синдром;
 РБГ – регуляторный белок гексокиназы;
 Ф1Ф – фруктозо-1-фосфат;
 Ф6Ф – фруктозо-6-фосфат;
 nNOS – нейрональная синтаза оксида азота;
 СЖК – свободные жирные кислоты.

РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ

Более века назад Карл Нойберг впервые предположил, что гликолитический распад молекулы глюкозы достигается за счет образования промежуточного соединения метилглиоксаля [1], и, хотя эта концепция, в конечном счете, оказалась неверной, она заложила первую ступень в пирамиду исследований механизма гликолиза, в котором ключевую роль играет фермент гексокиназа. Обычно гликолиз рассматривают как путь катаболизма глюкозы и производства энергии. Однако функции и назначение гликолиза гораздо шире, особенно в тех тканях, где экспрессируется глюкозофосфорилирующий фермент гексокиназа. Этот фермент наделяет гликолиз специальной функцией, состоящей в направленной регуляции метаболизма всего организма [1]. В β -клетках поджелудочной железы (ПЖЖ) гликолиз функционирует как преобразователь метаболизма, предназначенный для запуска и усиления физиологической секреции инсулина, стимулированной повышением уровня глюкозы.

Как известно, в организме человека и животных первая стадия метаболизма глюкозы катализируется гексокиназами (ГК; АТФ-зависимая D-гексоза-6-фосфотрансфераза, КФ 2.7.1.1). ГК являются консервативными в эволюционном аспекте ферментами и представляют собой семейство фосфотрансфераз с различными кинетическими свойствами, профилями экспрессии и субклеточной локализацией. Фосфорилирование глюкозы (или других моносахаридов) с помощью ГК происходит сразу после ее поступления в клетку и образования глюкозо-6-фосфата (Г6Ф) [2, 3]. Фосфорилирование сахаров обеспечивает две основные функции – реализуется первый этап метаболизма сахаров и происходит стимуляция рекрутирования углеводов из внешней среды посредством снижения внутриклеточной концентрации нефосфорилированной формы сахаров [4]. ГК способны фосфорилировать различные гексозы, включая маннозу, галактозу и фруктозу, но их предпочтительным субстратом является глюкоза [2]. Они составляют семейство ГК в составе актиноподобного суперсемейства АТФаз. У млекопитающих и других видов позвоночных идентифицированы и изучены четыре ГК (ГК I-IV), и все они играют важную роль в утилизации глюкозы [2-5]. При этом ГКIV, называемая

также гексокиназой, функционирует в большей степени как первичный преобразователь метаболизма глюкозы, регулятор, сенсор или датчик уровня глюкозы.

В СССР пионерскими работами в исследовании свойств мышечной гексокиназы в онтогенезе стали исследования доктора биологических наук, профессора, заведующей лаборатории эволюции эндокринных функций Института эволюционной физиологии и биохимии АН СССР Марианны Николаевны Перцевой. Ею была изучена активность гексокиназы в скелетных мышцах куриных эмбрионов и цыплят в процессе их развития. ГК скелетных мышц куриных эмбрионов и цыплят сходна по своему родству к глюкозе — по величине константы Михаэлиса (K_m), а также по способности фосфорилировать глюкозу и фруктозу, но отличается по чувствительности к pH среды [6]. Также под ее руководством проводились исследования по выяснению характера действия инсулина на гексокиназную активность мышц эмбрионов кур и цыплят разного возраста [6].

В то же время нам интересно представить, как далеко продвинулась биохимия в изучении ГК и особенно гексокиназы в здоровом организме и при заболевании СД2.

Данные для этого обзора были определены путем поиска в MEDLINE, PubMed и ссылках на статьи с использованием поисковых терминов «гексокиназа – эволюция – диабет». Были включены статьи, опубликованные на английском и русском языках в период с 1998 по 2024 год. Также мы включили данные из статьи 1966 года д.б.н., профессора, М.Н. Перцевой как начало исследований свойств мышечной гексокиназы в СССР.

РАЗДЕЛ 2. ЭВОЛЮЦИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕКСОКИНАЗ И КЛЮЧЕВОГО ИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЯ ГЛЮКОКИНАЗЫ

ГК I-III обладают высоким сродством к глюкозе, состоят из двух структурно сходных N- и C-концевых доменов (каждый с массой около 50 кДа) и их активность ингибируется Г6Ф. Следует отметить, что у ГКII оба домена являются каталитическими, в то время как N-концевые домены ГКI и ГКIII неспособны фосфорилировать глюкозу. Молекулярная масса гексокиназы составляет половину таковой ГК I-III (50 кДа), а сам фермент имеет более низкое сродство к глюкозе, не ингибируется Г6Ф и имеет черты сходства с предковым бактериальным ферментом [4]. В этой связи следует отметить, что ГК беспозвоночных животных, растений и грибов сходны с гексокиназой по размеру и также имеют только один каталитический домен [2-5]. Для объяснения дивергенции семейства генов ГК предложены две гипотезы, которые подтверждены в ходе анализа первичных структур этих ферментов [3, 4, 7, 8] (рис. 1). Анализ нуклеотидных последовательностей ГК у человека и приматов позволил обнаружить 6 ГК-подобных генов, в то время как в геномах большинства других организмов их пять [4, 8] (рис. 2). Пятый ГК-подобный ген был назван гексокиназным доменом НКDC1 и присутствует

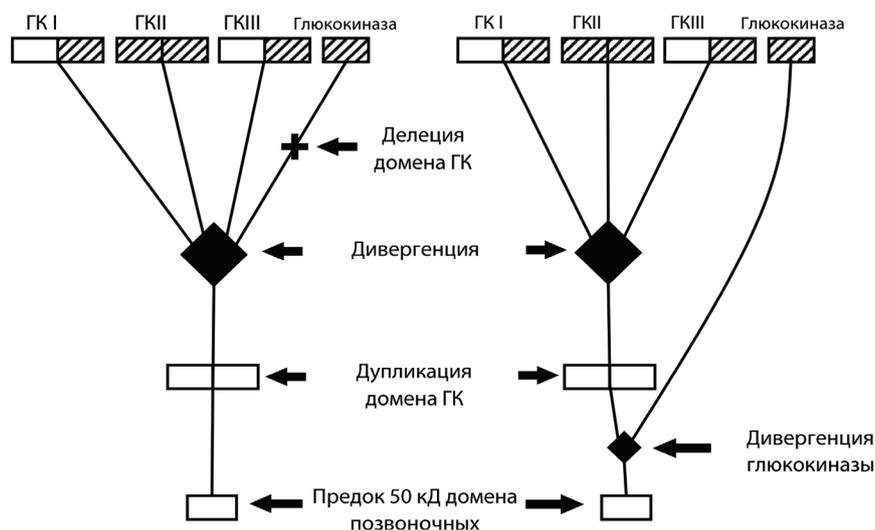
у всех позвоночных. Ген *HKDC1* расположен на хромосоме 10 и кодирует фермент с относительно низкой активностью (масса около 100 кДа), имеющий около 70 % гомологии первичной структуры с таковой ГKI [7]. Функции этой «дополнительной» ГК существенны для утилизации глюкозы и контроля чувствительности к инсулину, а также связаны с синдромом дефицита внимания/гиперактивности. Ряд функций белка *HKDC1* могут быть обусловлены тем, что он способен взаимодействовать с индуцибельной изоформой NO-синтазы [4, 9] (рис. 2). Геном человека и других приматов содержит шестую ГК-подобную последовательность, которая представляет собой копию гена GK2 и является псевдогеном, который, видимо, возник относительно недавно в эволюции [4].

Филогенетический анализ показал, что С-концевые домены GK I-III имеют большее сходство с глюкокиназой, чем с их N-концевыми доменами [3, 4, 8]. Следовательно, глюкокиназа является потомком ГК, которая содержала два домена, но затем утратила N-концевой домен после дивергенции от других ГК [4]. Тем самым, дупликация каталитического домена ГК, приведшая к образованию фермента с двумя доменами, произошла до дивергенции генов ГК (рис. 1) [3, 4]. Гены ГК найдены у беспозвоночных, включая морских ежей и оболочников, где ген ГК кодирует только один домен. Филогенетический анализ ГК позвоночных и беспозвоночных показал, что различные типы ГК позвоночных более близки друг другу, чем к таковым у беспозвоночных. Следовательно, дубликации генов, приведшие к ГК с массой 100 кДа, и образованию однодоменной глюкокиназы произошли уже после дивергенции позвоночных

от беспозвоночных животных. Наряду с этим установлено, что предковый ген ГК позвоночных кодировал два активных каталитических домена, и, следовательно, глюкокиназа потеряла N-концевой домен, а N-концевые домены ГKI и GKIII утратили ферментативную активность позднее, в процессе эволюции позвоночных [3, 4].

Следует, однако, отметить, что согласно данным других авторов, глюкокиназа отличалась от предка других генов ГК еще до дубликации домена [3]. Эти авторы предполагают, что ген глюкокиназы и его предковые формы никогда не обладали двумя ГК доменами, и его структура не менялась в эволюции позвоночных, в отличие от других ГК [3, 4]. Две предложенные эволюционные гипотезы различаются именно в отношении эволюции глюкокиназы. Экспериментальные исследования показали, что, хотя N-концевые домены ГKI и GKIII и утратили киназную активность, они выполняют регуляторные функции и способны связывать Г6Ф [9]. Следует отметить, что дальнейшие исследования эволюционных взаимоотношений ГК помогут более полно оценить механизмы дивергенции генов семейства ГК. Значительный вклад в оценку эволюции ГК может внести расшифровка и изучение кристаллической структуры ГК, включая уже проведенные исследования для ГKI и глюкокиназы, а также молекулярное моделирование их каталитических сайтов и сайт-направленный мутагенез, позволяющие выявить аминокислотные остатки и их кластеры, ответственные за каталитическую активность этих ферментов [3–5, 10] (рис. 2).

Экспрессия GK I-IV и *HKDC1* варьирует в разных тканях и при различных физиологических условиях.



Прямоугольники обозначают домены киназ, а сплошные ромбы – этапы дубликации гена, кодирующего эти домены. Заштрихованный домен соответствует функционально активному каталитическому домену фермента. Схема слева указывает на то, что дубликация гексокиназного домена произошла до расхождения генов гексокиназы с последующей потерей гексокиназного домена в случае глюкокиназы. Схема справа показывает, что домен глюкокиназы дивергировал еще до стадии дубликации гексокиназного домена (по [4, 8] с авторскими модификациями).

РИС. 1. Схема эволюции киназных доменов в гексокиназах позвоночных, включающая две модели, предложенные для эволюции этих ферментов

FIG. 1. The scheme of the evolution of kinase domains in vertebrate hexokinases, including two models proposed for the evolution of these enzymes

ГКI стабильно экспрессируется во всех тканях млекопитающих, но преимущественно локализована в головном мозге и почках, причем значительное влияние на ее экспрессию оказывают стрессорные факторы. ГКII преобладает в мышцах, сердце и жировой ткани, а ее экспрессия сильно зависит от гормонального и метаболического статуса. ГКIII в основном присутствует в селезенке и лимфоцитах и имеет широкий паттерн регуляции различными по природе факторами. Глюкокиназа является основной ГК в тканях, чувствительных к глюкозе, таких как печень и ПЖЖ, экспрессируется в энтероэндокринных клетках и головном мозге, и ее активность определяется как метаболическими факторами, так и физиологическим состоянием организма [4, 7, 10]. *HKDC1* дифференциально экспрессируется во многих тканях, а ее экспрессия в значительной степени повышается при некоторых формах рака, и это является признаком неблагоприятного прогноза онкологического заболевания [5, 9–11].

Образованный в реакции Г6Ф является первым стабильным внутриклеточным промежуточным продуктом метаболизма глюкозы и является субстратом для различных метаболических процессов, зависящих от типа клетки и ее метаболического статуса [2, 3]. Г6Ф может использоваться в гликолизе, гликогенезе, пентозофосфатном и гексозаминовом путях, играя ключевую роль в синтезе АТФ, анаболическом биосинтезе, накоплении глюкозы, увеличения восстановленного

никотинамиддинуклеотида (NADH) и в процессе гликозилирования белков [12]. Нарушенная регуляция ГК способствует развитию и прогрессированию патологий, включая метаболический синдром (МС), СД2 и сердечно-сосудистые заболевания, что обусловлено ролью этих ферментов не только в регулировании гликолиза, но и в восстановлении повреждений ДНК, окислительно-восстановительного баланса, апоптоза, аутофагии и ростовой активности клеток [5].

РАЗДЕЛ 3. РОЛЬ ГЛЮКОКИНАЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

В большинстве клеток ГКI–III обладают высоким сродством к глюкозе, причем способность ферментов фосфорилировать глюкозу достигает максимума при уровне глюкозы в плазме ~5 ммоль/л. Все эти формы ГК аллостерически ингибируются конечным продуктом реакции Г6Ф. Как видно из рисунка 3, способность ГК осуществлять контроль уровня глюкозы в крови ограничена, поскольку даже при незначительном превышении базового уровня глюкозы их активность достигает предельных значений, и они не способны значимо влиять на метаболизм глюкозы.

Глюкокиназа, напротив, является единственным представителем семейства ГК, активность которой варьирует при изменении уровней глюкозы,

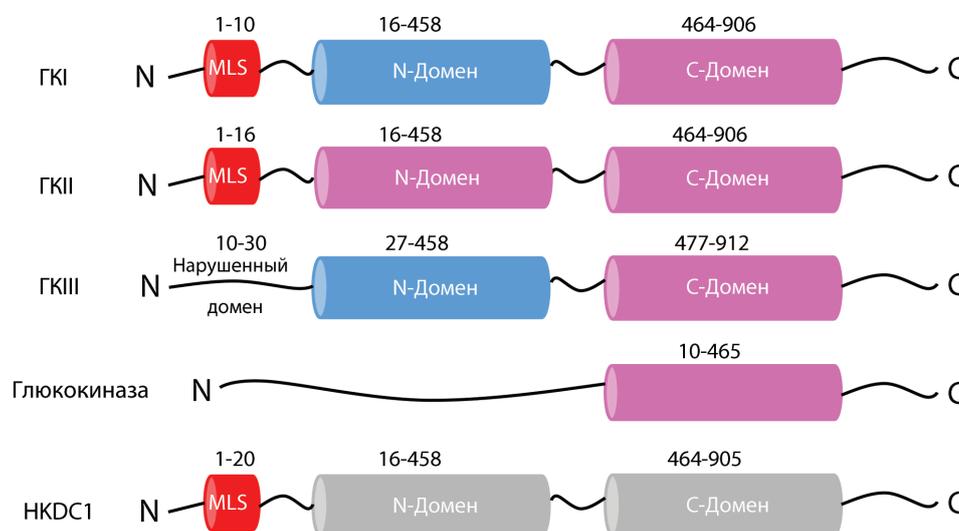


РИС. 2. Структурная организация функциональных доменов пяти изоформ гексокиназы (по [5] с нашими модификациями). Цилиндры розового цвета представляют домены с каталитической активностью, голубые цилиндры – домены, не обладающие каталитической активностью. Оба цилиндра в *HKDC1* окрашены в серый цвет, поскольку эта изоформа обладает очень низкой киназной активностью. MLS – сигнальная последовательность, необходимая для обеспечения правильной локализации фермента в митохондриях (цилиндр красного цвета)

FIG. 2. Structural organization of functional domains of five isoforms of hexokinase (according to [5] with our modifications). Pink cylinders represent domains with catalytic activity, blue cylinders represent domains without catalytic activity. Both barrels in *HKDC1* are colored gray because this isoform has very low kinase activity. MLS is a signal sequence necessary to ensure proper localization of the enzyme in mitochondria (red cylinder)

превышающих базовый. Не удивительно, что она преимущественно экспрессируется в клетках и тканях, в наибольшей степени вовлеченных в контроль уровня глюкозы и ее метаболизм – в β -клетках ПЖЖ и в гепатоцитах печени [13, 14]. Активность фермента имеет сигмоидальную зависимость от концентрации глюкозы с точкой перегиба при ~ 4 ммоль/л глюкозы, что близко к порогу секреции инсулина (~ 5 ммоль/л в панкреатических β -клетках человека). Кроме того, глюкокиназа обладает низким сродством к глюкозе ($EC_{50} \sim 8-10$ ммоль/л) и практически не насыщается при физиологических концентрациях глюкозы ($V_{max} > 20$ ммоль/л) и не ингибируется ГбФ. Подобные свойства фермента гарантируют, что скорость фосфорилирования глюкозы может варьировать в физиологическом диапазоне (от 3 до 15 ммоль/л) и пропорциональна внеклеточной концентрации глюкозы, что позволяет глюкокиназе служить сенсором и регулятором уровня глюкозы.

У человека ген глюкокиназы расположен на коротком плече 7-й хромосомы, он включает 12 экзонов и 11 интронов. Следует отметить, что регуляторные участки гена глюкокиназы в разных клетках имеют различную структуру. Так ген глюкокиназы, экспрессируемый в ПЖЖ, содержит последовательность ССААТ в регуляторной области на 5'-конце, в то время как соответствующая последовательность гена глюкокиназы, экспрессируемого в тканях печени, имеет другую нуклеотидную последовательность ТАТТТ. Различные структуры этих регуляторных последовательностей определяют различную экспрессию гена глюкокиназы и делают ее тканеспецифичной [15]. Глюкокиназа состоит из 465 аминокислотных остатков и содержит три субдомена – большой, малый и связывающий [16, 17]. Связывающий субдомен включает каталитический сайт глюкокиназы, а также участки связывания глюкозы и АТФ [14].

РАЗДЕЛ 4. РЕГУЛЯЦИЯ ГЛЮКОКИНАЗЫ РЕГУЛЯТОРНЫМ БЕЛКОМ ГЛЮКОКИНАЗЫ

В организме человека глюкокиназа синтезируется преимущественно в β -клетках ПЖЖ и в печени, а также в гипоталамусе и желудочно-кишечном тракте. Как отмечалось выше, тканеспецифическая экспрессия гена глюкокиназы опосредуется двумя промоторами, один из которых управляет экспрессией этого гена в β -клетках, а также в клетках кишечника и в нейронах, а другой контролирует экспрессию гена глюкокиназы в печени [4, 18, 19]. Специфичный для печени промотор повышает экспрессию глюкокиназы в ответ на повышение уровня глюкозы в крови [18–20]. Изменения уровня глюкозы в крови могут происходить быстро, с более высокой скоростью, чем эти изменения могут быть устранены путем усиления транскрипции гена глюкокиназы, поэтому большую роль в нормализации глюкозного гомеостаза имеют изменения активности глюкокиназы в печени, обеспечиваемые уже на посттрансляционном уровне [19, 20].

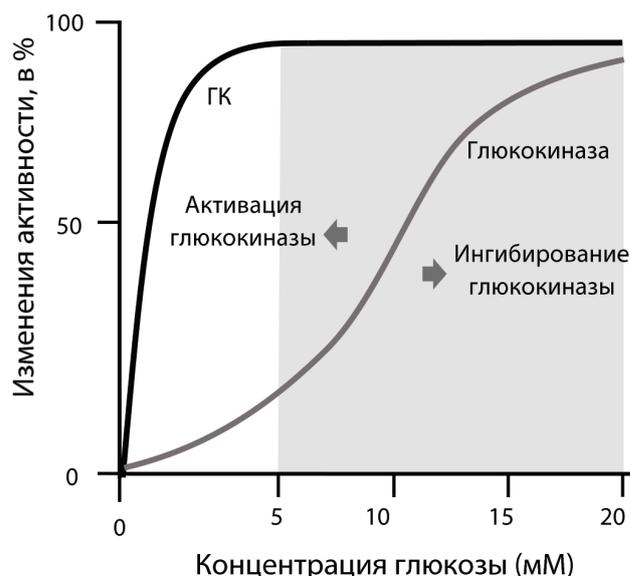


РИС. 3.

Активность глюкокиназы и гексокиназы I-III при физиологических концентрациях глюкозы (по [13] с авторскими изменениями)

FIG. 3.

Activity of glucokinase and hexokinase I-III at physiological glucose concentrations [13, with changes].

Посттрансляционно активность глюкокиназы контролируется с помощью регуляторного белка глюкокиназы (РБГ), связывание с которым приводит к потере активности глюкокиназы и ее перераспределению в ядро, в то время как активная глюкокиназа локализована в цитоплазме и не образует комплекса с РБГ [19, 20]. РБГ имеет массу 68 кДа и экспрессируется преимущественно в печени. Он взаимодействует с глюкокиназой, связываясь со специфическим сайтом и, тем самым, ингибируя ее активность и меняя локализацию в клетке [21]. При транслокации комплекса глюкокиназы и РБГ в ядре происходит стабилизация фермента и предотвращается его деградация, несмотря на снижение его функциональной активности [22]. Нокаут гена РБГ приводит к распределению глюкокиназы исключительно в цитоплазме, а в случае усиленной экспрессии РБГ активность глюкокиназы обнаруживается почти исключительно в ядре [21, 22]. Таким образом, РБГ позволяет посттранскрипционно регулировать активность глюкокиназы в печени, ингибируя активность фермента при низком уровне глюкозы в крови. Важно отметить, что РБГ экспрессируется почти исключительно в печени и поэтому является важным посттранскрипционным регулятором фермента печени у большинства позвоночных [23].

Гены РБГ идентифицированы у нескольких видов млекопитающих, амфибий и рыб. Они эволюционировали от бактериальной N-ацетилмурамат-6-фосфатэстеразы путем изменения специфичности связывания и потери ее этеразной активности [24]. При изучении генов РБГ у различных позвоночных были обнаружены виды животных с дефицитом этого белка и измененной активностью глюкокиназы в печени. Показаны

изменения вариантов гена или удаление гена РБГ у птиц, некоторых рептилий, жвачных парнокопытных животных, кошек, летучих мышей и ежей [23, 24]. При изучении генома птиц установлено, что ген РБГ был утерян еще у их общего предка, в то время как у рептилий он был утерян позднее, не на уровне общего предка, поскольку обнаружен у черепах [24]. У млекопитающих снижение активности РБГ обусловлено не делецией гена, а инактивирующими мутациями в нем, и лишь у отдельных представителей этого класса отмечали делецию гена РБГ. Изменение экспрессии гена РБГ, инактивирующие мутации в нем или его делеция в печени являются важными эволюционными механизмами, определяющими активность глюкокиназы, ее устойчивость и локализацию в клетке и степень вовлечения фермента в глюкозный гомеостаз, в значительной степени контролируемый гепатоцитами.

Подробно изучена роль РБГ в транспорте глюкокиназы в составе комплекса с ним в ядро. Показано, что РБГ и глюкокиназа могут поступать в ядро только путем активного переноса [19, 25]. Транспорт белков в ядро обеспечивается специфическими последовательностями выхода (NES) или входа (NLS), ответственными за транспорт белка через ядерную мембрану [21, 23]. Глюкокиназа не имеет NLS, но содержит NES [25], что означает, что она может выйти из ядра, но не способна в него проникнуть. РБГ же содержит NLS и обеспечивает вход глюкокиназы в ядро [25]. При высоких уровнях глюкозы в крови глюкокиназа диссоциирует от РБГ, благодаря ингибирующему влиянию на комплекс фруктозо-1-фосфата, и приобретает способность покинуть ядро и транслоцироваться в цитоплазму [19, 25].

Как отмечалось, РБГ функционирует в качестве ингибитора глюкокиназы [19, 26]. При голодании глюкокиназа неактивна и образует комплекс с РБГ в ядре гепатоцитов, а при повышении уровня глюкозы после приема пищи она диссоциирует от РБГ и выходит в цитоплазму, ее ферментативная активность повышается, что стимулирует гликолиз и синтез гликогена. Поскольку РБГ является ингибитором глюкокиназы, то первоначально считали, что снижение его экспрессии и активности или отсутствие РБГ в печени приведет к повышению активности фермента. Однако, при нокауте или нокдауне РБГ экспрессия и активность глюкокиназы в печени, напротив, снижалась. Таким образом, РБГ, негативно регулируя активность фермента, при этом оказывает на нее стабилизирующее воздействие. Важно отметить, что без достаточного пула глюкокиназы в ядре гепатоциты не способны мобилизовать достаточное количество фермента в цитоплазму в ответ на увеличение уровня глюкозы [19].

Интересно, что не только РБГ контролирует локализацию глюкокиназы в клетке, но и фермент влияет на субклеточную локализацию РБГ. У крыс при снижении или отсутствии глюкокиназы РБГ был локализован в цитоплазме гепатоцитов [19]. Возникает предположение, что присутствие РБГ в ядре зависит от количества белка глюкокиназы, поскольку комплекс РБГ с глюкокиназой образуется в соотношении 1:1 [25]. Изолируя

глюкокиназу в ядре, РБГ способствует минимальному фосфорилированию глюкозы в печени натошак и позволяет мобилизовать достаточное количество глюкокиназы в цитоплазму для метаболизма глюкозы после еды. Этот регуляторный механизм позволяет печени эффективно реагировать на колебания концентрации глюкозы в крови во время циклов приема пищи и натошак, помогая поддерживать концентрацию глюкозы в крови в пределах нормального физиологического диапазона [27].

Высокие концентрации глюкозы нарушают связывание РБГ с глюкокиназой, перемещают фермент в цитоплазму и стимулируют переход фермента в состояние высокого сродства к глюкозе. Низкомолекулярные активаторы глюкокиназы, в первую очередь производные фруктозы, влияют на стабильность комплекса РБГ с глюкокиназой и, тем самым, влияют на активность фермента. Фруктозо-1-фосфат (Ф1Ф) ингибирует связывание РБГ с глюкокиназой, а фруктозо-6-фосфат (Ф6Ф) усиливает его [28]. Ф1Ф, разрушая комплекс РБГ/глюкокиназа, способствует транслокации фермента в цитоплазму. Фосфорилированная фруктоза способствует фосфорилированию глюкозы более сильно и быстрее, чем сама глюкоза. Тем самым, глюкоза и фруктоза синергичным образом стимулируют транслокацию глюкокиназы в цитоплазму [28]. Введение каталитических количеств фруктозы увеличивает поглощение глюкозы печенью и накопление гликогена, улучшает толерантность к глюкозе [28, 29], а также восстанавливает способность глюкозы крови ингибировать глюконеогенез в печени [29]. Эти преимущества могут быть лишь кратковременными, поскольку образующийся параллельно Ф6Ф стабилизирует комплекс РБГ и глюкокиназы, ингибируя активность фермента.

Ядерно-цитоплазматическая транслокация глюкокиназы печени регулируется гормонами, которые, тем самым, регулируют активность глюкокиназы [20]. Глюкагон способствует связыванию глюкокиназы в ядре, а при повышении уровня глюкозы и фруктозы глюкагон способствует обратному процессу – транслокации глюкокиназы в цитоплазму [20]. Повышенный уровень циркулирующего в крови инсулина оказывает усиливающее воздействие на транслокацию глюкокиназы в цитоплазму и усиливает экспрессию мРНК фермента, способствуя поглощению глюкозы печенью [30].

В заключении можно отметить, что РБГ является важнейшим компонентом механизма транслокации глюкокиназы в ядро клеток печени, регулируя активность фермента в ответ на метаболические изменения. Этот механизм обеспечивает глюкозозависимую реактивность и чувствительность гепатоцитов, обеспечивая эффективное поглощение глюкозы в широком диапазоне концентраций этого моносахарида [30]. Вследствие этого идентификация и изучение факторов, лежащих в основе регуляции образования и устойчивости комплекса РБГ и глюкокиназы, имеет решающее значение для разработки новых стратегий профилактики и лечения метаболических нарушений, включая СД2 и МС.

РАЗДЕЛ 5. РОЛЬ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННОГО S-НИТРОЗИЛИРОВАНИЯ В КОНТРОЛЕ АКТИВНОСТИ ГЛЮКОКИНАЗЫ

В β -клетках ПЖЖ фосфорилирование глюкозы глюкокиназой является этапом, ограничивающим скорость секреции инсулина, и поэтому активность глюкокиназы является критическим фактором, определяющим чувствительность этих клеток к глюкозе [20, 30]. Глюкокиназа задает скорость метаболизма глюкозы в β -клетках, что делает ее основным регулятором секреции инсулина при стимуляции глюкозой. Как отмечалось выше, в структуре глюкокиназы имеются три субдомена: большой и малый (глобулярные) субдомены, а между ними связывающий субдомен с активным каталитическим сайтом, содержащий сайты связывания глюкозы и АТФ [16-19]. Большинство авторов придерживаются мнения, что для глюкокиназы характерны три конформации: открытая, закрытая и сверхоткрытая (супероткрытая). Открытая конформация соответствует состоянию связывания глюкозы и АТФ, а закрытая конформация соответствует функциональному состоянию, в котором фермент превращает глюкозу в Г6Ф [19, 30]. Супероткрытая или сверхоткрытая конформация — это неактивная конформация, когда глюкокиназа не взаимодействует с субстратом. В отсутствие глюкозы и при низком уровне этого моносахарида преобладает сверхоткрытая конформация [17]. Связывание с глюкозой стимулирует переход в открытую конформацию, после чего происходит второй конформационный переход, генерирующей закрытую конформацию, плотно охватывающую молекулу глюкозы. Закрытая конформация является временной, но может быть стабилизирована при высоких концентрациях глюкозы [30].

Уровень глюкозы в крови в состоянии покоя положительно коррелирует с активностью глюкокиназы, а варианты, изменяющие способность фермента фосфорилировать глюкозу, обуславливают различные заболевания, в том числе СД2 [14, 17, 30, 31]. Инактивирующие фермент варианты демонстрируют снижение секреции, стимулированной глюкозой, что приводит к повышению уровня глюкозы натощак и рассматривается как глюкокиназный СД молодого возраста – GCK MODY (диабет взрослого типа у молодых людей (англ. MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young), проявляющийся с наступлением зрелости. Активирующие патогенные варианты вызывают врожденную гиперинсулинемию [32]. В настоящее время обнаружено более 600 вариантов в гене глюкокиназы и из них 67 были функционально охарактеризованы. Многие авторы отмечают, что механизм, лежащий в основе глюкозозависимых изменений активности глюкокиназы в ПЖЖ, необычен [30–32]. Так, для глюкокиназы характерна ее посттрансляционная активация с помощью S-нитрозилирования в β -клетках ПЖЖ [30–32]. S-нитрозилирование состоит в модификации молекулы глюкокиназы и ее активности при воздействии на нее NO [31, 33–35].

Рассмотрим механизм, лежащий в основе активации глюкокиназы с участием NO в β -клетках ПЖЖ. В ряде работ показана локализация комплекса глюкокиназы и нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) в секреторных гранулах β -клеток [35–37]. Глюкокиназа прочно ассоциирована с секреторными гранулами даже при стимуляции высокими концентрациями глюкозы, и это позволяет предположить, что глюкоза сама по себе не является прямым регулятором локализации глюкокиназы [37, 38]. При этом инсулин способен стимулировать транслокацию глюкокиназы в цитоплазму. Регуляция с помощью инсулина происходит путем его влияния на комплекс, локализованный на поверхности секреторных гранул и содержащий глюкокиназу и nNOS [35].

При связывании глюкокиназы с nNOS на поверхности секреторных гранул, активация nNOS и синтез NO приводят к S-нитрозилированию глюкокиназы, и это может модулировать переход глюкокиназы в цитоплазму. Использование метода сайт-направленного мутагенеза позволило обнаружить 4 цистеин-содержащих сайта в молекуле глюкокиназы, потенциальные мишени для S-нитрозилирования (C220, C364, C371 и C434). С помощью сайт-направленного мутагенеза показано, что ключевую роль, как мишень S-нитрозилирования, играет C371. Он определяет эффективность взаимодействия глюкокиназы с секреторными гранулами и конформационные изменения в молекуле фермента [31, 35]. S-нитрозилирование по C371 высвобождает фермент из гранул и стимулирует его активность, влияя на стимулированную глюкозой секрецию инсулина [30]. Две сигнальные системы могут усиливать S-нитрозилирование глюкокиназы и, тем самым, модулировать активность фермента: 1) инсулин, действующий через инсулиновый рецептор и сопряженные с ним IRS-белки [34, 38]; и 2) глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), действующий через сопряженный с Gs-белком рецептор серпантинного типа [39, 40]. Механизмы, лежащие в основе гормональной стимуляции функций островков ПЖЖ, изучены недостаточно, поскольку трудно дифференцировать различия между системным и прямым воздействием таких гормонов на глюкокиназу и ее локализацию в клетке [39, 40]. Синергетическая активация глюкокиназы глюкозой и гормонами (GLP-1 и глюкагоном) может происходить на нескольких уровнях, в том числе включающих цАМФ-зависимые сигнальные пути. В пользу этого свидетельствует то, что повышение уровня цАМФ с помощью форсколина, мощного аллостерического активатора аденилатциклазы, и изобутилметилксантина, ингибитора цАМФ-активируемой фосфодиэстеразы, может также активировать глюкокиназу [33, 41].

При изучении модели, в которой инсулин посттрансляционно модулирует гранулярную локализацию и активность глюкокиназы, было продемонстрировано, что ингибиторы секреции инсулина препятствуют гранулярной локализации глюкокиназы, в то время как сам инсулин осуществляет ее тонкую модуляцию. Одним из механизмов здесь является посттрансляционное

S-нитрозилирование глюкокиназы, определяющее устойчивость и динамику образования гранул, содержащих инсулин и комплекс глюкокиназа/nNOS [30, 42]. Ингибирование nNOS блокирует стимулирующее действие инсулина на гранулярную локализацию глюкокиназы [38]. Экспрессия мутантных форм глюкокиназы и nNOS с повышенной способностью к взаимодействию между собой повышает содержание глюкокиназы в комплексе, ассоциированном с гранулами, в то время как экспрессия мутантных форм этих белков, не способных к такому взаимодействию, приводит к снижению содержания глюкокиназы в гранулах и снижению активности фермента [34]. Предполагают, что связанная с гранулами глюкокиназа является резервуаром для ее временного хранения, сохраняя фермент в активной форме, подобно тому, как это происходит при образовании комплекса глюкокиназы с РБГ. Взаимодействие глюкокиназы с гранулами опосредуется димерами nNOS, а интенсивное S-нитрозилирование способно нарушить это взаимодействие, поэтому этот механизм обеспечивает быструю мобилизацию существенных количеств глюкокиназы в цитоплазму при метаболическом вызове, что, несомненно, быстрее, чем синтез фермента *de novo*. В клетках ПЖЖ повышение активности глюкокиназы может быть достигнуто не только путем S-нитрозилирования С371, а также с помощью взаимодействия глюкокиназы с бифункциональным ферментом фосфофрукто-2-киназа/фруктозо-2,6-бисфосфатазой (PFK2) [42].

РАЗДЕЛ 6. ГЛЮКОКИНАЗА И ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

СД2 является распространенным эндокринным заболеванием, по значимости четвертой причиной смерти в развитых странах [43]. При прогрессировании СД2 у пациентов может быть высокий, нормальный или низкий уровень инсулина в результате нарушения функции β -клеток ПЖЖ и измененной секреции инсулина [43, 44]. На клеточном уровне избыток глюкозы, произведенный печенью, приводит к гипергликемии натощак, увеличению избытка свободных жирных кислот (СЖК) [43]. Патофизиология СД2 характеризуется дисфункцией β -клеток, нарушенной активностью рецепторов инсулина, инсулинорезистентностью, образованием неактивного инсулина и/или преждевременной его деградацией [45]. Для пациентов с СД2 характерны сердечно-сосудистые заболевания, повышенный риск ишемической болезни сердца, заболевания периферических сосудов, цереброваскулярные дисфункции, дислипидемия. В этой связи требуется контроль как уровня глюкозы в крови, так и концентрации и соотношения липидов [45, 46]. Дисфункция панкреатических β -клеток возникает в результате: а) снижения массы β -клеток, увеличения их апоптоза или снижения регенерации; б) длительной инсулинорезистентности, приводящей к истощению β -клеток, в) хронической гипергликемии, вызывающей глюкотоксичность; г) хронического повышения уровня

СЖК, вызывающего липотоксичность; д) отложения амилоида в β -клетках [43].

В β -клетках ПЖЖ глюкокиназа обеспечивает соответствие секреции инсулина уровню глюкозы в циркулирующей крови. По мере увеличения уровня глюкозы в крови наблюдается повышение активности глюкокиназы и синтез Г6Ф, что стимулирует высвобождение инсулина и поддерживает нормальный гомеостаз глюкозы [47]. В ПЖЖ ген глюкокиназы содержит нейроэндокринный промотор, который зависит от уровня глюкозы и управляет синтезом мРНК фермента [47]. Следует отметить, что глюкокиназа также служит сенсором глюкозы в ряде чувствительных к глюкозе нейронах гипоталамуса [48]. Важно отметить, что в α -клетках ПЖЖ глюкокиназа необходима для глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона [49, 50]. В отличие от β -клеток, активность глюкокиназы в α -клетках не зависит от уровня глюкозы, и в большей степени направлена на модуляцию и регуляцию белкового и жирового обмена [46-50].

При оценке роли глюкокиназы печени и ПЖЖ с развитием СД2 было показано увеличение активности фермента у пациентов с СД2, в том числе ассоциированным с ожирением [35, 36]. При этом обнаружено снижение активности глюкокиназы у пациентов с недавно диагностированным СД2. Как можно полагать, регуляция глюкокиназы многообразна и может осуществляться как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях и в печени, и в ПЖЖ [20]. В настоящее время предполагается, что при СД2 значительные колебания уровня глюкозы и глюкотоксичность ослабляют экспрессию гена глюкокиназы, нарушают регуляцию активности фермента с участием РБГ и nNOS, нарушают гормональную регуляцию экспрессии и активности глюкокиназы [20].

Критическая роль глюкокиназы для секреции инсулина ПЖЖ убедительно демонстрируется тем фактом, что инактивирующие мутации в гене глюкокиназы являются одной из причин диабета взрослого типа у молодых людей (англ. MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young), или глюкокиназный-MODY – GCK MODY, тогда как активирующие мутации приводят к врожденному гиперинсулинизму [14, 15]. Для GCK MODY характерна легко выраженная гипергликемия натощак, которая начинается с рождения и часто остается недиагностированной до более позднего возраста [14, 15].

РАЗДЕЛ 7. РЕГУЛЯТОРЫ ГЛЮКОКИНАЗЫ, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Активаторы глюкокиназы

Действие глюкокиназы может быть усилено активаторами фермента [51-54]. Активаторы глюкокиназы способны увеличить секрецию инсулина, усилить метаболизм глюкозы в печени, снизив ее уровень в крови. Однако, стимулируя секрецию инсулина при низких уровнях глюкозы, они могут способствовать

гипогликемии. Учитывая, что глюкокиназа имеет другой механизм регуляции активности в печени по сравнению с таковым в ПЖЖ, исследования сосредоточены на селективных для печени активаторах глюкокиназы [51-54]. Активаторы глюкокиназы представляют собой низкомолекулярные препараты, которые связываются с аллостерическим сайтом на молекуле фермента, стабилизируя его высокоаффинную для глюкозы конформацию и облегчая его активацию. Несмотря на успешные эксперименты на животных, клинические испытания активаторов глюкокиназы продемонстрировали низкую эффективность их действия, включая влияние на гипогликемию, стеатоз печени, гипертриглицеридемию, системную гипертензию при СД2 [51-54]. Активация глюкокиназы приводила к многочисленным изменениям генов, которые напоминали те, что были обнаружены в ПЖЖ у людей и мышей с СД2 [52-55]. Подобные изменения обнаруживались в период наиболее выраженной гипогликемии, и это позволяет считать, что они вызваны повышенной активностью глюкокиназы, а не повышенной концентрацией глюкозы в крови [56-58]. Это вызывает сомнения в перспективности активаторов глюкокиназы, как антидиабетических препаратов. Многие авторы придерживаются мнения, что они из-за побочных эффектов не найдут широкого применения в сахароснижающей терапии пациентов с СД2 [1, 59-61].

В то же время сейчас предпринимаются попытки создать новое поколение активаторов глюкокиназы, лишенных указанных выше недостатков. Среди них дорзаглиатин, активатор двойного действия, который влияет как на печень, так и на ПЖЖ, и успешно проходит III фазу клинических испытаний, показывая положительные результаты при лечении СД2 [51]. Исследования дорзаглиатина (HMS5552) обсуждаются в целом ряде работ, начиная с 2016 года [62]. III фаза клинического исследования показала, что после 24–52 недель лечения дорзаглиатином в дозе (50–75 мкг) значительно снижался уровень гликированного гемоглобина, уровень глюкозы в плазме натощак и уровень глюкозы через 2 часа после приема пищи, улучшалась функция β -клеток ПЖЖ и чувствительность их к инсулину по сравнению с таковыми в группе плацебо, а также его применение способствовало синтезу и накоплению гликогена в печени. Кроме того, наблюдалось увеличение индекса функции β -клеток (НОМА2-b) и снижение индекса инсулинорезистентности (НОМА2-IR) [63]. Дорзаглиатин хорошо переносился пациентами, при этом частота развития гипогликемии была низкой. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что дорзаглиатин является хорошо переносимым и эффективным средством лечения у пациентов со впервые выявленным СД2 [63-65]. В сентябре 2022 года дорзаглиатин (с контролем диеты и физическими упражнениями) в качестве монотерапии и в качестве дополнения к метформину был одобрен в Китае для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов с СД2 [66]. Опробован и другой препарат, гепатоселективный активатор ТТР399, который продемонстрировал минимальные

побочные эффекты и также имеет хороший потенциал для поддержания гомеостаза глюкозы при МС и СД2 [13, 51].

Ингибиторы глюкокиназы

Накапливаются данные, что снижение активности глюкокиназы также может предотвратить гипергликемию при СД2. Манногептулоза – семиуглеродный сахар, присутствующий в высоких концентрациях в авокадо, действует как конкурентный ингибитор глюкокиназы. Он предотвращает и обращает вспять вредные последствия хронической гипергликемии в β -клетках ПЖЖ. Обработка изолированных островков db/db-мышей в течение ночи манногептулозой усиливала секрецию инсулина и восстанавливала высвобождение инсулина [13, 67].

Снижение активности глюкокиназы может быть полезным при СД2, поскольку основной причиной прогрессирующей недостаточности β -клеток при СД2 является избыточный метаболизм глюкозы. Показано, что синтезированный глюкокиназой Г6Ф, а не сама глюкоза, вызывает снижение функции β -клеток ПЖЖ в ответ на хроническую гипергликемию или СД2, то есть активация глюкокиназы усугубляет снижение функции β -клеток при СД2. Обнаружено также, что снижение активности глюкокиназы предотвращает снижение функции β -клеток при гипергликемии в моделях СД у животных [13, 67]. Не удивительно, что ингибиторы глюкокиназы продемонстрировали хорошую терапевтическую эффективность при лечении СД2, и это обусловлено сохранением функций β -клеток ПЖЖ. Это подтверждается данными, полученными при изучении пациентов с гетерозиготными инактивирующими мутациями в гене глюкокиназы [13, 17]. В связи с этим ряд авторов выдвигают предположение, что ингибирование активности глюкокиназы при СД2 может снизить и оптимизировать усиленный гликолиз, улучшить функции и недостаточность β -клеток ПЖЖ.

В настоящее время принято считать, что секреция инсулина становится пульсирующей при определенном уровне глюкозы. После приема пищи происходит выброс инсулина с импульсами большой амплитуды, а при голодании наблюдаются импульсы малой амплитуды, или они вообще отсутствуют. Пульсирующая секреция инсулина является отличительной чертой здоровых β -клеток и вызывается колебаниями их метаболической и электрической активности. В отличие от непрерывной секреции инсулина, пульсирующий ритм его секреции подавляет выработку глюкозы в печени. В β -клетках такие пульсации важны для правильного перемещения гранул инсулина и их экзоцитоза [67].

Задолго до развития СД2, β -клетки становятся сверхчувствительными к глюкозе, что вызывает нарушение пульсации инсулина и гипергликемию. В результате возникает гиперсекреция инсулина, что в конечном итоге вызывает инсулинорезистентность. Продолжающаяся гиперактивность ПЖЖ может привести к истощению β -клеток, утрате их функции и развитию СД2. Для предотвращения или обращения вспять негативных последствий чрезмерной стимуляции, активность

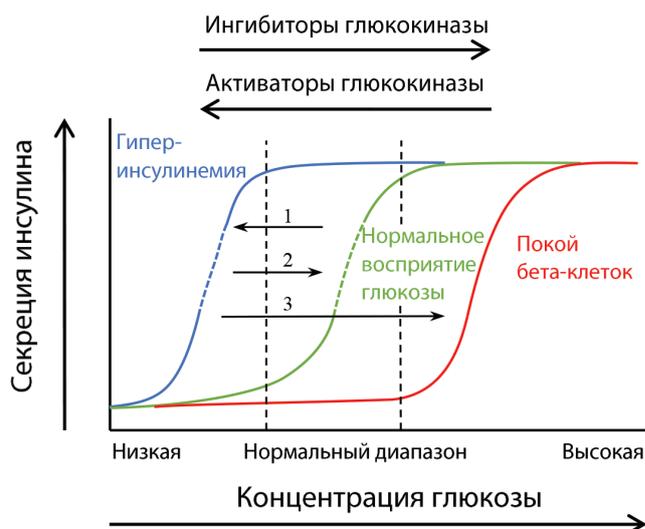
β -клеток должна быть снижена. Ряд авторов для этого предлагают снижать чрезмерно повышенную в β -клетках активность глюкокиназы [13, 67]. Гиперактивность гликолиза может быть ответственна за гиперинсулинемию на ранних стадиях СД2. Показано, что снижение активности глюкокиназы в островках ПЖЖ мышей с преддиабетом восстанавливает пульсацию и усиливает секрецию инсулина [13, 17, 67].

Следует отметить преимущества восстановления пульсации в β -клетках и печени. После нормализации активности глюкокиназы и восстановления пульсации обнаруживаются многочисленные полезные эффекты в β -клетках: снижение соотношения проинсулин/инсулин; ослабление воздействия провоспалительных цитокинов; снижение цитотоксического уровня кальция; улучшение усвоения кальция и уменьшение стресса эндоплазматического ретикулума. В печени же обнаруживается улучшение передачи сигналов на пострецепторных стадиях инсулинового сигналинга, что приводит к снижению выработки глюкозы и улучшению интернализации инсулиновых рецепторов и клиренса инсулина. Это иллюстрирует рисунок 4, на котором показано смещение кривых доза – ответ активности глюкокиназы в зависимости от концентрации глюкозы и уровня инсулина, поступившего в кровь при действии активаторов и ингибиторов.

РАЗДЕЛ 8. ВЛИЯНИЕ АРГИНИНА НА СТАБИЛЬНОСТЬ И АКТИВНОСТЬ ГЛЮКОКИНАЗЫ

После синтеза и повышения уровня Г6Ф с участием глюкокиназы наблюдается стимуляция секреции инсулина ПЖЖ. Наряду с этим показано, что глюкокиназа является одной из мишеней аргинина после секреции инсулина [68, 69]. С помощью сайт-направленного мутагенеза обнаружено, что аргинин способен связываться с тремя глутаматами – E256, E442 и E443, – в молекуле глюкокиназы. Следует подчеркнуть, что аргинин является одной из полунезаменимых аминокислот, получаемых в основном с пищей. В сытом состоянии, когда доступность глюкозы и L-аргинина высокая, L-аргинин, связываясь с глюкокиназой, стимулирует ее активность и индуцирует секрецию инсулина [68]. При голодании, когда концентрации L-аргинина и глюкозы снижаются, происходит уменьшение синтеза Г6Ф при диссоциации аргинина от глюкокиназы и усиливается деградация глюкокиназы, вызванная цереблоном [68, 69]. Для увеличения аргинин-опосредуемой секреции инсулина необходимо присутствие достаточного уровня глюкозы. Механизм, посредством которого L-аргинин увеличивает секрецию инсулина, заключается не только во взаимодействии с глюкокиназой, но и в транспорте этой аминокислоты в клетку с участием переносчиков CAT1-2 и SLC7A1-2 [70].

Недостаток аргинина снижает секрецию инсулина. Это указывает на то, что аргинин является усилителем инсулиновой секреции, а также предотвращает



1 – синяя кривая: наблюдается увеличение активности глюкокиназы задолго до постановки диагноза СД2, кривая смещается влево, что приводит к гиперинсулинемии (пунктирная часть линии).
2 – зеленая кривая: снижение активности глюкокиназы может восстановить нормальное восприятие глюкозы и пульсацию секреции инсулина (пунктирная часть линии).
3 – красная кривая: ингибирование во время покоя β -клеток не допускает колебаний и почти полностью останавливает секрецию инсулина при физиологическом уровне глюкозы в крови.

РИС. 4.

Кривые доза – ответ для активности глюкокиназы при действии глюкозы и концентрации инсулина в крови в ответ на действие активаторов и ингибиторов фермента (по [61] с авторскими модификациями)

FIG. 4.

Dose – response curves for glucokinase activity under the influence of glucose and the concentration of insulin in the blood in response to the action of enzyme activators and inhibitors (according to [61] with author`s modifications)

протеолиз глюкокиназы в β -клетках, который осуществляется убиквитинлигазой E3 (cereblon), которая ответственна за зависимую от убиквитинирования деградацию фермента [68, 69]. Глюкокиназа является предпочтительной мишенью для L-аргинина в секреторных гранулах ПЖЖ. Полагают, что аргинин действует на инсулиновую секрецию, по меньшей мере, через два пути, один из которых активируется как L-, так и D-аргинином в эндоплазматическом ретикулуме, а другой только L-аргинином в секреторных гранулах ПЖЖ, и оба пути стимулируют секрецию инсулина [68-71]. При голодании уровни циркулирующей глюкозы и аргинина снижаются, что приводит и к снижению уровня инсулина для предотвращения гипогликемии. Учитывая ключевую роль глюкокиназы при секреции инсулина, деградация фермента путем убиквитинирования при утрате аргинина может служить одним из основных механизмов предотвращения гипогликемии во время голодания [68, 69]. Обнаружен субдомэн UIM33–36 на C-конце глюкокиназы, как мишень для убиквитинлигазы-E3, связывание, с которым регулируется L-аргинином. Таким образом, L-аргинин, стимулируя глюкокиназу, защищает ее от деградации,

опосредованной убиквитинированием, и это одновременно индуцирует секрецию инсулина [68, 69].

РАЗДЕЛ 9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре рассматриваются механизмы регуляции глюкокиназы в β -клетках ПЖЖ и в гепатоцитах печени, в том числе роль глюкокиназы в патогенезе СД2. Этот фермент наделяет гликолиз направляющей функцией для регуляции промежуточного метаболизма. В β -клетках глюкокиназа действует как преобразователь и модулятор запуска и усиления секреции инсулина, стимулированной глюкозой, и обеспечивает накопление гликогена в печени. СД2 может быть вызван рядом факторов, в том числе вариантами в генах, приводящими к пониженной или избыточной экспрессии глюкокиназы, изменению уровня РБГ и nNOS. Критическая роль глюкокиназы для секреции инсулина ПЖЖ убедительно демонстрируется тем, что инактивирующие мутации в гене глюкокиназы вызывают СД2, тогда как активирующие мутации приводят к врожденному гиперинсулинизму. РБГ, взаимодействуя с ферментом в ядре гепатоцита, обеспечивает минимальное фосфорилирование глюкозы в печени натошак, а после еды позволяет мобилизовать достаточное количество глюкокиназы в цитоплазму, что усиливает зависимый от нее метаболизм глюкозы. Этот регуляторный механизм позволяет печени эффективно реагировать на колебания концентрации глюкозы в крови во время циклов приема пищи и натошак, помогая поддерживать концентрацию глюкозы в крови в пределах нормального физиологического диапазона. Молекулярная терапия, направленная на регуляцию активности глюкокиназы, может быть одним из решений проблемы СД2, поскольку активаторы глюкокиназы и особенно гепатоселективные активаторы способны улучшить резистентность к инсулину, нормализовать липидный и углеводный обмен. В то же время не меньшие перспективы имеют и ингибиторы глюкокиназы, которые способны нормализовать секрецию инсулина. Показано, что L-аргинин специфично связывается с молекулой глюкокиназы и ведет себя как ингибитор дегградации фермента при убиквитинировании, тем самым нормализуя секрецию инсулина и глюкозный гомеостаз. При этом глюкокиназа представляет собой привлекательную мишень для нормализации эндокринной функции ПЖЖ и печени и восстановления нормального ритма пульсации инсулина на ранних стадиях СД2.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00263-25-00.

Благодарности

Памяти М.Н. Перцевой, нашего научного руководителя на протяжении многих лет, с глубокой благодарностью за доброе отношение и мудрые советы мы бы хотели посвятить этот обзор.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lenzen S. A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation: history and current status. *J. Biol. Chem.* 2014; 289: 12189–94. doi: 10.1074/jbc.R114.557314
2. Wilson JE. Isozymes of mammalian hexokinase: Structure, subcellular localization and metabolic function. *J. Exp. Biol.* 2003; 206(Pt12): 2049–2057. doi: 10.1242/jeb.00241
3. Cardenas ML, Cornish-Bowden A, Ureta T. Evolution and regulatory role of the hexo-kinases. *Biochim. Biophys. Acta.* 1998; 1401(3): 242-64. doi: 10.1016/s0167-4889(97)00150-x
4. Irwin DM, Tan H. Evolution of glucose utilization: glucokinase and glucokinase regulator protein. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2014; 70: 195-203. doi: 10.1016/j.ympev.2013.09.016
5. Guo D, Meng Y, Jiang X, Lu Z. Hexokinases in cancer and other pathologies. *Cell Insight.* 2023; 2(1): 100077. doi: 10.1016/j.cellin.2023.100077
6. Перцева М.Н. О некоторых свойствах гексокиназы мышц кур в онтогенезе. Журнал эв. биохимии и физиол. 1966; 2(5): 419-422. [Pertseva MN. On some properties of muscle hexokinase in ontogenesis of hen. *Journal of Evolutional Biochemistry and Physiology.* 1966; 2(5): 419-422. (In Russ.)].
7. Farooq Z, Ismail H, Bhat SA, Layden BT, Khan MW. Aiding Cancer's "Sweet Tooth": Role of Hexokinases in Metabolic Reprogramming. *Life (Basel).* 2023; 13(4): 946. doi: 10.3390/life13040946
8. Griffin LD, Gelb BD, Wheeler D, Davison V, McCabe ER. Mammalian hexokinase 1: evolutionary conservation and structure to function analysis. *Genomics.* 1991; 11(4): 1014-1024. doi: 10.1016/0888-7543(91)90027-c
9. Tsai HJ. Functional organization and evolution of mammalian hexokinases: mutations that caused the loss of catalytic activity in N-terminal halves of type I and type III isozymes. *Arch. Biochem. Biophys.* 1999; 369(1): 149-156. doi: 10.1006/abbi.1999.1326
10. Choi JM, Seo MH, Kyeong HH, Kim E, Kim HS. Molecular basis for the role of glucokinase regulatory protein as the allosteric switch for glucokinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(25): 10171-10176. doi: 10.1073/pnas.1300457110
11. Zapater JL, Lednovich KR, Khan MW, Pusec CM, Layden BT. Hexokinase domain-containing protein-1 in metabolic diseases and beyond. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2022; 33: 72–84. doi: 10.1016/j.tem.2021.10006
12. Ciscato F, Filadi R, Masgras I, Pizzi M, Marin O, Damiano N, et al. Hexokinase 2 displacement from mitochondria-associated membranes prompts Ca²⁺-dependent

death of cancer cells. *EMBO Reports*. 2020; 21(7): e49117. doi: 10.15252/embr.201948117

13. Ashcroft FM, Lloyd M, Haythorne EA. Glucokinase activity in diabetes: Too much of a good thing? *Trends Endocrinol metabolism*. 2023; 34(2): 119–30. doi: 10.1016/j.tem.2022.12.007

14. Matschinsky FM, Wilson DF. The central role of glucokinase in glucose homeostasis: a perspective 50 years after demonstrating the presence of the enzyme in islets of Langerhans. *Front. Physiol*. 2019; 10: 148. doi: 10.3389/fphys.2019.00148

15. Gersing S, Schulze TK, Cagiada M, Stein A, Roth FP, Lindorff-Larsen K, et al. Characterizing glucokinase variant mechanisms using a multiplexed abundance assay. *Genome Biol*. 2024; 16; 25(1): 98. doi: 10.1186/s13059-024-03238-2

16. Rubtsov PM, Igudin EL, Tiulpakov A.N. Glucokinase and glucokinase regulatory proteins as molecular targets for novel antidiabetic drugs. *Mol Biol (Mosk)*. 2015; 49(4): 555-560. doi: 10.7868/S002689841504014X

17. Ren Y, Li L, Li W, Huang Y, Cao S. Glucokinase as an emerging anti-diabetes target and recent progress in the development of its agonists. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. 2022; 37(1): 606–615. doi: 10.1080/14756366.2021.2025362

18. Park JM, Kim TH, Jo SH, Kim MY, Ahn YH. Acetylation of glucokinase regulatory protein decreases glucose metabolism by suppressing glucokinase activity. *Sci Rep*. 2015; 5: 17395. doi: 10.1038/srep17395

19. Jin L, Guo T, Li Z, Lei Z, Li H, Mao Y, et al. Role of Glucokinase in the subcellular localization of glucokinase regulatory protein. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16(4): 7377-7393. doi: 10.3390/ijms16047377

20. Agius L. Hormonal and metabolite regulation of hepatic glucokinase. *Annu Rev Nutr*. 2016; 17; 36: 389-415. doi: 10.1146/annurev-nutr-071715-051145

21. Paliwal A, Paliwal V, Jain S, Paliwal S, Sharma S. Current insight on the role of glucokinase and glucokinase regulatory protein in diabetes. *Mini Rev Med Chem*. 2024; 24(7): 674-688. doi: 10.2174/13895575236662308231519

22. Kaushik A, Kaushik M. Recent updates on glucokinase activators and glucokinase regulatory protein disrupters for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2019; 15(3): 205-212. doi: 10.2174/1573399814666180724100749

23. Wang ZY, Jin L, Tan H, Irwin DM. Evolution of hepatic glucose metabolism: liver-specific glucokinase deficiency explained by parallel loss of the gene for Glucokinase Regulatory Protein (GCKR). *PLoS One*. 2013; 8(4): e60896. doi: 10.1371/journal.pone.0060896

24. Veiga-da-Cunha M, Sokolova T, Opperdoes F, Van Schaftingen E. Evolution of vertebrate glucokinase regulatory protein from a bacterial N-acetylmuramate 6-phosphate etherase. *Biochem. J*. 2009; 423: 323–332. doi: 10.1042/BJ20090986

25. Marfori M, Mynott A, Ellis JJ, Mehdi AM, Saunders NF, Curmi PM, et al. Molecular basis for specificity of nuclear import and prediction of nuclear localization. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1813: 1562-1577. doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.10.013

26. Ford BE, Chachra SS, Rodgers K, Moonira T, Al-Oanzi ZH, Anstee QM, et al. The gckr-P446I gene variant predisposes to raised blood cholesterol and lower blood glucose in the P446I mouse—a model for gckr rs1260326. *Mol. Metab*. 2023; 72: 101722. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101722

27. Zhang Z, Ji G, Li M. Glucokinase regulatory protein: a balancing act between glucose and lipid metabolism in NAFLD. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1247611. doi: 10.3389/fendo.2023.1247611

28. Barosa C, Ribeiro RT, Andrade R, Raposo JF, Jones JG. Effects of Meal Fructose/Glucose composition on postprandial glucose appearance and hepatic glycogen synthesis in healthy subjects. *J. Clin. Med*. 2021; 10(4): 596. doi: 10.3390/jcm10040596

29. Smith EVL, Dyson RM, Weth FR, Berry MJ, Gray C. Maternal fructose intake, programmed mitochondrial function and predisposition to adult disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23(20): 12215. doi: 10.3390/ijms232012215

30. Sternisha SM, Miller BG. Molecular and cellular regulation of human glucokinase. *Arch. Biochem. Biophys*. 2019; 663: 199-213. doi: 10.1016/j.abb.2019.01.011

31. Zhou HL, Premont RT, Stamler JS. The manifold roles of protein S-nitrosylation in the life of insulin. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2022; 18(2): 111-128. doi: 10.1038/s41574-021-00583-1

32. Sternisha SM, Liu P, Marshall AG, Miller BG. Mechanistic Origins of Enzyme Activation in human glucokinase variants associated with Congenital Hyperinsulinism. *Biochemistry*. 2018; 57(10): 1632-1639. doi: 10.1021/acs.biochem.8b00022

33. Seckinger KM, Rao VP, Snell NE, Mancini AE, Markwardt ML, Rizzo MA. Nitric Oxide Activates β -Cell Glucokinase by Promoting Formation of the “Glucose-Activated” State. *Biochemistry*. 2018; 57(34): 5136–5144. doi: 10.1021/acs.biochem.8b00333

34. Markwardt ML, Seckinger KM, Rizzo MA. β -Regulation of glucokinase by intracellular calcium levels in pancreatic β -Cells. *J. Biol. Chem*. 2016; 291: 3000-3009. doi: 10.1074/jbc.M115.692160

35. Gheibi S, Ghasemi A. Insulin secretion: The nitric oxide controversy. *EXCLI J*. 2020; 19: 1227-1245. doi: 10.17179/excli2020-2711

36. Bahadoran Z, Mirmiran P, Ghasemi A. Role of nitric oxide in insulin secretion and glucose metabolism. *Trends Endocrinol. Metab*. 2020; 31: 118-130. doi: 10.1016/j.tem.2019.10.001

37. Lajoix AD, Reggio H, Chardes T, Peraldi-Roux S, Tribillac F, Roye M, et al. A neuronal isoform of nitric oxide synthase expressed in pancreatic beta-cells controls insulin secretion. *Diabetes*. 2001; 50: 1311-1323. doi: 10.2337/diabetes.50.6.1311

38. Rizzo MA, Piston DW. Regulation of β -cell glucokinase by S-nitrosylation and association with nitric oxide synthase. *J. Cell Biol*. 2003; 161: 243–248. doi: 10.1083/jcb.200301063

39. Basu L, Bhagat V, Ching MEA, Di Giandomenico A, Dostie S, Greenberg D, et al. Recent developments in islet biology: a review with patient perspectives. *Can J Diabetes*. 2023; 47(2): 207-221. doi: 10.1016/j.cjcd.2022.11.003

40. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol. Rev.* 2015; 95: 513-548. doi: 10.1152/physrev.00013.2014
41. Takeda Y. Theoretical investigations into the quantitative mechanisms underlying the regulation of [cAMP]_i, membrane excitability and [Ca²⁺]_i during GLP-1 Stimulation in Pancreatic β Cells. *Yakugaku Zasshi.* 2016; 136(3): 467-471. doi: 10.1248/yakushi.15-00246-2
42. Langer S, Waterstradt R, Hillebrand G, Santer R, Baltrusch S. The novel GCK variant p.Val455Leu associated with hyperinsulinism is susceptible to allosteric activation and is conducive to weight gain and the development of diabetes. *Diabetologia.* 2021; 64(12): 2687-2700. doi: 10.1007/s00125-021-05553-w
43. Vieira R, Souto SB, Sánchez-López E, Machado AL, Severino P, Jose S, et al. Sugar-lowering drugs for Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome-Review of Classical and New Compounds: Part-I. Pharmaceuticals. 2019; 12(4): 152. doi: 10.3390/ph12040152
44. Vivot K, Pasquier A, Goginashvili A, Ricci R. Breaking Bad and Breaking Good: Beta-Cell Autophagy Pathways in Diabetes. *J. mol. biol.* 2020; 432(5): 1494-1513. doi: 10.1016/j.jmb.2019.07.030
45. Timper K, Donath MY. Diabetes mellitus Type 2 – The new face of an old lady. *Swiss Med. Wkly.* 2012; 142: w13635. doi: 10.4414/smw.2012.13635
46. Retnakaran R, Pu J, Emery A, Harris SB, Reichert SM, Gerstein HC, et al. Determinants of sustained stabilization of beta-cell function following short-term insulin therapy in type 2 diabetes. *Nat. Commun.* 2023; 14: 4514. doi: 10.1038/s41467-023-40287-w
47. Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2021; 22: 142–158. doi: 10.1038/s41580-020-00317-7
48. Hou J, Li Z, Zhong W, Hao Q, Lei L, Wang L, et al. Temporal transcriptomic and proteomic landscapes of deteriorating pancreatic islets in type 2 diabetic rats. *Diabetes.* 2017; 66: 2188-2200. doi: 10.2337/db16-1305
49. Moede T, Leibiger B, Sanchez PV, Dare E, Kohler M, Muhandiramlage TP, et al. Glucokinase intrinsically regulates glucose sensing and glucagon secretion in pancreatic alpha cells. *Sci. Rep.* 2020; 10: 20145. doi: 10.1038/s41598-020-76863-z
50. Bahl V, May CL, Perez A, Glaser B, Kaestner KH. Genetic activation of α-cell glucokinase in mice causes enhanced glucose-suppression of glucagon secretion during normal and diabetic states. *Mol. Metab.* 2021; 49101193. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101193
51. Haddad D, Dsouza VS, Al-Mulla F, Al Madhoun A. New-Generation Glucokinase Activators: Potential Game-Changers in Type 2 Diabetes Treatment. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(1): 571. doi: 10.3390/ijms25010571
52. Hussain S, Richardson E, Ma Y, Holton C, Backer ID, Buckley N, et al. Glucokinase activity in the arcuate nucleus regulates glucose intake. *J. Clin. Invest.* 2015; 125: 337-349. doi: 10.1172/JCI77172
53. Nakamura A, Omori K, Terauchi Y. Glucokinase activation or inactivation: Which will lead to the treatment of type 2 diabetes? *Diabetes Obes. Metab.* 2021; 23: 2199–2206. doi: 10.1111/dom.14459
54. Liu J, Fu H, Kang F, Ning G, Ni Q, Wang W, et al. β-Cell glucokinase expression was increased in type 2 diabetes subjects with better glycemic control. *J. Diabetes.* 2023; 15: 409-418. doi: 10.1111/1753-0407.13380
55. Nakamura A, Terauchi Y. Present status of clinical deployment of glucokinase activators. *J. Diabetes Investig.* 2015; 6: 124–132. doi: 10.1111/jdi.12294
56. Li C, Juliana CA, Yuan Y, Li M, Lu M, Chen P, et al. Phenotypic characterization of congenital hyperinsulinism due to novel activating glucokinase mutations. *Diabetes.* 2023; 72(12): 1809-1819. doi: 10.2337/db23-0465
57. Sarabu R, Berthel SJ, Kester RF, Tilley JW. Novel glucokinase activators: a patent review (2008–2010). *Expert Opin. Ther. Pat.* 2011; 21: 13-33. doi: 10.1517/13543776.2011.542413
58. Xu J, Lin S, Myers RW, Addona G, Berger JP, Campbell B, et al. Novel, highly potent systemic glucokinase activators for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017; 27(9): 2069-2073. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.10.085
59. Li W, Zhang X, Sun Y, Liu Z. Recent clinical advances of glucokinase activators in the treatment of diabetes mellitus type 2. *Pharmazie.* 2020; 75(6): 230-235. doi: 10.1691/ph.2020.0409
60. Bloomgarden Z. Glucokinase and the potential of glucokinase activation in type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2019; 11(8): 626-627. doi: 10.1111/1753-0407.12937
61. Whitticar NV, Nunemaker CS. Reducing glucokinase activity to enhance insulin secretion: a counterintuitive theory to preserve cellular function and glucose homeostasis. *Front Endocrinol.* 2020; 11: 378. doi: 10.3389/fendo.2020.00378
62. Xu H, Sheng L, Chen W, Yuan F, Yang M, Li H, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of novel glucokinase activator HMS5552: Results from a first-in-human single ascending dose study. *Drug Des. Dev. Ther.* 2016; 10: 1619–1626. doi: 10.2147/DDDT.S105021
63. Yu Y, Yang X, Tong K, Yin S, Hu G, Zhang F, et al. Efficacy and safety of dorzagliatin for type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 1041044. doi: 10.3389/fcvm.2022.1041044
64. Zhu D, Zhang Y, Chen L. 182-OR: A novel dual-acting glucokinase activator (GKA) dorzagliatin (HMS5552) achieved primary efficacy endpoint with good safety profiles in T2DM patients after 24 weeks of treatment in a phase III monotherapy trial. *Diabetes.* 2020; 69(Suppl. S1): 182-OR. doi: 10.2337/db20-182-OR
65. Zhu D, Li X, Ma J, Zeng J, Gan S, Dong X, et al. Dorzagliatin in drug-naive patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat. Med.* 2022; 28: 965–973. doi: 10.1038/s41591-022-01802-6
66. Syed YY. Dorzagliatin: First Approval. *Drugs.* 2022; 82: 1745–1750. doi: 10.1007/s40265-022-01813-0

67. Satin LS, Butler PC, Ha J, Sherman AS. Pulsatile insulin secretion, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Mol Aspects Med.* 2015; 42: 61-77. doi: 10.1016/j.mam.2015.01.003
68. Cho J, Horikawa Y, Enya M, Takeda J, Imai Y, Handa H, et al. Arginine prevents cereblon-mediated ubiquitination of glucokinase and stimulates glucose-6-phosphate production in pancreatic β -cells. *Commun Biol.* 2020; 3: 497. doi: 10.1038/s42003-020-01226-3
69. Cho J, Miyagawa A, Yamaguchi K, Abe W, Tsugawa Y, Yamamura H, et al. UDP-Glucose: A cereblon-dependent glucokinase protein degrader. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 9094. doi: 10.3390/ijms23169094
70. Yuan C, Zhang X, He Q, Li J, Lu J, Zou X. L-arginine stimulates CAT-1-mediated arginine uptake and regulation of inducible nitric oxide synthase for the growth of chick intestinal epithelial cells. *Mol Cell Biochem.* 2015; 399(1-2): 229-36. doi: 10.1007/s11010-014-2249-2
71. Bekes M, Langley DR, Crews CM. PROTAC targeted protein degraders: The past is prologue. *Nat. Rev. Drug Dis.* 2022; 21: 181–200. doi: 10.1038/s41573-021-00371-6

Сведения об авторах

Кузнецова Людмила Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейробиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук; e-mail: praskovia1231@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9215-6018>

Басова Наталья Евгеньевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейробиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук; e-mail: basovnat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7316-2882>

Шпаков Александр Олегович – доктор биологических наук, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейробиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук; e-mail: alex_shpakov@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3162>

Information about the authors

Lyudmila A. Kuznetsova – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the laboratory of molecular endocrinology and neurochemistry, Sechenov Institute of evolutionary physiology and biochemistry of the Russian Academy of Sciences; e-mail: praskovia1231@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9215-6018>

Nataliia E. Basova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the laboratory of molecular endocrinology and neurochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences; e-mail: basovnat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7316-2882>

Alexander O. Shpakov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the laboratory of molecular endocrinology and neurochemistry, deputy director of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences; e-mail: alex_shpakov@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4293-3162>

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ И ИХ СВЯЗЬ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА (ПРОСПЕКТИВНОЕ 6-МЕСЯЧНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Григоричева Е.А.¹,
Гессен Г.Р.²,
Серова Т.В.¹,
Базаркина Л.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (454096, г. Челябинск, Воровского, 64, Россия)

² БУ ХМАО-Югры «Югорская городская больница» (628260, Тюменская область, ХМАО-Югра, г. Югорск, ул. Попова, д. 29/1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Григоричева Елена Александровна,
e-mail: LENA@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Текущая и перенесенная инфекция COVID-19 может провоцировать и усугублять течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, инициируя процессы тромбообразования, воспаления и синтеза фибриногена, поражая плевроперикардальное пространство, увеличивая нагрузку на правые отделы сердца. Стадийность инфекционного процесса требует проведения проспективных исследований для верификации характера поражения сердца и его связи с клиническими проявлениями и прогнозом в каждой из фаз.

Цель. Выявить особенности поражения сердца после перенесенной инфекции COVID-19 с поражением легких у практически здоровых людей, динамику их состояния при 6-месячном проспективном наблюдении, и сопоставить их с клиническими проявлениями постковидного синдрома.

Материалы и методы. Проведено закрытое когортное проспективное (6-месячное) клиническое и эхокардиографическое исследование 100 пациентов. Данные эхокардиографического исследования были сопоставлены с клиническими проявлениями постковидного синдрома.

Результаты. В первый месяц наблюдения у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 основными клиническими проявлениями были общая слабость, одышка при физической нагрузке, отеки нижних конечностей, сердцебиение, артериальная гипертензия, торакалгия, на эхокардиографии – дилатация левого предсердия и правого желудочка, увеличение давления в легочной артерии, признаки нарушения релаксации левого желудочка, клапанные регургитации, наличие жидкости в полости перикарда, с положительной динамикой к 6 месяцу наблюдения. Показатели эхокардиографии достоверно ассоциированы с одышкой, общей слабостью, сердцебиением, повышением артериального давления, отеками на ногах.

Заключение. В первый месяц после перенесенной инфекции COVID-19 в изучаемой группе пациентов на эхокардиографии характерными являются дилатация камер сердца, повышение систолического давления в легочной артерии и клапанные регургитации, нарушение диастолической функции левого желудочка и наличие жидкости в полости перикарда со стабилизацией показателей к шестому месяцу. Получена связь показателей эхокардиографии.

Ключевые слова: COVID-19; эхокардиография; постковидный синдром, проспективное наблюдение, поражение сердца

Статья поступила: 06.05.2024
Статья принята: 15.05.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Григоричева Е.А., Гессен Г.Р., Серова Т.В., Базаркина Л.В. Эхокардиографические изменения после перенесенной инфекции COVID-19 с поражением легких и их связь с проявлениями постковидного синдрома (проспективное 6-месячное наблюдение). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 37-48. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.4

ECHOCARDIOGRAPHIC CHANGES AFTER COVID-19 INFECTION WITH LUNG DAMAGE AND THEIR ASSOCIATION WITH MANIFESTATIONS OF POST-COVID SYNDROME (PROSPECTIVE 6-MONTH FOLLOW-UP)

Grigorigheva E.A.¹,
Gessen G.R.²,
Serova T.V.¹,
Bazarkina L.V.¹

¹ South Ural State Medical University
(Vorovskogo, 64, Chelyabinsk 454096,
Russian Federation)

² Yugorsk city hospital (st. Popova, 29/1,
Yugorsk, Khanty-Mansiisk Autonomous
Okrug-Yugra, Tyumen region, 628260,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elena A. Grigorigheva,
e-mail: Lenaqriq@rambler.ru

RESUME

Background. Current and past COVID-19 infection can provoke and aggravate the course of cardiovascular diseases, initiating the processes of thrombosis, inflammation and fibrinogen synthesis, affecting the pleuropericardial space, increasing the load on the right heart. The staging of the infectious process requires prospective studies to verify the nature of heart damage and its relationship with clinical manifestations and prognosis in each phase.

The aim. To identify the features of heart damage after past COVID-19 infection with lung damage in practically healthy people, their condition dynamics during a 6-month prospective observation, and compare them with the clinical manifestations of post-COVID syndrome.

Materials and methods. A closed cohort prospective (6-month) clinical and echocardiographic study of 100 patients was conducted. The echocardiographic study data were compared with the clinical manifestations of post-COVID syndrome.

Results. In the first month of observation, the main clinical manifestations in patients after the COVID-19 infection were general weakness, shortness of breath during physical exertion, swelling of the lower extremities, palpitations, arterial hypertension, thoracic pain, dilation of the left atrium and right ventricle on echocardiography, increased pressure in the pulmonary artery, signs of impaired relaxation of the left ventricle, valvular regurgitation, the presence of fluid in the pericardial cavity, with positive dynamics by the 6th month of observation. Echocardiography indicators are reliably associated with shortness of breath, general weakness, palpitations, increased blood pressure, and swelling of the legs.

Conclusion. The first month after the COVID-19 infection, in the studied group of patients, echocardiography is characterized by dilation of the heart chambers, increased systolic pressure in the pulmonary artery and valvular regurgitation, impaired diastolic function of the left ventricle and the presence of fluid in the pericardial cavity with stabilization of the indicators by the sixth month. A relationship was found between echocardiography parameters and clinical manifestations.

Keywords: COVID-19, echocardiography, post-COVID syndrome, prospective observation, cardiac involvement

Received: 06.05.2024
Accepted: 15.05.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Grigorigheva E.A., Gessen G.R., Serova T.V., Bazarkina L.V. Echocardiographic changes after COVID-19 infection with lung damage and their association with manifestations of post-COVID syndrome (prospective 6-month follow-up). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 37-48. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.4

ВВЕДЕНИЕ

В условиях контроля за распространением инфекции COVID-19 большое значение приобретает наблюдение за больными после выздоровления с анализом возможных последствий в определенных группах пациентов [1]. Текущая и перенесенная инфекция COVID-19 может провоцировать и усугублять течение заболеваний сердечно-сосудистой системы несколькими путями: иницируя процессы тромбообразования, воспаления и синтеза фибриногена, поражая плевро-перикардальное пространство, увеличивая нагрузку на правые отделы сердца вследствие легочной гипертензии [2, 3]. С 2020 года проводятся проспективные наблюдения за пациентами, перенесшими инфекцию COVID-19 [4, 5], продемонстрировавшие разнообразные клинические проявления постковидного синдрома. Основными сердечно-сосудистыми проявлениями перенесенной инфекции стали сердечная недостаточность, тромбоэмбологические осложнения, нарушения ритма, артериальная гипертензия [4]. Подавляющее большинство исследований, выполненных в 2020 году, построено на анализе показателей госпитальной эхокардиографии и их влиянии на ближайший прогноз пациентов, однако анализ более длительного периода наблюдения (6 месяцев и более) демонстрирует стадийность инфекционного процесса с выделением постковидного синдрома (ПКС) [4], и требует проведения проспективных исследований для верификации характера поражения сердца и его связи с клиническими проявлениями и прогнозом в каждой из фаз. Актуальность исследования обусловлена необходимостью определения отдаленных последствий инфекции COVID-19 в российской популяции с сопоставлением инструментальных и клинических данных и их влиянии на отдаленный прогноз пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности поражения сердца после перенесенной инфекции COVID-19 с поражением легких у практически здоровых людей, динамику их состояния при 6-месячном проспективном наблюдении, и сопоставить их с клиническими проявлениями постковидного синдрома.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено закрытое когортное проспективное клиничко-инструментальное исследование 100 пациентов, госпитализированных в реперофилитированные инфекционные отделения г. Челябинска с диагнозом «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов), осложненная внебольничной полисегментарной пневмонией,

вызванной вирусом SARS-CoV-2». Исследованию подверглись пациенты, находящиеся на стационарном лечении в период с 1 октября по 31 декабря 2020 года. В исследовании приняли участие 40 женщин и 60 мужчин. Возрастная категория обследованных составила 40–59 лет, средний возраст $46,6 \pm 8,6$ лет. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие на включение в исследование. Критериями исключения считали диагностированные до 2020 года заболевания сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма, перенесенный инфаркт миокарда) и бронхолегочной систем (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), сахарный диабет, наличие в анамнезе онкологического заболевания. Диагноз COVID-19 был поставлен на основании наличия клинической картины и положительного проведенного теста на иммуноглобулин G (иммунохимическое исследование с использованием тест-системы для выявления рецептор-связывающего домена поверхностного гликопротеина S SARS-CoV-2, тест Trimerics, более 33,8 BAU/мл, поражение легких – изменениями на компьютерной томографии в виде субплевральных участков уплотнения по типу «матового стекла» с консолидацией или без нее [5]. Амбулаторное наблюдение включало телефонный контакт, клиническое и эхокардиографическое исследование через 1, 3 и 6 месяцев после выписки. При клиническом исследовании через 1, 3 и 6 месяцев выявлялись общая слабость, боль в грудной клетке, одышка, отеки на ногах, сердцебиение, повышение уровня артериального давления. Телефонный контакт был установлен со всеми участниками исследования на всех этапах, однако через три месяца от клинического и эхокардиографического исследования отказались 25 человек, через 6 месяцев – еще 8. Группа контроля была сформирована методом псевдорандомизации и составила 100 практически здоровых, полностью сопоставимых по полу и возрасту с группой переболевших COVID-19 [6], нормальные показатели эхокардиографии при включении в исследование и отрицательный проведенный тест на иммуноглобулин G в начале исследования и через год. Амбулаторное наблюдение контрольной группы включало телефонный контакт, клиническое и эхокардиографическое исследование при включении в исследование, через 1, 3 и 6 месяцев. Сопоставление с группой контроля проводилось с учетом количества пациентов в группе: 100 человек в начале исследования, 70 человек через месяц, 63 человека через 3 месяца, 57 человек через 6 месяцев. В группе наблюдения 100 человек в начале и через месяц, 75 человек через три месяца, 67 человек через 6 месяцев после начала исследования.

Эхокардиографическое исследование на амбулаторном этапе наблюдения проводилось на ультразвуковом сканере Philips iE 33 (Голландия) матричным датчиком X5-1 по стандартным методикам с измерением и вычислением следующих показателей:

1. Показатели структуры левого желудочка: толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки в диастолу (ТМЖП, ТЗС, мм); конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка (КДО, КСО, мл), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) и их индексированные показатели (ИКДО, мл/м², ИКСО, мл/м², ИММЛЖ, г/м²).

2. Показатель систолической функции левого желудочка: Фракция выброса (ФВ, %) методом Симпсона.

3. Показатели диастолической функции левого желудочка: E – пиковая скорость раннего наполнения, см/сек, A – пиковая скорость позднего наполнения трансмитрального кровотока, см/сек, их отношение E/A, индекс объема левого предсердия (ИОЛП, см³/м²), средняя скорость раннего диастолического движения передней и задней стенок фиброзного кольца митрального клапана (e' ср., см/с) и соотношение пиковой скорости раннего диастолического потока E к e' (E/e'), скорость трикуспидальной регургитации (СТР, м/с).

4. Показатели структуры и функции правого желудочка (ПЖ): базальный, срединный и продольный размеры ПЖ (d1, d2, d3, мм), фракционное изменение площади ПЖ, амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана (TAPSE, см). Фракционное изменение площади ПЖ (ФИП ПЖ) рассчитывали по формуле ФИП (%) = 100 × (КДП-КСП)/КДП, где КДП – конечно-диастолическая площадь, КСП – конечно-систолическая площадь.

5. Состояние перикарда: плевроперикардальные спайки, наличие и объем жидкости в полости перикарда, который считали как разницу наружного и внутреннего объемов контура перикарда, рассчитанных по формуле Симпсона.

6. Расчетное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.) по формуле СДЛА = скорость трикуспидальной регургитации + давление в правом предсердии, которое определяли на основании изменения диаметра нижней полой вены на вдохе.

7. Степени клапанной недостаточности (митральной, аортальной, трикуспидальной) определяли согласно Рекомендациям ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца [7].

Отклонения от нормы рассчитывали в соответствии с Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults 2015 года [8]. Увеличением левого предсердия считали индекс объема левого предсердия (ИОЛП) больше 34 мл/м², увеличением левого желудочка ИКДО больше 74 мл/м² у мужчин, больше 61 мл/м² у женщин и ИКСО больше 30 ммоль/м² у мужчин, больше 31 ммоль/м² у женщин, гипертрофией левого желудочка ИММЛЖ 95 г/м² и больше у женщин и 115 г/м² и больше у мужчин. Верхними границами нормы правого желудочка считали его размеры 41 см, 35 мм и 83 мм. Легочную гипертензию констатировали при повышении давления в легочной артерии выше 35 мм рт. ст.

Обработка и анализ данных выполнялась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ для статистического анализа SPSS 16.0, Microsoft Excel 2007. Вычисляли показатели

описательной статистики: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), ошибку среднего (m), ошибку доли (m%), медиану (Me), первый (Q1) и третий (Q3) квантили распределения. Материал представлен в форме $M \pm \sigma$ при нормальном распределении и в виде Me (Q1-Q3) при отсутствии признаков нормального распределения. Вариационные ряды обследовали на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Значимость различий определяли по критерию Стьюдента (t) и критерию непараметрической статистики Манна – Уитни (u). Для оценки различий качественных критериев в двух сравниваемых группах применяли критерий χ^2 . Уровень значимости (p) был принят < 0,05. С целью выявления зависимостей между показателями и оценки их силы рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена (r).

Разрешение Этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России на проведение исследование получено 16 сентября 2020 года (выписка № 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Показатели эхокардиографии в группе контроля (результаты динамического 1-, 3- и 6-месячного наблюдения)

Из 100 человек, составивших группу контроля, через месяц из исследования исключены 30 человек, 10 из которых отказались от участия в исследовании, а у 20 человек выявлен положительный тест на иммуноглобулин G. Через три месяца группа контроля состояла из 63 человек (у 7 пациентов выявлен положительный тест на иммуноглобулин G), через шесть месяцев – 57 человек (3 человека отказались от исследования, у 3 пациентов выявлен положительный тест на иммуноглобулин G). Достоверной разницы в демографических показателях (соотношение мужчин и женщин, медиана возраста), показателях эхокардиографии при динамическом наблюдении в группе контроля получено не было, в связи с чем сопоставление данных клинического и эхокардиографического исследования в группе наблюдения было проведено с данными группы контроля, полученными при включении в исследование.

2. Клиническо-демографические показатели в исследуемой группе по сравнению с группой контроля

В таблице 1 представлены демографические и изучаемые клинические показатели в группе наблюдения в сопоставлении с группой контроля. За время наблюдения в группе контроля жалоб не было.

На всех этапах исследования демографические показатели пациентов после инфекции COVID-19 были сопоставимы с группой контроля. Наиболее частыми проявлениями постковидного синдрома в начале наблюдения (при включении в исследование и через 1 месяц после начала наблюдения) были общая слабость, одышка при физической нагрузке, реже – отеки на ногах, сердцебиение, торакалгия. При более

продолжительном наблюдении, 3–6 месяцев, частота вышеуказанных жалоб уменьшалась и была сопоставима с группой контроля, однако частота артериальной гипертензии возрастала с 10 % в начале наблюдения до 24 % к 3 месяцу и 20 % к 6 месяцу наблюдения.

3. Клинические проявления и показатели эхокардиографии у пациентов исследуемой группы через 1 месяц после перенесенной инфекции COVID-19

Ведущими клиническими симптомами и жалобами, предъявляемыми пациентами через месяц после выписки из стационара, являющегося госпитально базой COVID-19, были общая слабость (34 человека), одышка при физической нагрузке (18 человек), отеки нижних конечностей (15 человек), сердцебиение (15 человек), артериальная гипертензия (15 человек), торакалгия (12 человек) (рис. 1). Только у 6 пациентов, выписанных из стационара, через месяц после начала наблюдения не было жалоб.

ТАБЛИЦА 1

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (1, 3 И 6 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ) В СРАВНЕНИИ С ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ

TABLE 1

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL PARAMETERS IN PATIENTS AFTER COVID-19 INFECTION (1, 3 AND 6 MONTHS OF FOLLOW-UP) COMPARED WITH THE CONTROL GROUP

Показатели	Пациенты в начале исследования (n = 100)	Пациенты через месяц после включения в исследование (n = 100)	Пациенты через 3 месяца после включения в исследование (n = 75)	Пациенты через 6 месяцев после включения в исследование (n = 65)	Группа контроля (n = 100)	p
	1	2	3	4	5	
Средний возраст, лет	46,6±8,6	46,6±8,6	45,6±7,1	45,1±6,9	46,6±8,6	$p_{1-5}=0,52$ $p_{2-5}=0,52$ $p_{3-5}=0,43$ $p_{4-5}=0,59$
Мужчины (% , человек)	60% (60)	60% (60)	60% (45)	60% (40)	60% (60)	$p_{1-5}^*=1,0$ $p_{2-5}^*=0,82$ $p_{3-5}^*=0,97$ $p_{4-5}^*=0,99$
Общая слабость (% , человек)	50% (50)	34% (34)	20% (15)	6% (4)	0	$p_{1-5}^*=0,0002$ $p_{2-5}^*=0,00022$ $p_{3-5}^*=0,0003$ $p_{4-5}^*=0,6$
Одышка при физической нагрузке (% , человек)	25% (25)	18% (18)	10% (8)	5% (3)	0	$p_{1-5}^*=0,0004$ $p_{2-5}^*=0,00052$ $p_{3-5}^*=0,008$ $p_{4-5}^*=0,10$
Отеки на ногах (% , человек)	10% (10)	15% (15)	3% (2)	2% (1)	0	$p_{1-5}^*=0,002$ $p_{2-5}^*=0,0002$ $p_{3-5}^*=0,21$ $p_{4-5}^*=0,35$
Сердцебиение (% , человек)	22% (22)	15% (15)	3% (2)	2% (1)	0	$p_{1-5}^*=0,001$ $p_{2-5}^*=0,0004$ $p_{3-5}^*=0,21$ $p_{4-5}^*=0,35$
Артериальная гипертензия (% , человек)	10% (10)	15% (15)	24% (18)	20% (13)	0	$p_{1-5}^*=0,002$ $p_{2-5}^*=0,002$ $p_{3-5}^*=0,0007$ $p_{4-5}^*=0,001$
Торакалгия (% , человек)	10% (10)	12% (12)	7% (5)	3% (2)	0	$p_{1-5}^*=0,002$ $p_{2-5}^*=0,003$ $p_{3-5}^*=0,03$ $p_{4-5}^*=0,19$

Примечания: p – уровень значимости по критерию Манна – Уитни (μ); p* – уровень значимости по критерию χ².

В таблицах 2 и 3 приведены показатели структуры и функции сердца в исследуемой группе через 1, 3 и 6 месяцев после выписки из инфекционного стационара в сравнении с группой контроля и между собой.

По сравнению с группой контроля у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 с поражением легких сформировался симптомокомплекс, включающий дилатацию левых камер сердца, нарушение структуры и функции правого желудочка, легочную гипертензию. Индексы объема левого предсердия и левого желудочка достоверно превышали группу контроля. Достоверно реагировали по сравнению с группой контроля показатели диастолической дисфункции левого желудочка, определяемые по тканевой доплерографии: уменьшалась средняя скорость движения фиброзного кольца митрального клапана e , возрастало отношение E/e' . Показатели трансмитрального потока существенно не отличались от группы контроля.

Увеличивались размеры правого желудочка, снижался показатель амплитуды движения фиброзного кольца трикуспидального клапана TAPSE, что говорит не только о структурных, но и функциональных нарушениях правых отделов сердца. У 32 % пациентов выявлялась легочная гипертензия, средний показатель СДЛА через месяц после перенесенного заболевания составил $30,03 \pm 17,94$ мм рт. ст., в сравнении с группой контроля $17,87 \pm 2,10$, $p < 0,0005$. Еще одним проявлением перенесенной коронавирусной инфекции явилось наличие жидкости в полости перикарда (у 25 пациентов). Объем жидкости не превышал 120 мл и не приводил с гемодинамически значимым изменениям и сопровождался плевроперикардальными спайками в проекции правого и левого желудочков.

Достоверно чаще в первый месяц после перенесенной инфекции COVID-19 по сравнению с группой контроля регистрировались клапанные регургитации (рис. 2).

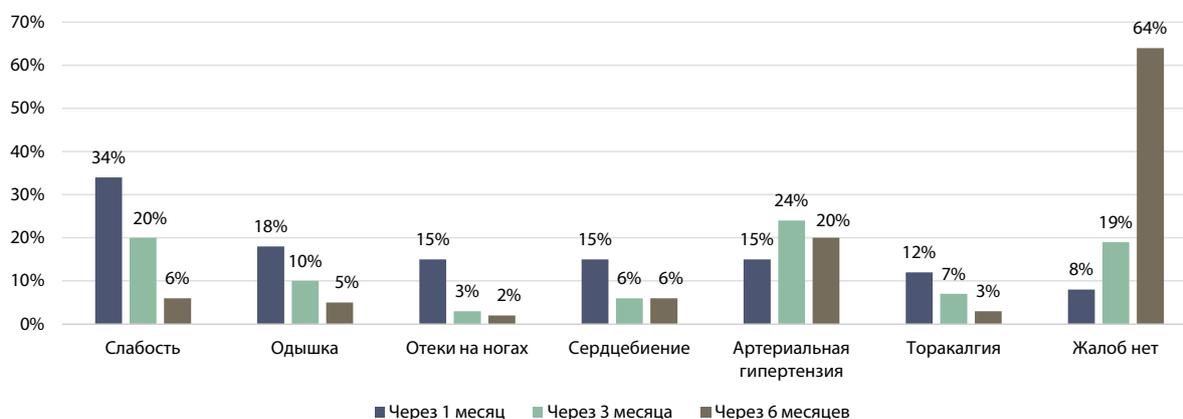


РИС. 1. Жалобы пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 с поражением легких, через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения

FIG. 1. Complaints of patients who had COVID-19 infection with lung damage after 1, 3 and 6 months of observation

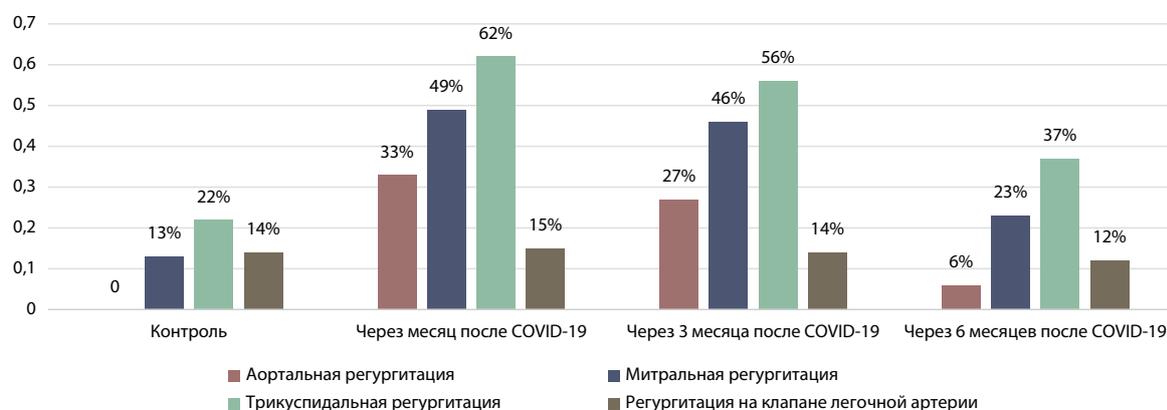


РИС. 2. Частота клапанных регургитаций у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 с поражением легких, через 1, 3 и 6 месяцев после наблюдения и в группе контроля

FIG. 2. Incidence of valvular regurgitation in patients with COVID-19 infection with pulmonary involvement at 1, 3 and 6 months follow-up and in the control group

ТАБЛИЦА 2

ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ С ПАРАМЕТРИЧЕСКИМ ТИПОМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (НАБЛЮДЕНИЕ ЧЕРЕЗ 1, 3 И 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19)

TABLE 2

INDICATORS OF ECHOCARDIOGRAPHIC EXAMINATION WITH PARAMETRIC DISTRIBUTION TYPE IN PATIENTS AFTER COVID-19 INFECTION (OBSERVATION AFTER 1, 3 AND 6 MONTHS)

Показатели эхокардиографии	Пациенты через месяц после начала исследования (n = 100)	Пациенты через 3 месяца после начала исследования (n = 75)	Пациенты через 6 месяцев после начала исследования (n = 67)	Группа контроля (n = 100)	p
	1	2	3		
ИКДО, мл/м ²	70,36±16,94	70,22±15,25	70,16±13,44	65,47±11,69	p ₁₋₄ =0,01 p ₂₋₄ =0,04 p ₃₋₄ =0,04 p ₁₋₂ =0,95 p ₂₋₃ =0,97
ИКСО, мл/м ²	28,62±6,94	29,02±6,43	28,75±5,60	27,04±5,94	p ₁₋₄ =0,08 p ₂₋₄ =0,12 p ₃₋₄ =0,12 p ₁₋₂ =0,70 p ₂₋₃ =0,86
ФИП ПЖ, %	36,22±4,22	35,80±4,03	35,79±3,11	37,02±4,56	p ₁₋₄ =0,18 p ₂₋₄ =0,18 p ₃₋₄ =0,41 p ₁₋₂ =0,18 p ₂₋₃ =0,98
ТАРСЕ, мм	24,00±5,84	24,00±5,60	25,69±3,70	25,77±3,55	p ₁₋₄ =0,01 p ₂₋₄ =0,12 p ₃₋₄ =0,2 p ₁₋₂ =0,92 p ₂₋₃ =0,03
d1, мм	27,78±5,63	26,79±4,14	26,07±3,40	25,37±2,01	p ₁₋₄ =0,0001 p ₂₋₄ =0,03 p ₃₋₄ =0,31 p ₁₋₂ =0,18 p ₂₋₃ =0,20
d2, мм	28,13±5,86	27,23±4,48	26,47±3,60	25,48±1,97	p ₁₋₄ =0,002 p ₂₋₄ =0,05 p ₃₋₄ =0,13 p ₁₋₂ =0,25 p ₂₋₃ =0,31
d3, мм	82,66±10,85	81,23±8,22	79,99±5,33	77,88±5,23	p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₄ =0,02 p ₃₋₄ =0,05 p ₁₋₂ =0,32 p ₂₋₃ =0,37
СДЛА, мм рт.ст.	30,03±17,94	26,53±15,33	20,58±8,24	17,87±2,10	p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₄ =0,008 p ₃₋₄ =0,008 p ₁₋₂ =0,17 p ₂₋₃ =0,001
ФВ, %	60,5±8,1	59,4±11,1	62,1±9,4	60,49±6,02	p ₁₋₄ =0,51 p ₂₋₄ =0,24 p ₃₋₄ =0,22 p ₁₋₂ =0,52 p ₂₋₃ =0,47

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

TABLE 2 (continued)

Показатели эхокардиографии	Пациенты через месяц после начала исследования (n = 100)	Пациенты через 3 месяца после начала исследования (n = 75)	Пациенты через 6 месяцев после начала исследования (n = 67)	Группа контроля (n = 100)	p
	1	2	3	4	
E, см/сек	74,8±15,4	70,7±19,1	74,1±13,4	77,7±16,4	$p_{1-4}=0,25$ $p_{2-4}=0,04$ $p_{3-4}=0,27$ $p_{1-2}=0,12$ $p_{2-3}=0,14$
A, см/сек	57,9±11,5	51,7±10,5	50,9±1,8	50,4±13,5	$p_{1-4}=0,25$ $p_{2-4}=0,20$ $p_{3-4}=0,15$ $p_{1-2}=0,12$ $p_{2-3}=0,14$
E/A	1,30±0,25	1,36±0,30	1,36±0,31	1,42±0,28	$p_{1-4}=0,25$ $p_{2-4}=0,27$ $p_{3-4}=0,34$ $p_{1-2}=0,12$ $p_{2-3}=0,14$

Примечание: p – уровень значимости по критерию Стьюдента.

Аортальная регургитация, отсутствующая в группе контроля, встречалась у 33 пациентов через месяц после выписки из стационара, почти в половине случаев (у 14 человек) была второй степени. Частота митральной регургитации составила 49 %, в половине случаев регургитация была 2 и 3 степени. В группе контроля аналогичный показатель составил 13 %, регургитаций 2 и 3 степени выявлено не было ($p < 0,001$). Трикуспидальная регургитация выявлялась у 62 пациентов, в 9 случаях – 3 степени, в 18 случаев – 2 степени, что достоверно выше по сравнению с группой контроля (у 22 человек, 2 степени у 9 человек, $p = 0,03$). Частота и тяжесть регургитации на клапане легочной артерии не отличалась от показателей группы контроля.

Получена достоверная положительная связь средней силы между диспноэ и проявлениями повышенной нагрузки на правый желудочек ($r = 0,33$ с базальным размером правого желудочка, $r = 0,59$ с систолическим давлением в легочной артерии, $p < 0,01$). Индекс объема левого предсердия (ИОЛП) был ассоциирован с жалобами на сердцебиение ($r = 0,32$, $p < 0,01$), жидкость в полости перикарда – с болью в грудной клетке ($r = 0,43$, $p < 0,01$).

4. Клинические проявления и показатели эхокардиографии у пациентов исследуемой группы через три месяца после перенесенной инфекции COVID-19

Телефонное интервью было проведено у всех 100 пациентов, участвующих в исследовании. Был получен отказ от проведения осмотра и эхокардиографии у 25 человек. На основании телефонного интервью признаки астенического синдрома выявлены у 20 человек, диспноэ при физической нагрузке у 10 человек, отеки на ногах у 3 человек, тахикардия – у 6 человек,

торакалгия у 7 человек. С 15 до 24 человек увеличилось количество пациентов с артериальной гипертензией. Таким образом, к 3-му месяцу после наблюдения за пациентами, их самочувствие улучшалось, уменьшался астенический синдром, диспноэ. Самой часто встречающейся проблемой стала артериальная гипертензия. У 19 % пациентов жалоб не было.

В таблице 1 приведены показатели структуры и функции сердца в исследуемой группе через 3 месяца после выписки из инфекционного стационара в сравнении с аналогичными через месяц. Несмотря на улучшение самочувствия пациентов через три месяца после перенесенной коронавирусной инфекции, существенной положительной динамики в показателях структуры и функции левых и правых отделов сердца получено не было, за исключением снижения E/e' ($p = 0,03$), однако в два раза уменьшилось количество пациентов с жидкостью в полости перикарда (у 9 человек, 12 %, $p = 0,03$).

К третьему месяцу наблюдений частота клапанных регургитаций достоверно не снижалась. Аортальная регургитация регистрировались у 17 (22,6 %), митральная у 35 (46 %), трикуспидальная у 37 пациентов (56 %). Не было и достоверных различий при сравнении показателей эхокардиографии через 1 и 3 месяца и при выявлении регургитаций 2–3 степени (рис. 2). Получена достоверная положительная связь средней силы ИММЛЖ: с сердцебиением ($r = 0,50$, $p = 0,01$), слабостью ($r = 0,30$, $p = 0,03$) и повышением АД ($r = 0,33$, $p = 0,03$), увеличения базального размера правого желудочка с сердцебиением ($r = 0,36$, $p = 0,03$), повышения систолического давления в легочной артерии с одышкой ($r = 0,33$, $p = 0,04$) и отеками ($r = 0,29$, $p = 0,04$).

ТАБЛИЦА 3

ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ С НЕПАРАМЕТРИЧЕСКИМ ТИПОМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (НАБЛЮДЕНИЕ ЧЕРЕЗ 1, 3 И 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19)

TABLE 3

INDICATORS OF ECHOCARDIOGRAPHIC EXAMINATION WITH NONPARAMETRIC DISTRIBUTION TYPE IN PATIENTS AFTER COVID-19 INFECTION (OBSERVATION AFTER 1, 3 AND 6 MONTHS)

Показатели эхокардиографии	Пациенты через месяц после начала исследования (n = 100)	Пациенты через 3 месяца после начала исследования (n = 75)	Пациенты через 6 месяцев после начала исследования (n = 67)	Группа контроля (n = 100)	p
	1	2	3		
ИММЛЖ, г/м ² (Мужчины)	115,2 (89,7-125,8)	112,4 (88,6-130,5)	110,9 (90,6-126,0)	95,1 (86,1-98,1)	$p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,005$ $p_{3-4}=0,01$ $p_{1-2}=0,37$ $p_{2-3}=0,55$
ИММЛЖ, г/м ² (Женщины)	90,5 (78,5-105,6)	90,7 (82,6-104,1)	89,6 (82,1-105,7)	85,0 (78,7-92,6)	$p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,01$ $p_{3-4}=0,04$ $p_{1-2}=0,39$ $p_{2-3}=0,43$
ИОЛП, мл/м ²	28,8 (25,2-36,1)	28,9 (24,4-37,1)	27,1 (22,5-34,1)	23,0 (19,1-30,3)	$p_{1-4}=0,003$ $p_{2-4}=0,007$ $p_{3-4}=0,008$ $p_{1-2}=0,85$ $p_{2-3}=0,01$
E/e'	11,9 (7,6-14,9)	10,0 (5,3-12,5)	8,6 (6,3-12,1)	6,1 (4,6-11,1)	$p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,001$ $p_{1-2}=0,08$ $p_{2-3}=0,06$
СТР, м/с	3,5 (3,0-4,7)	3,2 (2,8-4,0)	2,6 (1,8-3,4)	1,5 (1,2-2,3)	$p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,002$ $p_{3-4}=0,21$ $p_{1-2}=0,20$ $p_{2-3}=0,01$
Частота ГЛЖ, n (%)	27 (27%)	20 (26%)	18 (26%)	0	$p_{1-4}^*=0,001$ $p_{2-4}^*=0,002$ $p_{3-4}^*=0,05$ $p_{1-2}^*=0,91$ $p_{2-3}^*=0,08$
Частота отклонения ИОЛП, n (%)	22 (22%)	18 (24%)	7 (10%)	0	$p_{1-4}^*=0,001$ $p_{2-4}^*=0,004$ $p_{3-4}^*=0,001$ $p_{1-2}^*=0,75$ $p_{2-3}^*=0,03$
Частота отклонения E/e', n (%)	56 (56%)	45 (60%)	26 (38%)	0	$p_{1-4}^*=0,001$ $p_{2-4}^*=0,001$ $p_{3-4}^*=0,007$ $p_{1-2}^*=0,60$ $p_{2-3}^*=0,03$
Частота отклонения СТР, n (%)	22 (22%)	14 (18%)	14 (20%)	0	$p_{1-4}^*=0,001$ $p_{2-4}^*=0,003$ $p_{3-4}^*=0,003$ $p_{1-2}^*=0,56$ $p_{2-3}^*=0,71$

Примечания: p – уровень значимости по критерию Манна – Уитни (μ); p* – уровень значимости по критерию χ².

Таким образом, к 3-му месяцу наблюдения, имелась положительная динамика самочувствия пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 и уменьшение частоты перикардиальной реакции. При оценке основных показателей структуры и функции левого и правого желудочка достоверной динамики не получено. Выраженность постковидного синдрома (астенический синдром, тахикардия, артериальная гипертензия, диспноэ, отеки) были достоверно ассоциированы с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), размером правого желудочка, легочной гипертензией.

5. Клинические проявления и показатели эхокардиографии у пациентов исследуемой группы через шесть месяцев после перенесенной инфекции COVID-19

Телефонное интервью было осуществлено также у всех 100 пациентов, участвующих в исследовании. Осмотр и проведение эхокардиографического исследования было выполнено у 67 человек. На основании телефонного интервью жалобы на общую слабость и утомляемость предъявляли 6 человек, диспноэ при физической нагрузке у 5 человек, отеки на ногах у 2 человек, тахикардия у 6 человек, торакалгия у 3 человек. Число пациентов с артериальной гипертензией уменьшилось с 24 до 20 человек. Следовательно, к 6 месяцам после наблюдения у большинства пациентов было показано стойкое улучшение самочувствия, однако у пятой части пациентов регистрировалась артериальная гипертензия. Шестьдесят четыре пациента жалоб не предъявляли.

Обнаружена положительная динамика показателей эхокардиографии: достоверно уменьшался индекс объема левого предсердия (ИОЛП) ($27,15 \pm 2,80$ мл/м² через 6 месяцев, в сравнении с показателем через три месяца $28,97 \pm 5,57$ мл/м², $p = 0,01$), повышался TAPSE ($25,69 \pm 3,70$ мм через 6 месяцев, в сравнении с показателем через три месяца $24,00 \pm 5,60$, $p = 0,03$), снижалось давление в легочной артерии ($20,58 \pm 8,24$ мм рт. ст. через 6 месяцев, в сравнении с показателем через три месяца: $26,53 \pm 15,33$ мм рт. ст., $p = 0,001$), сохранялась дилатация левого желудочка. Количество пациентов с дилатацией правого желудочка уменьшилось с 13 % до 6 %, но не достоверно ($p = 0,14$). Жидкость в полости перикарда выявлена у 3 человек (4,5 %), что реже в сравнении с показателями через три месяца у 9 человек (12 %), но недостоверно ($p = 0,124$). Аортальная регургитация регистрировались у 4 человек (6 %), митральная у 15 (23,3 %), трикуспидальная у 25 пациентов (37 %). Клапанные регургитации 2–3 степени выявлялись в единичных случаях. По сравнению с показателями эхокардиографии через три месяца после заболевания частота аортальной и митральной регургитаций снижалась достоверно ($p = 0,006$ и $p = 0,003$ соответственно). Получена достоверная положительная связь средней силы ИКДО с повышением артериального давления ($r = 0,30$, $p = 0,01$), увеличения базального и срединного размеров правого желудочка и повышения давления в легочной артерии с одышкой

($r = 0,33$, $p = 0,02$; $r = 0,33$, $p = 0,02$, $r = 0,29$, $p = 0,04$ соответственно), наличия аортальной регургитации с отеками ($r = 0,36$, $p = 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные исследователей о характере и частоте поражения миокарда у пациентов при инфекции COVID-19 отличаются, что связано с выборочным исследованием их на госпитальном этапе, отсутствием данных о характере поражения сердца до момента заболевания, а также разными сроками амбулаторного наблюдения. В запланированном и проведенном нами проспективном исследовании изучалась однородная группа пациентов, особенностями которой было отсутствие диагностированных до заболевания COVID-19 заболеваний сердечно-сосудистой и бронхо-легочной системы. Все пациенты включались в исследование в период 1 октября по 31 декабря 2020 года, что позволило нам предположить один и тот же штамм вируса COVID-19. Особенностью дальнейшего амбулаторного наблюдения стало включение в программу обследования эхокардиографии и оценка ее динамики с учетом наличия клинических проявлений постковидного синдрома. В исследованиях 2020–2021 года [9–12] основное внимание уделяется поражению сердца на госпитальном этапе, но уже в работе Huang C. и соавт. [4] проведено проспективное шестимесячное наблюдение с констатацией проявлений постковидного синдрома в виде поражения легких. В исследованиях Чистяковой М.В. и соавторов [13] при динамическом наблюдении пациентов продемонстрировано преимущественное поражение правого желудочка в виде нарушения диастолической функции и повышения систолического давления в легочной артерии. В нашей работе также получены дилатация правого желудочка, повышение систолического давления в легочной артерии, снижение TAPSE, что объясняется процессом поражения легких и соответствует исследованиям, проведенным ранее. Однако выявлялись признаки поражения левого желудочка в виде его гипертрофии и диастолической дисфункции, клапанные регургитации, дилатация левого предсердия, что клинически соответствовало сердцебиению, одышке и артериальной гипертензии. В исследовании Ярославской Е.И. [14] получены данные о нарушении глобального стрейна и скорости движения септальной части митрального кольца, что говорит о поражении левого желудочка. Данные о поражении левых отделов сердца в процессе динамического наблюдения за пациентами после перенесенной инфекции получены в метаанализах [15, 16] и соответствуют гипертрофии левого желудочка, диффузной гипокинезии, диастолической дисфункции. В нашем исследовании особенностью поражения сердца стала высокая, по сравнению с группой контроля, частота клапанных регургитаций. Аналогичные данные приведены Jain S.S. и соавторами [12]. Среди основных изменений на эхокардиографии

после перенесенной инфекции COVID-19 выделяют наличие небольшого количества жидкости в полости перикарда, клапанные регургитации, дилатация камер сердца, легочная гипертензия, нарушение диастолической функции левого желудочка и целом соответствовали госпитальным находкам [12, 15]. В исследовании, проведенном нами, также получены данные о структурно-функциональных изменениях сердца, клапанных регургитациях, реакции перикарда. Можно предполагать, что последствия острого повреждения миокарда, в каком бы варианте они не были представлены на госпитальном этапе, в дальнейшем трансформируются в симптомокомплекс сердечной дисфункции с вовлечением левого и правого желудочков и легочной гипертензии с неспецифическими клиническими, но достаточно характерными эхокардиографическими проявлениями. Преимущественно нарушалась диастолическая функции левого желудочка, что проявлялось снижением показателя e' и отношения E/e' , а также дилатацией левого предсердия по сравнению с группой контроля, что соответствует исследованиям о преимущественных нарушениях рестрикции и о редком снижении фракции выброса в острый период инфекции COVID-19 [9]. Дилатация правого желудочка сопровождалась снижением показателя TAPSE, что свидетельствует о нарушении его сократительной способности. Умеренное количество жидкости в полости перикарда еще одна частая находка на эхокардиографии через месяц после перенесенной инфекции COVID-19 и сопровождающаяся неопределенными болями в грудной клетке, что соответствует данным литературы и собственным наблюдениям [17, 18, 19]. Жидкость в полости перикарда и клапанные регургитации демонстрировали быструю положительную динамику, давление легочной артерии снижалось к 6 месяцу наблюдения, однако дилатация полостей сердца и нарушенные показатели диастолической дисфункции к 6 месяцу не имели тенденции к нормализации.

ВЫВОДЫ

У пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 с поражением легких, без предшествующего анамнеза заболеваний сердечно-сосудистой и бронхо-легочной системы, на эхокардиографии, по сравнению с группой контроля, выявляется дилатация камер сердца, повышение систолического давления в легочной артерии и клапанные регургитации, нарушение диастолической функции левого желудочка при относительно стабильной систолической и наличие жидкости в полости перикарда. Эхокардиографические проявления поражения сердца показали достоверную положительную связь средней силы с клиническими проявлениями постковидного синдрома: одышкой, общей слабостью, сердцебиением, повышением артериального давления, отеками на ногах, что позволяет выделять общий клинико-инструментальный феномен постковидных изменений в сердце.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной болезни (COVID-19). Версия 16 от 18.08.2021 г. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus disease (COVID-19). Version 16 of 08/18/2021. (In Russ.)]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/060/195/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf [date of access: May 6, 2024].
2. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
3. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE₂ protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203(2): 631–637. doi: 10.1002/path.1570
4. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397: e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00810-3
5. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт No ЦДТ. 2020 – II. Версия 2 от 17.04.2020 сост. С.П. Морозов, Д.Н. Проценко, С.В. Сметанина и др. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 65. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. 78. [Radiation diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: Preprint No. CDT. 2020-II. Version 2 as of 04/17/2020. Compiled by Morozov SP, Protsenko DN, Smetanina SV, et al. Best Practices of Radiation and Instrumental Diagnostics. Issue 65. Moscow: Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine. 2020; 78. (In Russ.)].
6. Гржибовский А.М. Иванов СВ, Горбатова МА, и др. Использование псевдорандомизации (propensity score matching) для устранения систематических различий между сравниваемыми группами в обсервационных исследованиях с дихотомическим исходом. *Экология человека*. 2016; 5: 50-64. [Grzybowski AM, Ivanov SV, Gorbato MA, et al. The use of pseudorandomization (propensity score matching) to eliminate systematic differences between the compared groups in observational studies with a dichotomous outcome. *Human ecology*. 2016; 5: 50-64. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2016-5-50-64
7. Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS). Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца. *Российский*

кардиологический журнал. 2018; 23(7): 103–155. [Working Group on the Management of Patients with Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23: 103-155. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-7

8. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015; 28(1): 1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003

9. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19 – a Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020; 142(4): 342–353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971

10. van den Heuvel FMA, Vos JL, Koop Y, et al. Cardiac function in relation to myocardial injury in hospitalised patients with COVID-19. *Neth Heart J*. 2020; 28(7-8): 410–417. doi: 10.1007/s12471-020-01458-2

11. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail. Rev*. 2021; 26: 1-10. doi: 10.1007/s10741-020-10008-2

12. Jain SS, Liu Q, Raikhelkar J, et al. Indications for and findings on transthoracic echocardiogram in COVID-19. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020; 33(10): 1278–1284. doi: 10.1016/j.echo.2020.06.009

13. Чистякова М.В., Говорин А.В., Мудров В.А., Калинин Т.В., Медведева Н.А., Кудрявцева Я.В. Изменения кардиогемодинамических показателей в динамике у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(6): 5300. [Chistyakova MV, Govorin AV, Mudrov VA, Kalinkina TV, Medvedeva NA, Kudryavtseva YaV. Changes in cardiac hemodynamic parameters in patients after COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(6): 5300. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5300

14. Ярославская Е.И., Гаранина В.Д., Широков Н.Е., Криночкин Д.В., Осокина Н.А., Коровина И.О., и др. Динамика клинических и эхокардиографических параметров больных сердечно-сосудистыми заболеваниями через 3, 12 и 26 месяцев после пневмонии COVID-19. *Клиническая медицина*. 2024; 102(2): 139-146. [Yaroslavskaya EI, Garanina VD, Shirokov NE, Krinochkin DV, Osokina NA, Korovina IO, et al. Dynamics of clinical and echocardiographic parameters of patients with cardiovascular diseases 3, 12 and 26 months after COVID-19 pneumonia. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2024; 102(2): 139-146. (In Russ.)]. doi: 10.30629/0023-2149-2024-102-2-139-146

15. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E, et al. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27(9): 1250-1261. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.015

16. Warpechowski J, Olichwier A, Golonko A, Warpechowski M, Milewski R, Warpechowski J, et al. Literature review-transthoracic echocardiography, computed tomography angiography, and their value in clinical decision making and outcome predictions in patients with COVID-19 Associated Cardiovascular Complications. *Biomedicines*. 2023; 11(4): 1236. doi: 10.3390/biomedicines11041236

17. Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Socci F, Peris A. The clinical and prognostic role of echocardiography in 'SARS-CoV-2' disease. *Eur. J. Emerg. Med*. 2021; 321-323. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000795

18. Hothi SS, Jiang J, Steeds RP, Moody WE. Utility of Non-invasive Cardiac Imaging Assessment in Coronavirus Disease 2019. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021; 8: 663864. doi: 10.3389/fcvm.2021.663864

19. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020; 76: 2043-2055. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.069

Сведения об авторах

Григоричева Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, e-mail: LENA@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1843-5312>

Гессен Галина Рафаэлевна – врач-терапевт, участковый терапевтического отделения поликлиники БУ ХМАО–Югры «Югорская городская больница», e-mail: galgessen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1122-1901>

Базаркина Любовь Владимировна – студентка ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, e-mail: bazarkina_lyuba@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-1293-8738>

Серова Татьяна Валерьевна – студентка ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, e-mail: tatyanka.serova.2000@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9097-6289>

Information about the authors

Elena A. Grigorieva – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Clinical Pharmacology of the South Ural State Medical University, e-mail: LENA@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1843-5312>

Galina R. Gessen - local therapist of the Therapeutic Department of the polyclinic of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug–Yugra “Ugra City Hospital”, e-mail: galgessen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1122-1901>

Lyubov V. Bazarkina – student of the South Ural State Medical University, e-mail: bazarkina_lyuba@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-1293-8738>

Tatyana V. Serova – student of the South Ural State Medical University, e-mail: tatyanka.serova.2000@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9097-6289>

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

АКТИВАЦИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОСПАЛЕНИЕМ, В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ПРИ РАЗВИТИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Лапкина Е.З.¹,
Зинченко И.С.¹,
Бондар Е.И.^{2,3},
Сергеева Е.Ю.¹,
Рукша Т.Г.¹

¹ Красноярский государственный
медицинский университет им. проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого (660022,
г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1, Россия)

² Сибирский Федеральный университет
(660041, г. Красноярск, пр. Свободный, 79,
Россия)

³ Федеральный исследовательский
центр «Красноярский научный центр»
Сибирского отделения Российской
академии наук (660036 г. Красноярск,
ул. Академгородок, 50, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Рукша Татьяна Геннадьевна,
e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Одной из наиболее значимых проблем при химиотерапии злокачественных новообразований является развитие резистентности опухолей. Среди многочисленных внутриклеточных процессов, активирующихся при развитии лекарственной устойчивости новообразований, наблюдается усиление провоспалительных сигнальных механизмов. Процесс воспаления может играть одну из ключевых ролей и в формировании резистентности меланомы к химиотерапевтическому препарату дакарбазину.

Цель исследования. На основе транскриптомного профилирования с применением высокопроизводительного секвенирования и биоинформатического анализа охарактеризовать дифференциально экспрессируемые гены и сигнальные пути в клетках меланомы, устойчивые к воздействию дакарбазина.

Методы. Влияние дакарбазина на экспрессию генов клеток меланомы изучали на модели меланомы C57Bl6/B16 *in vivo*. Мышам на 8, 10 и 12 день после трансплантации опухоли меланомы вводили внутривенно дакарбазин (50 мг/кг). Из опухолевых узлов на 14 сутки после трансплантации меланомы животным производили экстрагирование общей РНК и осуществляли анализ транскриптома методом секвенирования нового поколения. На основе биоинформатического анализа определялись дифференциально экспрессируемые гены и внутриклеточные процессы, опосредуемые дифференциально экспрессируемыми генами.

Результаты. Из 21 дифференциально экспрессируемого гена, повышение экспрессии наблюдалось у 10 генов, снижение экспрессионной активности – у 11 генов, ассоциированных с процессом воспаления и относящихся согласно данным биоинформатического анализа к сигнальным каскадам «Comprehensive IL-17A signaling», «Oxidative stress and redox pathway», «TNF alpha NF-kB signaling pathway».

Заключение. В химиорезистентных опухолевых клетках меланомы B16 изменяется экспрессия генов, которые являются компонентами сигнальных путей, ассоциированных с воспалительным процессом.

Ключевые слова: меланома B16, дакарбазин, транскриптом, химиорезистентность

Статья поступила: 10.02.2025
Статья принята: 25.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Лапкина Е.З., Зинченко И.С., Бондар Е.И., Сергеева Е.Ю., Рукша Т.Г. Активация внутриклеточных сигнальных механизмов, ассоциированных с воспалением, в опухолевых клетках при развитии лекарственной устойчивости. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 49-58. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.5

INFLAMMATION-ASSOCIATED SIGNAL PATHWAYS ACTIVATION DURING DRUG RESISTANCE DEVELOPMENT IN CANCER CELLS

Lapkina E.Z.¹,
Zinchenko I.S.¹,
Bondar E.I.^{2,3},
Sergeeva E.Yu.¹,
Ruksha T.G.¹

¹ Professor V.F. Voyno-Yasenetsky
Krasnoyarsk State Medical University
(P. Zeleznyak str., 1, Krasnoyarsk 660022,
Russian Federation)

² Siberian Federal University
(Svobodny Ave., 79, Krasnoyarsk 660041,
Russian Federation)

³ Krasnoyarsk Science Center
of the Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences (Akademgorodok
Str., 50, Krasnoyarsk 660036,
Russian Federation)

Corresponding author:

Tatiana G. Ruksha,
e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

RESUME

Background. Cancer drug resistance represents an obvious problem in clinical oncology. Among various intracellular pathways activated during drug resistance development, proinflammatory cascades considered to be involved as well. The inflammatory process may also play a key role in the formation of melanoma resistance to the chemotherapeutic agent dacarbazine.

The aim. To characterize differentially expressed genes and signaling pathways associated with cancer resistance to alkylating agent dacarbazine in melanoma cells in vivo with the use of high-throughput sequencing for transcriptomic profiling.

Methods. The effect of dacarbazine on melanoma cell gene expression was studied in a C57Bl6/B16 melanoma model in vivo. Mice were injected intraperitoneally with dacarbazine (50 mg/kg) on days 8, 10, and 12 after melanoma tumor transplantation. Total RNA was extracted from tumor nodes on the 14th day after melanoma transplantation to animals and the transcriptome was analyzed using a next generation sequencing method. Bioinformatic analysis was applied to identify differentially expressed genes and corresponding signal pathways.

Results. Twenty one differentially expressed genes were identified, of which an increase in expression was observed in 10 genes, and a decrease in expression activity was observed in 11 genes involved in signaling pathways associated with the inflammatory process "Comprehensive IL-17A signaling", "Oxidative stress and redox pathway", "TNF alpha NF-κB signaling pathway".

Conclusions. Dacarbazine alters the expression of genes regulating inflammation, which may play a role in the development of chemoresistance.

Key words: melanoma B16, dacarbazine, transcriptome, chemoresistance

Received: 10.02.2025
Accepted: 25.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Lapkina E.Z., Zinchenko I.S., Bondar E.I., Sergeeva E.Yu., Ruksha T.G. Inflammation-associated signal pathways activation during drug resistance development in cancer cells. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 49-58. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.5

ВВЕДЕНИЕ

Меланома кожи является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований, характерной особенностью которого является быстрое развитие метастазирования. Наряду с новыми стратегиями лечения меланомы, в частности, иммунотерапией, сохраняется применение химиотерапевтических средств. Одной из наиболее значимых проблем при химиотерапии онкологических заболеваний является развитие резистентности к лекарственным препаратам, поэтому поиск подходов, позволяющих предотвратить эту проблему, крайне важен [1]. Вместе с тем, использование химиотерапевтических агентов *in vitro*, *in vivo* позволяет исследовать новые механизмы лекарственной устойчивости новообразований.

Химиотерапевтическое средство дакарбазин по своему действию относится к алкилирующим агентам. Цитотоксическая активность дакарбазина обусловлена его метаболизмом при помощи цитохрома P-450 гепатоцитов в 5-аминоимидазол-4-карбоксамид, который алкилирует ДНК, а также и метил-катион, способный метилировать ДНК [2]. Метилирование ДНК – один из механизмов эпигенетической регуляции активности генов. Известно, что посредством этой регуляции, включающей модификацию гистонов, метилирование ДНК и контроль экспрессии микроРНК, происходит модуляция транскрипции, что, в конечном итоге, играет важную роль в ключевых биологических процессах, включая пролиферацию, гибель клеток, ангиогенез и воспаление [3]. Существует множество данных, подтверждающих важную роль воспаления в канцерогенезе, опухолевой прогрессии и метастазировании [4, 5, 6]. Предполагают, что воспаление может играть важную роль и в формировании резистентности к химиотерапии, но механизмы, лежащие в основе этого, до конца не ясны [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Охарактеризовать механизмы лекарственной устойчивости клеток меланомы к алкилирующему противоопухолевому агенту дакарбазину.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные животные

Линия мышей C57Bl6 широко используется в онкологических исследованиях, так как является гомозиготной по аллелю гена *Tyrc* (чёрный окрас шерсти), что способствует развитию пигментных опухолей, и совместима с сингенной клеточной линией меланомы B16, что позволяет формировать модель подкожной ксенотрансплантации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 116/2022 от 27.12.2022 г.). Манипуляции с животными

осуществляли в соответствии с правилами, изложенными в Руководстве Национального института здравоохранения по уходу за лабораторными животными и их использованию [7].

Мыши-самки линии C57Bl6, возраст 6–8 недель, были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (Санкт-Петербург, Россия). Перед экспериментом мыши прошли адаптационный период к условиям вивария в течение 2 недель, средний вес животных составлял 16 г.

Животные содержались в виварии при комнатной температуре и естественном освещении со свободным доступом к пище и воде. Животные были рандомно разделены на контрольную ($n = 12$) и опытную группы ($n = 12$). Животным опытной группы вводился дакарбазин согласно протоколу.

Клеточная линия B16-F10

Культура клеток меланомы B16-F10 была получена в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск). В эксперименте использовали клетки меланомы, которые не подвергались более чем 50 пассажам с момента получения культуры из банка клеточных культур. В процессе культивирования регулярно оценивали морфологию клеток для исключения контаминации. Перед началом эксперимента клеточную культуру проверили на наличие микоплазменной инфекции с помощью ПЦР в реальном времени, используя набор Mucos Real-Time (Eurogen, Москва, Россия). Клетки культивировали в DMEM (PanEco) с 10 % FBS (HyClone) и 1 % антибиотиками (Gibco) в условиях 37°C, 5 % CO₂ (Sanyo MSO-5AC).

Модель меланомы in vivo

Модель меланомы формировали путем подкожного введения клеток меланомы линии B16 в концентрации $1,5 \times 10^6$ в 0,5 мл раствора Хенкса (Gibco, ThermoFisher Scientific, USA) в боковую поверхность живота до формирования солидной опухоли 20 мм. Впоследствии ткань сформировавшегося опухолевого узла массой 1 г промывали стерильной средой 199 с солями Хенкса и L-глутамином и гомогенизировали с раствором Хенкса (1:10). Далее производили трансплантацию солидной опухоли меланомы линии B16 животным путём подкожного введения в боковую поверхность живота взвеси опухолевой ткани, содержащей $1,5 \times 10^6$ клеток меланомы. Для оценки динамики роста опухоли производили пальпацию опухолевого узла после трансплантации клеток меланомы, а с 7 суток после трансплантации клеток меланомы ежедневно проводили ежедневные линейные размеры опухоли в двух взаимно перпендикулярных направлениях.

Протокол введения дакарбазина мышам с меланомой B16

На 8, 10 и 12 день после трансплантации опухоли животным контрольной группы вводили внутривенно 250 мл фосфатного буфера, а животным опытной группы – раствор дакарбазина (Sigma-Aldrich, USA) в фосфатном буфере в концентрации 50 мг на кг веса животного. На 14 день была проведена эвтаназия

животных контрольной и опытной группы с забором ткани опухоли для дальнейшего исследования. Животных после эвтаназии визуально осматривали. При вскрытии животных проводили оценку внутренних органов: цвета, формы, консистенции.

Анализ транскриптома методом секвенирования нового поколения

Экстрагирование тотальной РНК, полученной от животных контрольной и опытной группы, проводилось с использованием TRIzol® reagent (Qiagen, Hilden, Germany) и набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany). К выделенной РНК был добавлен ингибитор РНК-аз RiboLock (ThermoFisher, USA). Качество выделенной РНК оценивали на приборе Qsep400 instrument (BioOptic, New Taipei City, Taiwan) с использованием набора RNA Cartridge Kit R1-O-4CH (BioOptic, New Taipei City, Taiwan). Количество выделенной РНК было измерено с помощью Qubit RNA High Broad Range kit (Thermo Fisher Scientific, Eugene, USA).

Приготовление РНК-библиотек и секвенирование нового поколения были выполнены в компании «Геномед» (Russia). Для секвенирования транскриптома конструирование библиотеки было осуществлено в несколько этапов. Для обогащения mRNA-фракции согласно poly-A принципу, были использованы частицы с poly-T tails (Shenzhen, China), к которым было добавлено 200 нг общей РНК. Далее, молекулы мРНК были фрагментированы до малых размеров (300 нуклеотидов). Обратная транскрипция на этих фрагментах была выполнена с использованием рандомных праймеров (Shenzhen, China).

Вторая цепь cDNA была синтезирована с dUTP вместо dTTP. Получившаяся в результате двойная цепь cDNA была подвергнута конечному восстановлению и 3'-конец полиаденилированию (Shenzhen, China), далее было выполнено лигирование адаптера (Shenzhen, China). Следующим шагом было расщепление меченой урацилом второй цепи, используя фермент урацил-ДНК-гликозидазу (UDG) (Shenzhen, China), с последующей ПЦП амплификацией (SimpliAmp™ Thermal Cycler, Thermo Fisher Scientific, Eugene, USA).

Контроль качества библиотек был выполнен с помощью Qsep400 (BioOptic, New Taipei City, Taiwan). Затем, готовые библиотеки подвергались циклизации, амплификации для создания наноболов и секвенированию, используя DNBSeq технологию на приборе DNBSeq G-400 t (MGI, Shenzhen, China) в режиме парноконцевого секвенирования длиной 100 п.н. с генерацией не менее 40 млн. данных на образец. Данные с последовательностями адаптера или последовательностями низкого качества были отфильтрованы с помощью программного обеспечения SOAPnuke (BGI, Shenzhen, China). В рамках биоинформатического анализа качество прочтения данных оценивали с помощью FastQC [8]. Риды были картированы на сборке GRCh39 эталонного генома *Mus musculus* с использованием HISAT2, картированные риды были количественно оценены с использованием htseq-count. Дифференциально экспрессируемые гены были идентифицированы на основе

отрицательного биномиального распределения с использованием DESeq2 и в дальнейшем использованы для идентификации сигнальных путей посредством биоинформатического ресурса Panther GO (Institute for Systems Biology, Seattle, USA).

Статистический анализ

Сравнение результатов секвенирования генома исследуемых образцов было выполнено с использованием теста ANOVA. P-value рассчитывали с поправкой на множественность по методу Бенджамина – Ходжберга (FDR).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью высокопроизводительного секвенирования нового поколения был выполнен транскриптомный анализ контрольных и опытных образцов первичной опухоли меланомы B16. Согласно результатам биоинформатического анализа, был выявлен 21 дифференциально экспрессируемый ген, из которых повышение экспрессии наблюдалось у 10 генов (табл. 1), снижение экспрессионной активности – у 11 генов (табл. 2).

Сопоставление полученных результатов с литературными данными показало, что все идентифицированные в нашем исследовании сигнальные пути, компонентами которых являлись дифференциально экспрессируемые гены, играют важную роль в регуляции воспаления и ассоциированных с ним процессов, что может иметь критическое значение для развития химиорезистентности.

Так, нами установлено, что к числу генов с повышенной экспрессией, ассоциированных с сигнальным путем «Comprehensive IL-17A signaling» относились: *HSPA1B*, *MKI67*, *PAK3*, *HYOU1*.

Ген *HSPA1B* кодирует белок, являющийся членом 1B семейства белков теплового шока A (Hsp 70). Ранее было показано, что повышение экспрессии *HSPA1B* коррелировало с усилением активности сигнального пути IL-17, что приводило к усилению воспаления за счет изменения продукции провоспалительных цитокинов и иммунного ответа [9]. Следовательно, можно предположить, что установленное нами повышение экспрессии *HSPA1B* может быть ассоциировано с развитием воспаления.

Еще один гиперэкспрессируемый ген *MKI67* кодирует белок, являющийся маркером пролиферации клеток. В частности, было отмечено, что при развитии воспалительных процессов повышение активности сигнального пути IL-17 сопровождалось повышением экспрессии *MKI67* [10], что возможно, связано с повышением пролиферации лейкоцитов, играющих ключевую роль в иммунных реакциях и фагоцитозе при воспалении.

Известно, что при активации IL-17 происходит повышение продукции свободных радикалов, индуцируя окислительный стресс [11]. Гиперактивация *PAK3*, гена сигнального пути IL-17, повышение экспрессии которого выявлено в нашей работе, ранее характеризовалась как коррелирующая с усилением повреждения,

вызванного окислительным стрессом, согласно данным Chen et al [12]. Экстраполируя этот факт на наше исследование, стоит предположить, что полученный нами результат может свидетельствовать об усилении окислительного стресса и развитии воспаления. Действительно, согласно литературным данным, одним из ключевых эффектов химиотерапевтических агентов является активация окислительного стресса [13].

Кодируемый геном *HYOU1* белок относится к семейству белков теплового шока Hsp 70. Он активируется

и играет важную роль во внутриклеточных ответах на стресс, особенно при гипоксии [14]. Известна тесная связь между гипоксией и окислительным стрессом, когда происходит усиление продукции свободных радикалов поврежденными при гипоксии митохондриями. Таким образом, установленное нами повышение экспрессии *HYOU1* может быть ассоциировано с одним из эффектов активации сигнального пути IL-17 в рамках промоции воспаления, а именно, индукцией окислительного стресса.

ТАБЛИЦА 1

ГЕНЫ С ПОВЫШЕННОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ И СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, В КОТОРЫХ ОНИ ЗАДЕЙСТВОВАНЫ, В ТКАНИ МЕЛАНОМЫ В16 ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ДАКАРБАЗИНОМ

TABLE 1

OVEREXPRESSED GENES AND SIGNALING PATHWAYS ENRICHED BY DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENES IN B16 MELANOMA TUMOR UNDER DACARBAZINE TREATMENT

№	Процесс/сигнальный путь	Общее количество генов с дифференциальной экспрессией	Дифференциально экспрессируемые гены	FDR
1	Comprehensive IL-17A signaling/ Комплексная сигнализация ИЛ-17А	9	<i>HSPA1B</i> <i>MKI67</i> <i>PAK3</i> <i>HYOU1</i>	0,00032 0,000159 0,001686 1,26E-08
2	Oxidative stress and redox pathway/ сигнализация окислительного стресса и окислительно-восстановительных процессов	5	<i>ABCC2</i>	3,78E-09
3	TNF alpha NF-kB signaling pathway/ Сигнальный путь ФНО-α и NF-kB	7	<i>PML</i> <i>USP2</i> <i>NKIRAS1</i> <i>HSP90</i> <i>TRAF4</i>	0,001938 0,000102 6,41E-05 0,000401 0,000291

ТАБЛИЦА 2

ГЕНЫ С ПОНИЖЕННОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ И СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, В КОТОРЫХ ОНИ ЗАДЕЙСТВОВАНЫ, В ТКАНИ МЕЛАНОМЫ В16 ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ДАКАРБАЗИНОМ

TABLE 2

DOWNEXPRESSED GENES AND SIGNALING PATHWAYS ENRICHED BY DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENES IN B16 MELANOMA TUMOR UNDER DACARBAZINE TREATMENT

№	Процесс/сигнальный путь	Общее количество генов с дифференциальной экспрессией	Дифференциально экспрессируемые гены	FDR
1	Comprehensive IL-17A signaling/ Комплексная сигнализация ИЛ-17А	9	<i>PDGFB</i> <i>HBB-BS</i> <i>TGFB1</i> <i>SMAD6</i> <i>HBB-BT</i>	0,000782 0,001585 0,001541 0,000152 0,001474
2	Oxidative stress and redox pathway/ сигнализация окислительного стресса и окислительно-восстановительных процессов	5	<i>S100A8</i> <i>S100A9</i> <i>TXNRD3</i> <i>SLC7A11</i>	4,69E-06 4,60E-06 3,37E-06 4,55E-05
3	TNF alpha NF-kB signaling pathway/Сигнальный путь ФНО-α и NF-kB	7	<i>TNFRSF8</i> <i>KCNQ1</i>	0,000221 0,000762

Следует отметить, что в числе дифференциально экспрессируемых генов были гены, не ассоциированные напрямую с воспалением, а непосредственно связанные с чувствительностью к химиотерапевтическому агенту. Так, нами выявлено повышение экспрессии гена *ABCC2*, ассоциированного с сигнальным механизмом «Oxidative stress and redox pathway». *ABCC2* является АТФ-связывающим транспортным белком, принимающим участие в транспорте молекул, в том числе и химиотерапевтических препаратов, через мембраны клетки. Установлено, что повышение экспрессии *ABCC2* может быть ассоциировано с повышением выживаемости клеток при воздействии противоопухолевых препаратов [15].

Нами показано, что ассоциированные с сигнальным путем «TNF alpha NF-kB signaling pathway» гены *PML*, *USP2*, *NKIRAS1*, *HSP90*, *TRAF4* тоже характеризовались повышенным уровнем экспрессии при воздействии дакарбазином. Известно, что ген *PML*, кодирующий соответствующий белок, играет важную роль в регуляции сигнального каскада NF-kB, модулируя процесс воспаления. Это позволяет нам предположить, что выявленное нами повышение экспрессии этого гена ассоциировано с активацией NF-kB и последующим развитием воспаления [16].

Еще один выявленный нами гиперэкспрессируемый ген *USP2* кодирует белок, принадлежащий к семейству деубиквитинирующих ферментов (суперсемейство C19 пептидаз). Показано, что повышение экспрессии этого гена способствует воспалению посредством деубиквитинирования, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли 2 (*TRAF2*) [17]. Кроме того, повышение экспрессии *USP2* ассоциировано с ингибированием апоптоза, что опосредуется сигнальным каскадом TNF alpha- [14] и может соотноситься с развитием избегания апоптоза опухолевыми клетками и, как следствие, формированием лекарственной устойчивости.

NKIRAS1 изменяет активность транскрипционного фактора NF-kB посредством предотвращения деградации белка-ингибитора-β NF-kB, что играет важную роль в промоции воспалительного процесса [18]. В частности, известно, что инактивация белка, кодируемого *HSP90*, приводит к снижению активности сигнального пути NF-kB [15]. Поэтому установленная нами гиперэкспрессия *HSP90*, возможно, связана с активацией воспаления за счет повышения экспрессии NF-kB, одного из ключевых индукторов воспалительного процесса [19]. *TRAF4* является членом семейства факторов, ассоциированных с TNF рецептором (*TRAF*) и известен как негативный регулятор NF-kB, в этой связи, возможно, что установленное нами повышение его экспрессии активирует NF-kB [20].

Наряду с повышением экспрессии ряда генов сигнальных путей «Comprehensive IL-17A signaling», «Oxidative stress and redox pathway», «TNF alpha NF-kB signaling pathway», нами установлено снижение уровня экспрессии ряда генов вышеупомянутых сигнальных каскадов. Так, показано снижение активности таких генов сигнального пути «Comprehensive IL-17A signaling», как *PDGFB*, *HBB-BS*, *TGFB1*, *SMAD6* и *HBB-BT*.

Снижение экспрессии генов *HBB-BS* и *HBB-BT*, кодирующих субъединицы гемоглобина, может способствовать изменению редокс-баланса, играющего важную роль при воспалении, за счет изменения выраженности инактивации прооксидантов, связывания кислорода гемоглобином, метаболизма пероксида водорода, изменения активности оксидоредуктазы [21]. Таким образом, выявленное нами понижение экспрессии этих генов, возможно, имеет значение в контексте упомянутого ранее факта, что IL-17-сигналинг осуществляет промоцию окислительного стресса и воспаления.

TGFB1 кодирует белок-лиганд, принадлежащий суперсемейству трансформирующего фактора роста бета (TGF-beta), который взаимодействует с различными рецепторами TGF-beta, принимая участие в регуляции множества важнейших клеточных процессов. Показано, что существует обратная корреляция между экспрессией этого гена и активностью сигнального пути IL-17 [22], поэтому снижение экспрессии этого гена в нашем исследовании, возможно, соотносится с активацией IL-17-сигналинга.

Развитие окислительного стресса сопровождается повышением продукции свободных радикалов, что способствует воспалению за счет активации ряда сигнальных путей, которые могут также принимать участие в химиорезистентности. К числу генов сигнального пути «Oxidative stress and redox pathway», экспрессия которых при воздействии дакарбазина снижалась, относятся *S100A8*, *S100A9*, *TXNRD3* и *SLC7A11*.

S100A8 и *S100A9* кодируют белки семейства S100, способные связывать молекулы цинка и кальция [23]. Белки, кодируемые этими генами, обладают как про-, так и противовоспалительными эффектами. В контексте нашего исследования важно отметить, что они могут супрессировать развитие окислительного стресса, обладая способностью инактивировать прооксиданты [24]. Таким образом, снижение экспрессии этих генов под воздействием дакарбазина тоже может соответствовать усилению окислительного стресса.

TXNRD3 кодирует белок, относящийся к семейству перидин-нуклеотид-дисульфид-оксидоредуктаз, который обладает активностью глутатионредуктазы, поддерживая пул восстановленного глутатиона, это играет важную роль в антиоксидантной защите и предотвращении развития окислительного стресса [25]. Поэтому выявленное нами снижение экспрессии этого гена является еще одним фактором, способствующим окислительному стрессу.

Известно, что белок, кодируемый геном *SLC7A11*, является компонентом гетеродимерной натрий-независимой анионной транспортной системы аминокислот и играет значительную роль в поддержании уровня внутриклеточного глутатиона и предотвращении окислительного стресса, который, как было упомянуто ранее, способствует воспалению и, возможно, химиорезистентности [26].

Нами установлено, что воздействие дакарбазина приводило к снижению экспрессии генов *TNFRSF8* и *KCNQ1*, ассоциированных с сигнальным каскадом «NF

alpha NF- κ B signaling pathway». Ген *TNFRSF8* кодирует белок, относящийся к суперсемейству рецепторов TNF, способный активировать фактор транскрипции NF- κ B. Интересно отметить, что NF- κ B, с одной стороны, является одним из ключевых инициаторов воспаления, но снижение его активности тоже может играть определенную роль в пролонгации хронического воспалительного процесса за счет снижения активности иммунного ответа вследствие специфического истощения CD8⁺ Т-лимфоцитов [27]. *KCNQ1* кодирует белок, являющийся структурным компонентом калиевых каналов. При воспалении описано снижение экспрессии *KCNQ1*, следовательно, выявленная нами пониженная экспрессия *KCNQ1* в клетках меланомы после воздействия дакарбазином, возможно, является одним из маркеров развивающегося при действии дакарбазина ответа на повреждение [28].

В идентифицированных дифференциально экспрессируемых генах были выделены те, которые обладают наибольшей экспрессией для представления в виде тепловой карты (Рис. 1).

По результатам представленной тепловой карты отмечена гиперэкспрессия гена *HSP90*, который ассоциирован с активацией сигнального каскада NF alpha NF- κ B и гиперэкспрессия *TRAF4*, *HYOU1*, *MKI67*, которые ассоциированы с активацией комплексной сигнализации ИЛ-17А после проведения противоопухолевой терапии дакарбазином.

Таким образом, анализируя эффекты генов с измененной экспрессией выявленных нами сигнальных путей, следует отметить, что, в контексте развития лекарственной устойчивости под действием дакарбазина, выявляется тенденция к инициации воспаления, характеризующаяся развитием окислительного стресса, повышением экспрессии IL-17 и активацией фактора транскрипции NF- κ B.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было показано, что экспериментальная терапия дакарбазином на модели меланомы B16 *in vivo* не приводила к изменению динамики роста опухоли [29], что, предположительно, обусловлено быстрым формированием устойчивости к химиопрепарату. Описан целый ряд причин, способствующих развитию химиорезистентности, среди которых важное место занимает активация провоспалительных внутриклеточных каскадов как реакция опухолевых клеток на повреждение, вызываемое химиотерапевтическими агентами. Согласно биоинформатическому анализу, идентифицировано три сигнальных пути, ассоциированных с воспалением, в которых отмечалось участие дифференциально экспрессируемых генов в клетках меланомы, подверженных воздействию алкилирующим агентом дакарбазином: «Comprehensive IL-17A signaling», «Oxidative stress and redox pathway», «TNF alpha NF- κ B signaling pathway».

Существует целый ряд процессов, связанных с воспалением, которые могут приводить к лекарственной

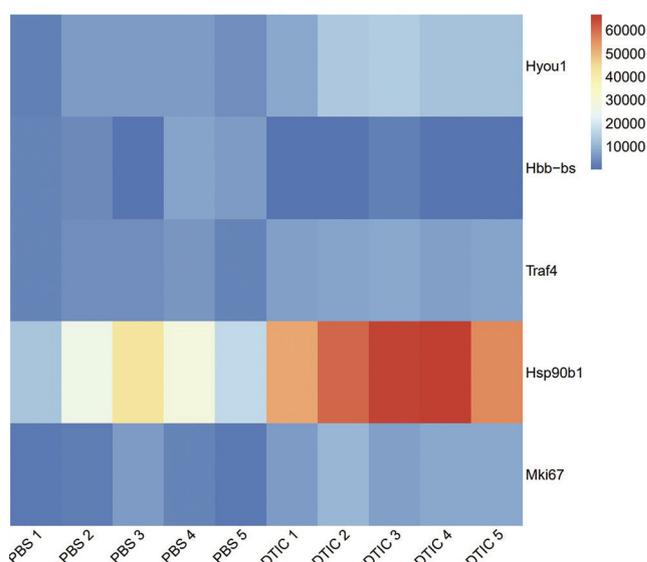


РИС. 1.

Тепловая карта для дифференциально экспрессируемых генов, ассоциированных с воспалением в тканях меланомы B16, после проведения противоопухолевой терапии дакарбазином

FIG. 1.

Heat map for differentially expressed genes associated with inflammation in B16 melanoma tissues under dacarbazine antitumor therapy

резистентности. К их числу относятся 1) изменения транспорта и метаболизма лекарственных средств, 2) инициация специфического механизма, восстанавливающего поврежденную ДНК (DNA damage response), 3) активация адаптивных ответов клеток, при которой происходит усиление активности различных сигнальных каскадов, избегание апоптоза, 4) аутофагия. Кроме того, важную роль в развитии химиорезистентности при воспалении играют изменения опухолевого микроокружения, включающие 5) окислительный стресс и 6) дисфункцию иммунной системы [1].

В нашей работе выявлено изменение экспрессии генов, ассоциированных с вышеупомянутыми процессами. Так, установленное нами повышение активности гена *ABCC2*, кодирующего белок семейства ABC-транспортеров, может способствовать неэффективности дакарбазина вследствие повышения эффлюкса лекарственного препарата из клетки и, как следствие, отсутствию клинического эффекта.

Усиление метаболизма лекарственного средства может быть обусловлено повышением активности белков семейства цитохромов P-450 (CYPs). Известно, что биотрансформация эндогенных и экзогенных веществ, включая препараты химиотерапии, происходит в системе митохондриальных оксидаз гепатоцитов на цитохромах этого семейства. В свою очередь, TNF α способен усиливать метаболическую активность CYPs [30]. В опытной экспериментальной группе нами выявлено повышение экспрессии *USP2* прямо коррелирующее с экспрессией TNF α , результатом которой может стать снижение чувствительности к действию дакарбазина.

В нашей работе показано, что воздействие дакарбазина модулирует «Расширенный сигналинг ИЛ-17А». Действительно, Cao et al была установлена позитивная корреляция между экспрессией IL-17 и инициацией специфического механизма, восстанавливающего поврежденную ДНК, о котором было упомянуто выше [31].

Как уже подчеркивалось ранее, ингибирование апоптоза опухолевых клеток при действии алкилирующими агентами тоже играет важную роль в формировании устойчивости к химиотерапии. При этом происходит активация ряда антиапоптотических механизмов, в частности, ассоциированных с белками семейств Bcl-2 и IAPs [32]. В нашей работе мы установили снижение экспрессии *TGFB1*, *S100* и повышение экспрессии *PAK3*, что ассоциировано, согласно описанным ранее функциям этих белков, с ингибированием апоптоза [9, 10, 22].

Окислительный стресс и снижение активности иммунного ответа также могут приводить к отсутствию эффекта при химиотерапии. Существует взаимосвязь между воспалением и окислительным стрессом. Известно, что воспаление способствует развитию окислительного стресса, а окислительный стресс, в свою очередь, играет важную роль в активации воспаления. Свободные радикалы, уровень которых при окислительном стрессе повышается, могут индуцировать химиорезистентность за счет активации таких факторов транскрипции, как NF-κB, Nrf2, c-Jun, HIF-1α [1]. Каждый из этих транскрипционных факторов может вносить свой вклад в развитие химиорезистентности, в частности, NF-κB, преимущественно, за счет дальнейшей промоции воспаления, Nrf2, посредством активации антиоксидантных систем [33], и, безусловно, посредством усиления репарации ДНК, что опосредуется, в том числе, транскрипционным фактором c-Jun [34]. Роль HIF-1α в формировании лекарственной устойчивости может быть связана с метаболическим перепрограммированием

опухолевых клеток, ассоциированном с гипоксия-зависимой прогрессией опухоли [35].

В нашем исследовании выявлено снижение экспрессии генов *HBB-BS*, *HBB-BT*, ассоциированное с усилением прооксидантной активности и *TXNRD3*, *SLC7A11*, коррелирующее со снижением уровня важного антиоксиданта – восстановленного глутатиона, что тоже может приводить к развитию окислительного стресса и активации свободными радикалами упомянутых выше факторов транскрипции и сигнальных путей, способствующих химиорезистентности.

Таким образом, воздействие на клетки меланомы дакарбазином индуцирует изменения в экспрессии генов, связанных не только с регуляцией воспалительных процессов, но и с молекулярными механизмами канцерогенеза, включая формирование лекарственной устойчивости в опухолевых клетках [36] (Рис. 2).

Полученные результаты, учитывающие многофакторные изменения в опухолевых клетках после воздействия алкилирующими агентами, важны для разработки новых комбинированных подходов с целью преодоления лекарственной резистентности.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lu S, Li Y, Zhu C, Wang W, Zhou Y. Managing Cancer Drug Resistance from the Perspective of Inflammation. *J Oncol.* 2022; 19: 3426407. doi: 10.1155/2022/3426407
2. Yeh YW, Hsu TW, Su YH, Wang CH, Liao PH, Chiu CF, et al. Silencing of Dicer enhances dacarbazine resistance in melanoma cells by inhibiting ADSL expression. *Aging*



РИС. 2. Предположительный механизм развития химиорезистентности при воздействии дакарбазина у мышей с меланомой B16

FIG. 2. The proposed mechanism of development of chemoresistance under the influence of dacarbazine in mice with melanoma BA16

(Albany NY). 2023; 15(22): 12873-12889. doi: 10.18632/ag-ing.205207

3. Deng Q, Gao Y, Wang Y, Mao J, Yan Y, Yang Z, et al. LSD1 inhibition by tranilcypromine hydrochloride reduces alkali burn-induced corneal neovascularization and ferroptosis by suppressing HIF-1 α pathway. *Front Pharmacol*. 2024; 15: 1411513. doi: 10.3389/fphar.2024.1411513

4. Артюхов И.П., Гаврилюк Д.В., Дыхно Ю.А., Рукша Т.Г. Заболеваемость меланомой кожи взрослого населения Красноярского края. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; 6(84): 37–42. [Artyukhov I.P., Gavrilyuk D.V., Dyhno Yu.A., Ruksha T.G. The incidence of skin melanoma in the adult population of the Krasnoyarsk Territory. *Siberian Medical Review*. 2013; 6(84): 37–42. (In Russ.).]

5. Nishida A, Andoh A. The role of inflammation in cancer: mechanisms of tumor initiation, progression, and metastasis. *Cells*. 2025; 14(7): 488. doi: 10.3390/cells14070488

6. Ohara Y, Valenzuela P, Hussain SP. The interactive role of inflammatory mediators and metabolic reprogramming in pancreatic cancer. *Trends Cancer*. 2022; 8(7): 556-569. doi: 10.1016/j.trecan.2022.03.004

7. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th edition. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. doi: 10.17226/12910

8. FASTQC. URL: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/> [date of access: February 1, 2025].

9. Wang Q, Shen Y, Hu H, Fan C, Zhang A, Ding R, et al. Systematic Transcriptome Analysis of Noise-Induced Hearing Loss Pathogenesis Suggests Inflammatory Activities and Multiple Susceptible Molecules and Pathways. *Front Genet*. 2020; 11: 968. doi: 10.3389/fgene.2020.00968

10. Liu S, Wu C, Zhang Y. Transcriptomics analyses of IL-1 β -stimulated rat chondrocytes in temporomandibular joint condyles and effect of platelet-rich plasma. *Heliyon*. 2024; 10(4): e26739. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26739

11. Clemente TM, Augusto L, Angara RK, Gilk SD. Coxiella burnetii actively blocks IL-17-induced oxidative stress in macrophages. *bioRxiv [Preprint]*. 2023: 2023.03.15.532774. doi: 10.1101/2023.03.15.532774

12. Chen X, Ruiz-Velasco A, Zou Z, Hille SS, Ross C, Fonseka O, et al. PAK3 Exacerbates Cardiac Lipotoxicity via SREBP1c in Obesity Cardiomyopathy. *Diabetes*. 2024; 73(11): 1805-1820. doi: 10.2337/db24-0240

13. Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov*. 2013; 12(12): 931-947. doi: 10.1038/nrd4002

14. Papadopoulou D, Mavrikaki V, Charalampous F, Tzaferis C, Samiotaki M, Papavasileiou KD, et al. Discovery of the First-in-Class Inhibitors of Hypoxia Up-Regulated Protein 1 (HYOU1) Suppressing Pathogenic Fibroblast Activation. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2024; 63(14): e202319157. doi: 10.1002/anie.202319157

15. Liu DM, Yang D, Zhou CY, Wu JS, Zhang GL, Wang P, et al. Aloe-emodin induces hepatotoxicity by the inhibition of multidrug resistance protein 2. *Phytomedicine*. 2020; 68: 153148. doi: 10.1016/j.phymed.2019.153148

16. Dasgupta N, Lei X, Shi CH, Arnold R, Teneche MG, Miller KN, et al. Histone chaperone HIRA, promyelocytic leukemia protein, and p62/SQSTM1 coordinate to regulate inflammation during cell senescence. *Mol Cell*. 2024; 84(17): 3271-3287.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2024.08.006

17. Liu X, Zhang G, Liu L, Xiong G, Liu J, Wei W. USP2 Promotes the Proliferation and Inflammation of Fibroblast-Like Synovial Cells in Rheumatoid Arthritis Through Deubiquitination of TRAF2. *Biochem Genet*. 2024; 13. doi: 10.1007/s10528-024-10737-1

18. Lee TG, Woo SM, Seo SU, Kim S, Park JW, Chang YC, et al. Inhibition of USP2 Enhances TRAIL-Mediated Cancer Cell Death through Downregulation of Survivin. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(16): 12816. doi: 10.3390/ijms241612816

19. Zhang Z, Sun D, Tang H, Ren J, Yin S, Yang K. PER2 binding to HSP90 enhances immune response against oral squamous cell carcinoma by inhibiting IKK/NF- κ B pathway and PD-L1 expression. *J Immunother Cancer*. 2023; 11(11): e007627. doi: 10.1136/jitc-2023-007627

20. Zhu L, Zhang S, Huan X, Mei Y, Yang H. Down-regulation of TRAF4 targeting RSK4 inhibits proliferation, invasion and metastasis in breast cancer xenografts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 500(3): 810-816. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.164

21. Tang Y, Yang K, Liu Q, Ma Y, Zhu H, Tang K, et al. Preosteoclast plays a pathogenic role in syndesmophyte formation of ankylosing spondylitis through the secreted PDGFB – GRB2/ERK/RUNX2 pathway. *Arthritis Res Ther*. 2023; 25(1): 194. doi: 10.1186/s13075-023-03142-3

22. Delgobo M, Weiß E, Ashour D, Richter L, Popiolkowski L, Arampatzi P, et al. Myocardial Milieu Favors Local Differentiation of Regulatory T Cells. *Circ Res*. 2023; 132(5): 565-582. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.322183

23. Sun Y, Xu H, Gao W, Deng J, Song X, Li J, et al. S100a8/A9 proteins: critical regulators of inflammation in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2024; 11: 1394137. doi: 10.3389/fcvm.2024.1394137

24. Rochette L, Dogon G, Rigal E, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Involvement of Oxidative Stress in Protective Cardiac Functions of Calprotectin. *Cells*. 2022; 11(7): 1226. doi: 10.3390/cells11071226

25. Dou Q, Turanov AA, Mariotti M, Hwang JY, Wang H, Lee SG, et al. Selenoprotein TXNRD3 supports male fertility via the redox regulation of spermatogenesis. *J Biol Chem*. 2022; 298(8): 102183. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102183

26. Hu K, Li K, Lv J, Feng J, Chen J, Wu H, et al. Suppression of the SLC7A11/glutathione axis causes synthetic lethality in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *J Clin Invest*. 2020; 130(4): 1752-1766. doi: 10.1172/JCI124049

27. Bally AP, Lu P, Tang Y, Austin JW, Scharer CD, Ahmed R, et al. NF- κ B Regulates PD-1 Expression in Macrophages. *J Immunol*. 2015; 194(9): 4545–4554. doi: 10.4049/jimmunol.1402550

28. Zhao Y, Li Z, Chen Y, Li Y, Lu J. Suppression of P2X7R by Local Treatment Alleviates Acute Gouty Inflammation. *J Inflamm Res*. 2023; 16: 3581-3591. doi: 10.2147/JIR.S421548

29. Lapkina E, Zinchenko I, Kutchenko V, Bondar E, Kirichenko A, Yamskikh I, et al. MiR-204-5p overexpression

abrogates Dacarbazine-induced senescence in melanoma cells *in vivo*. *Noncoding RNA Res.* 2024; 10: 130-139. doi: 10.1016/j.ncrna.2024.09.009

30. Trousil S, Lee P, Edwards RJ, Maslen L, Lozan-Kuehne JP, Ramaswami R, et al. Altered cytochrome 2E1 and 3A P450-dependent drug metabolism in advanced ovarian cancer correlates to tumour-associated inflammation. *Br J Pharmacol.* 2019; 176(18): 3712-3722. doi: 10.1111/bph.14776

31. Cao C, Tian B, Geng X, Zhou H, Xu Z, Lai T, et al. IL-17-Mediated Inflammation Promotes Cigarette Smoke-Induced Genomic Instability. *Cells.* 2021; 10(5): 1173. doi: 10.3390/cells10051173

32. Warren CFA, Wong-Brown MW, Bowden NA. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer. *Cell Death Dis.* 2019; 10(3): 177. doi: 10.1038/s41419-019-1407-6

33. He F, Ru X, Wen T. NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(13): 4777. doi: 10.3390/ijms21134777

34. Deng Y, Adam V, Nepovimova E, Heger Z, Valko M, Wu Q, et al. N-terminal kinase signaling in cellular senescence. *Arch Toxicol.* 2023; 97(8): 2089-2109. doi: 10.1007/s00204-023-03540-1

35. Cowman SJ, Koh MY. Revisiting the HIF switch in the tumor and its immune microenvironment. *Trends Cancer.* 2022; 8(1): 28-42. doi: 10.1016/j.trecan.2021.10.004

36. Mattei AL, Bailly N, Meissner A. DNA methylation: a historical perspective. *Trends Genet.* 2022; 38(7): 676-707. doi: 10.1016/j.tig.2022.03.010

Сведения об авторах

Лапкина Екатерина Зиядхановна – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии имени профессора В.В. Иванова ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: e.z.lapkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7226-9565>

Зинченко Иван Сергеевич – старший лаборант кафедры патологической физиологии имени профессора В.В. Иванова ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: Zinchenko.Ivan.003@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7085-6304>

Бондар Евгения Ивановна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории геномных исследований и биотехнологии Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук; старший преподаватель кафедры геномики и биоинформатики ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»; e-mail: bondar.zhenya.iv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3762-6974>

Сергеева Екатерина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической физиологии им. профессора В.В. Иванова ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: e.yu.sergeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2089-6022>

Рукша Татьяна Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии им. профессора В.В. Иванова ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>

Information about the authors

Ekaterina Z. Lapkina – Cand. Sc. (Biol.), associate Professor Pathophysiology Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; e-mail: e.z.lapkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7226-9565>

Ivan S. Zinchenko – assistant of the Pathophysiology department, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; e-mail: Zinchenko.Ivan.003@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7085-6304>

Evgeniya I. Bondar – Cand. Sc. (Biol.), senior researcher at the Laboratory of Genomic Research and Biotechnology of the Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; senior lecturer at the Department of genomics and bioinformatics of the Siberian Federal University; e-mail: bondar.zhenya.iv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3762-6974>

Ekaterina Yu. Sergeeva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Pathophysiology department, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; e-mail: e.yu.sergeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2089-6022>

Tatiana G. Ruksha – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Pathophysiology Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И МЕТАБОЛИЗМ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

**Кытикова О.Ю.,
Новгородцева Т.П.,
Богомаз Т.Т.**

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

Автор, ответственный за переписку:
Кытикова Оксана Юрьевна,
e-mail: kytikova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Бронхиальная астма (БА) ассоциирована с системным воспалением, важную роль в развитии которого играют нарушения липидного обмена, в частности, изменение физиологического баланса эссенциальных жирных кислот (ЖК). Баланс $\omega 3$ и $\omega 6$ полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) зависит от их адекватного экзогенного поступления и эндогенной переработки при участии ферментов десатураз и элонгаз ЖК. Десатуразы кодируются генами десатураз ЖК (FADS), элонгазы – генами элонгаз (ELOVL). Большинство исследований сосредоточено на изучении полиморфных вариантов генов FADS, способных изменять экзогенный синтез ПНЖК, что лежит в основе нарушения образования провоспалительных и проразрешающих липидных медиаторов, отвечающих за развитие хронического воспаления. Однако механизмы, лежащие в основе предрасположенности носителей полиморфных вариантов генов FADS к развитию БА, неизвестны. Появляются данные об участии ELOVL в патофизиологии БА. Обнаружены и другие гены, ассоциированные с развитием БА, атопии и метаболизмом ПНЖК, в частности, гены представителей семейства протеаз пролилолигопептидаз DPP10 и CD26/DPP4. Выявление носительства полиморфных вариантов данных генов (ассоциированных с БА) позволит пересмотреть и дополнить современные методы лечения БА. Воздействие на здоровье алиментарных $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК также может варьировать в зависимости от полиморфных вариантов генов, связанных с метаболизмом ПНЖК. Это ставит вопрос о необходимости изучения генетической составляющей в формировании ответа организма на развитие системного воспаления при БА и способов его коррекции посредством алиментарного применения ПНЖК.

Цель обзора. *Обобщить современные представления об ассоциации полиморфных вариантов генов FADS, ELOVL и других генов, связанных с метаболизмом ПНЖК, с нарушением липидного обмена и их роли в развитии БА на основании анализа статей, опубликованных в период до 2024 г. и представленных в базе данных PubMed.*

Ключевые слова: *жирные кислоты, гены десатураз жирных кислот, гены элонгаз жирных кислот, ген DPP10, ген CD26/DPP4, бронхиальная астма*

Статья поступила: 13.03.2024
Статья принята: 18.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Богомаз Т.Т. Генетический полиморфизм и метаболизм полиненасыщенных жирных кислот при бронхиальной астме. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 59-69. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.6

GENETIC MECHANISMS OF DISORDERS IN THE METABOLISM OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC INFLAMMATION IN BRONCHIAL ASTHMA

**Kytikova O.Yu.,
Novgorodtseva T.P.,
Bogomaz T.T.**

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

Corresponding author:
Oksana Yu. Kytikova,
e-mail: kytikova@yandex.ru

RESUME

Asthma is associated with systemic inflammation, an important role in the development of which is played by lipid metabolism disorders, in particular, changes in the physiological balance of essential fatty acids (FAs). The balance of $\omega 3$ and $\omega 6$ polyunsaturated fatty acids depends on their adequate exogenous intake and endogenous processing with the participation of FA desaturases and elongase enzymes. Desaturases are encoded by FA desaturase genes (FADS), elongases by elongase genes (ELOVL). Most studies have focused on FADS gene polymorphisms that can alter the exogenous synthesis of PUFAs, which underlies the disruption of the formation of pro-inflammatory and pro-resolving lipid mediators responsible for the development of chronic inflammation. However, the mechanisms underlying the predisposition of carriers of polymorphic variants of FADS genes to the development of asthma are unknown. Evidence is emerging that ELOVL is involved in the pathophysiology of asthma. Other genes associated with the development of asthma, atopy, and PUFA metabolism have recently been discovered, the genes of members of the prolyl oligopeptidase family DPP10 and CD26/DPP4. Identification of carriers of these gene polymorphisms will allow to review and supply modern methods of treating asthma. The health effects of dietary $\omega 3$ and $\omega 6$ PUFAs may also vary depending on genetic variants in genes associated with PUFA metabolism. This raises the question of the need to study the genetic component in the formation of the body's response to the development of systemic inflammation in asthma and methods of its correction through nutritional PUFAs.

The aim. To summarize the current understanding of the association of polymorphism of FADS, ELOVL genes and other genes associated with PUFA metabolism with lipid metabolism disorders and their role in the development of asthma based on an analysis of articles published before 2024 in the PubMed database.

Key words: fatty acids, fatty acid desaturase genes, fatty acid elongase genes, DPP10, CD26/DPP4, asthma

Received: 13.03.2024
Accepted: 18.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Bogomaz T.T. Genetic mechanisms of disorders in the metabolism of polyunsaturated fatty acids in the development of chronic inflammation in bronchial asthma. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 59-69. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.6

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное, многофакторное, хроническое воспалительное заболевание, этиологией которого является сочетание генетических, экологических и связанных с образом жизни факторов [1]. Из-за сложной природы БА даже современный подход к терапии часто не приводит к оптимальному лечению заболевания [2]. В последние годы, наряду с изучением нейроиммунных механизмов развития хронического воспаления в бронхолегочной системе [3], пристальное внимание уделяется механизмам нарушения разрешения воспалительного процесса, поддерживающим его хронизацию, в частности, дисбалансу $\omega 3$ и $\omega 6$ полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [4, 5]. Так, из $\omega 3$ ПНЖК образуются эндогенные специализированные проразрешающие медиаторы (specialized pro-resolving mediators, SPMs), которые блокируют воспаление и способствуют его разрешению через ингибирование ядерного транскрипционного фактора с провоспалительной активностью – NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) [6]. Смещение баланса жирных кислот (ЖК) в сторону преобладания $\omega 6$ ПНЖК результируется в активации их провоспалительного действия и подавлении противовоспалительного и проразрешающего потенциала $\omega 3$ ПНЖК, ведущего к хронизации воспаления [4, 7].

Нарушение метаболизма ЖК, вовлеченных в синтез воспалительных и проразрешающих медиаторов, является важным фактором развития хронического воспаления при БА [7, 8]. Исследованиями нашего коллектива показано, что с утяжелением течения хронических неспецифических заболеваний легких метаболизм ЖК смещается в сторону синтеза насыщенных, моноеновых и ω -6 ПНЖК [9]. Регуляторные механизмы системного воспаления при респираторной патологии обобщены в ряде наших работ [7, 9, 10]. Однако механизм, лежащий в основе нарушения метаболизма ПНЖК при БА, остается до конца не выясненным. Базируясь на собственных исследованиях и данных литературы, в настоящем обзоре мы стремились обозначить роль генетического компонента в механизмах нарушения метаболизма ПНЖК и развитии системного воспаления, сопровождающего БА.

В последние несколько десятилетий рост распространенности БА происходил параллельно с изменениями в питании, заключающимися в снижении потребления $\omega 3$ и увеличении потребления $\omega 6$ ПНЖК во всем мире [11]. Однако ЖК поступают в организм не только в результате потребления жиров, они также синтезируются *de novo* [12]. Эндогенная переработка ПНЖК контролируется элонгазами и десатуразами ЖК [13, 14], которые кодируются генами ненасыщенных ЖК *FADS* и генами элонгаз *ELOVL* [15].

Большинство зарубежных исследований сосредоточено на изучении полиморфных вариантов генов *FADS*, способных изменять образование провоспалительных и проразрешающих липидных медиаторов, что лежит в основе механизма развития хронического

воспаления [15, 16]. В европейской популяции частота минорных аллелей полиморфных вариантов rs174547 и rs1745836 генов *FADS* составляет 32 % и 34 % соответственно, в азиатской популяции данные показатели составляют 46 % и 47 % соответственно [17]. В Российской Федерации частота встречаемости полиморфных вариантов *FADS* не изучена. Исследования роли полиморфных вариантов *FADS* в развитии БА практически отсутствуют, за исключением единичных исследований в отношении их связи с развитием аллергических заболеваний и детской БА [18-20]. Механизмы, предрасполагающие носителей полиморфных вариантов генов *FADS* к развитию БА, также до настоящего времени неизвестны.

Также обнаружены гены, связанные с развитием БА, атопии и метаболизмом ПНЖК, в частности гены представителей семейства протеаз пролилолигопептидаз *DPP10* и *CD26/DPP4* [21-25], однако стоит отметить, что роль генетических вариантов в локусе *FADS* в регуляции уровней ПНЖК при БА может представлять интерес, несмотря на то, что изучение генов *FADS* не подтвердило ассоциаций с БА [26].

Выявление носительства вариантов нуклеотидной последовательности генов, вовлеченных в метаболизм ПНЖК, позволит по-новому взглянуть на подходы к комплексному лечению БА с применением алиментарных ПНЖК.

Ранее нами были систематизированы данные литературы о взаимосвязи полиморфных вариантов генов дельта десатураз ЖК с нарушением липидного обмена и их роли в развитии некоторых хронических неинфекционных патологий, ассоциированных с изменением липидного обмена [27]. Цель данного обзора состоит в том, чтобы обобщить современные представления об ассоциации полиморфных вариантов генов *FADS*, *ELOVL* и других генов, связанных с метаболизмом ПНЖК, с нарушением липидного обмена и их роли в развитии БА.

В базе данных PubMed проводился поиск информации по выбранным критериям включения в период до 2024 г. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «жирные кислоты», «гены десатураз жирных кислот», «гены элонгаз жирных кислот», «ген *DPP10*», «ген *CD26/DPP4*», «бронхиальная астма». В результате проведенного анализа идентифицированных статей нами установлено, что в международных базах данных крайне мало статей, посвященных полиморфным вариантам *FADS*, *ELOVL*, *DPP10*, *CD26/DPP4* при БА.

РОЛЬ АЛИМЕНТАРНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В СНИЖЕНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В последние годы активно изучается роль алиментарных $\omega 3$ ПНЖК в профилактике и лечении БА у детей и взрослых [28-34], однако данный вопрос остается дискуссионным [28, 31].

Е.К. Kim и соавт. используя данные KNHANES (от англ. Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013–2016), продемонстрировали, что высокое потребление рыбы и морских водорослей, а также высокое соотношение $\omega 3/\omega 6$ ПНЖК связаны с низкой распространенностью БА среди корейского населения в возрасте от 19 до 64 лет ($n = 13\,038$ человек) [32]. У взрослых пациентов с БА легкой и средней степени тяжести применение $\omega 3$ ПНЖК приводило к снижению пиковой объемной скорости, объема форсированного выдоха в первую секунду, и уровня сывороточного интерлейкина 17А (IL17А) [33]. Базируясь на анализе данных исследований, посвященных изучению влияния $\omega 3$ ПНЖК и SPM и на различные респираторные заболевания в условиях *in vivo* и *in vitro*, J. Zúñiga-Hernández и соавт. заключили, что $\omega 3$ ПНЖК и SPM оказывают выраженное противовоспалительное действие и уменьшают выраженность респираторных симптомов [34].

Несмотря на позитивные результаты применения $\omega 3$ ПНЖК при терапии БА и других бронхолегочных заболеваний, исследование EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Heidelberg cohort) не выявило связи между приемом алиментарных ЖК и снижением риска развития БА среди взрослых [35].

Рекомендации Глобальной инициативы по первичной профилактике БА у детей (GINA) не включают необходимость приема ПНЖК матерями во время беременности, хотя подчеркивают, что определенные режимы питания с добавлением микроэлементов могут быть эффективны при профилактике данного заболевания [21]. Крупное рандомизированное исследование COPSAC2010 подтвердило связь между приемом $\omega 3$ ПНЖК матерями во время беременности и снижением риска развития БА у их детей в возрасте до 5 лет [36]. Так, прием беременными женщинами 2,4 г $\omega 3$ ПНЖК на треть снижает риск развития БА и инфекций нижних дыхательных путей у новорожденных [36]. Однако N. Stratakis и соавт. не обнаружили снижения риска развития БА и аллергического ринита у детей до 8 лет в результате потребления их матерями рыбы и морепродуктов во время беременности [37]. Вероятно, эффективность применения ПНЖК во время беременности для снижения риска развития БА у детей, может быть более высока при низком уровне данных ЖК у матерей [36].

В настоящее время имеется только небольшое количество работ, оценивающих влияние приема ПНЖК в детстве на риск развития БА в подростковом возрасте. Общее потребление $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК было обратно пропорционально связано с риском развития БА у трехлетних детей [30]. G. Liu и соавт. не выявили связи между потреблением $\omega 6$ ПНЖК и риском развития БА у 14 727 детей от 2-х до 12 лет, включенных в исследование. Однако потребление докозагексаеновой кислоты было отрицательно связано с развитием БА у мальчиков или детей в возрасте 5–7 лет или 7–12 лет, или чьи матери курили во время беременности [31]. Исследование ALSPAC (the Avon Longitudinal Study of Parents and Children) включало данные детей,

получавших эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты в возрасте 4,5 и 7 лет. БА была диагностирована при достижении ими возраста 7,5, 11 и 14 лет. При этом диагноз БА в возрасте 11 и 14 лет был поставлен детям, не имевшим БА в возрасте 7,5 лет [18]. В обзоре N. Brustad и соавт. резюмировано, что длинноцепочечные ПНЖК обладают потенциалом для профилактики развития БА в детстве [29].

Таким образом, эффективность применения ПНЖК взрослыми и детьми для снижения риска развития БА, а также женщинами во время беременности для снижения риска развития БА у их потомства, может зависеть и от других факторов, например от полиморфных вариантов генов ферментов, вовлеченных в метаболизм ПНЖК, которые будут нами рассмотрены далее. Это следует учитывать в будущих исследованиях, направленных на разработку методов профилактики БА.

ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ $\omega 3$ И $\omega 6$ СЕМЕЙСТВ

Природные ЖК делятся на насыщенные (не имеющие двойных связей) и ненасыщенные ЖК, которые содержат от 1 (моноеновые или мононенасыщенные ЖК) до 6 (полиеновые или ПНЖК) двойных связей. Основные классы ПНЖК включают $\omega 3$, $\omega 6$, $\omega 7$ и $\omega 9$ ЖК. В зависимости от длины углеродной цепи (C) выделяют короткоцепочечные (C2–C6), среднецепочечные (C7–C12), длинноцепочечные (C12–C20) и очень длинноцепочечные ЖК (более 20C). У млекопитающих отсутствуют ферменты, катализирующие введение двойных связей в цепь ЖК (далее C9), поэтому α -линоленовая (18:3 $\omega 3$) и линолевая (18:2 $\omega 6$) ЖК являются эссенциальными. Линолевая кислота преобразуется в ЖК $\omega 6$ семейства, α -линоленовая кислота – в ЖК $\omega 3$ семейства [38].

Ключевыми метаболическими путями биосинтеза ЖК являются элонгация и десатурация. Элонгазы, в семейство которых входит семь членов (ELOVL1–ELOVL7), осуществляют удлинение углеводородной цепи ЖК в эндоплазматическом ретикулуме при участии ацил-КоА-синтетазы, 3-кето-ацил-КоА-синтазы, 3-кето-ацил-КоА-редуктазы и 3-гидроксиацил-КоА-дегидратазы [39, 40]. Десатурация катализируется ацил-КоА десатуразами ($\Delta 5$ десатураза (delta-5 desaturase (D5D) или FADS1), $\Delta 6$ десатураза (delta-6 desaturase (D6D) или FADS2) и стериол-КоА-десатураза или SCD), которые осуществляют превращение одинарной связи между атомами углерода в двойные ненасыщенные связи [39, 40].

Синтез $\omega 6$ и $\omega 3$ ПНЖК осуществляется ферментами элонгации ELOVL2 и ELOVL5 и ферментами десатурации FADS1 и FADS2 [14, 39]. В результате синтеза $\omega 3$ ПНЖК при участии FADS2 из α -линоленовой кислоты (18:3 $\omega 3$) образуется стеаридоновая кислота (18:4 $\omega 3$), которая под действием ELOVL5 превращается в эйкозатетраеновую кислоту (20:4 $\omega 3$). FADS1 катализирует образование эйкозапентаеновой кислоты (20:5 $\omega 3$). ELOVL2 осуществляет микросомальное элонгирование цепи

ω 3 докозапентаеновой кислоты (22:5 ω 3) до тетракозапентаеновой кислоты (24:5 ω 3) с последующей десатурацией FADS2 в позиции 6 до тетракозагексаеновой кислоты (24:6 ω 3). Далее тетракозагексаеновая кислота (24:6 ω 3) метаболизируется до докозагексаеновой кислоты (22:6 ω 3) в пероксисомах посредством β -окисления. Как α -линоленовая (18:3 ω 3), так и тетракозапентаеновая кислоты (24:5 ω 3) могут быть субстратом для десатурации FADS2 6-ой позиции ЖК [41].

Синтез ω 6 ПНЖК начинается с десатурации линолевой кислоты (18:2 ω 6) в γ -линоленовую (18:3 ω 6) под воздействием FADS2. С помощью ELOVL5 данная кислота метаболизируется в дигомо- γ -линоленовую (20:3 ω 6) и далее под влиянием FADS1 превращается в арахидоновую кислоту (20:4 ω 6). Элонгация арахидоновой (20:4 ω 6) кислоты ферментами ELOVL5 и ELOVL2 приводит к образованию адреновой (докозотетраеновой) (22:4 ω 6) и тетракозатетраеновой (24:4 ω 6) кислот. При участии FADS2 тетракозатетраеновая кислота (24:4 ω 6) превращается в тетракозапентаеновую (24:5 ω 6), а затем в результате β -окисления синтезируется ω 6 докозапентаеновая (22:5 ω 6) кислота. Адреновая (докозотетраеновая) кислота (22:4 ω 6) является предшественником ω 6 докозапентаеновой кислоты (22:5 ω 6). Путь ее образования не зависит от ацил-CoA-зависимой десатуразы и требует межклеточного перемещения между эндоплазматическим ретикулумом и центром β -окисления [38, 39].

Таким образом, элонгазы (ELOVL2, ELOVL5) и десатуразы (FADS1, FADS2) играют архиважную роль в синтезе ω 6 и ω 3 ПНЖК.

ГЕНЫ ФЕРМЕНТОВ ЭЛОНГАЦИИ И ДЕСАТУРАЦИИ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ω -3 И ω -6 СЕМЕЙСТВ

Десатуразы ЖК кодируются генами FADS1 и FADS2, которые вместе с FADS3 образуют кластер генов FADS [13, 42]. В 2006 году исследования генов-кандидатов и полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) показали, что генетические варианты в кластере генов десатураз ЖК тесно связаны с биосинтезом ПНЖК [42].

Локус FADS1 оказывает влияние на уровни длинноцепочечных ЖК, включая фосфолипиды, лизофосфолипиды, свободные жирные кислоты и эндоканнабиноиды [26]. Примечательно, что 80 % липидов, связанных с FADS, не связаны с генетическими вариантами за пределами этого локуса [26].

Так, в ряде исследований установлены взаимосвязи между полиморфными вариантами генов FADS1 и FADS2 и уровнем ω 3 и ω 6 ПНЖК [43-46]. Полиморфизм FADS связан с превращением линолевой кислоты (18:2 ω 6) в арахидоновую кислоту (20:4 ω 6), и α -линоленовой кислоты (18:3 ω 3) в эйкозапентаеновую (20:5 ω 3) и докозагексаеновую кислоты (22:6 ω 3) [42]. Носительство А-аллеля FADS1 rs174556 у людей связано с более низкими концентрациями арахидоновой кислоты (20:4 ω 6), эйкозапентаеновой (20:5 ω 3) и докозагексаеновой (22:6 ω 3) кислот, но с более высокими

концентрациями линолевой кислоты (18:2 ω 6) [47]. В работе O. Coltell и соавт. установлены корреляции между SNPs в кластере FADS (FADS1-rs174546; FADS1-rs174547; FADS1-rs174550; FADS2-rs1535; FADS2-rs174546; FADS2-rs174576; FADS2-rs174577) и концентрацией ω 3 ПНЖК в плазме крови [48].

Изменение активности десатураз и полиморфизм их генов сопровождают значительное число заболеваний, связанных с нарушением липидного обмена [15, 16, 46, 49].

GWAS также показали, что полиморфизм генов элонгаз связан с биосинтезом ПНЖК [42, 43]. Гены ELOVL1, ELOVL5, ELOVL6 экспрессируются в различных тканях, тогда как экспрессия остальных генов членов семейства элонгаз высоко тканеспецифична [40, 43, 46].

Учитывая, что нарушение метаболизма ПНЖК в значительной мере инициирует развитие хронического воспаления при БА [7, 8], полиморфные варианты генов ферментов, вовлеченных в их метаболизм, могут играть роль в развитии данного заболевания и влиять на эффективность применения экзогенных ПНЖК для снижения риска развития этой патологии.

РОЛЬ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ω -3 И ω -6 СЕМЕЙСТВ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Изучение генов, кодирующих этапы метаболизма ω -3 и ω -6 ПНЖК, преимущественно сфокусировано на FADS [18-20, 26, 50]. Как отмечалось выше, Talaei и соавт. не обнаружили доказательств связи между потреблением эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ЖК детьми в возрасте 7 лет и последующей заболеваемостью БА, однако отметили, что потребление данных ЖК было связано с меньшим риском возникновения БА у носителей минорного аллеля G rs1535 гена FADS [18]. Так как носители минорного аллеля G rs1535 имеют более низкие концентрации эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в плазме крови, авторы полагают, что они получают значительную пользу от высокого потребления с пищей ω -3 ПНЖК.

M. Standl и соавт. изучали взаимосвязи между полиморфизмами генов FADS1 и FADS2, употреблением алиментарных ЖК и развитием аллергической сенсibilизации или БА у 10-летних детей [20]. Авторы данного исследования не обнаружили значимой связи между полиморфными вариантами FADS (rs174545, rs174546, rs174556, rs174561, rs174575 и rs3834458), БА и аллергической сенсibilизацией.

В исследовании P. Losol и соавт. изучалась взаимосвязь между однонуклеотидными полиморфными вариантами FADS и ELOVL, метилированием ДНК, влиянием потребления жирной рыбы в третьем триместре беременности и развитием аллергических реакций у потомства данных матерей [50]. Авторы обнаружили, что дети, матери которых потребляли значительное количество жирной рыбы в последнем триместре

беременности, имели высокие уровни метилирования генов *FADS* (cg12517394) и *ELOVL5* (cg11748354, cg24524396) и более низкие уровни экспрессии мРНК *ELOVL5*. Эти изменения модулировались полиморфными вариантами *FADS* и *ELOVL*, что объясняет связь между потреблением ПНЖК матерью и развитием аллергии в раннем детстве.

Результаты литературы свидетельствуют, что улучшение диеты в детстве, возможно, перспективно для снижения риска развития БА в подростковом возрасте, с учетом индивидуального подхода к профилактике, основанного на генотипе.

РОЛЬ ГЕНОВ *FADS* В ГЕТЕРОГЕННОСТИ ОТВЕТОВ ИНДИВИДУУМОВ НА ПРИЕМ ПНЖК

Биодоступность $\omega 3$ ПНЖК, фоновый уровень $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК, состояние кишечной микробиоты, возраст, этническое происхождение, регион проживания, и многие другие факторы обуславливают различную степень ответа организма на диетические добавки с ПНЖК [51, 52]. Воздействие на здоровье алиментарных $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК также зависит от полиморфизма генов *FADS* [16, 19, 50].

Современные люди имеют два гаплотипа *FADS*, которые различаются по способности синтезировать ПНЖК. Приобретенный в процессе эволюции гаплотип обеспечивает организм ПНЖК в условиях ограниченного доступа к диетическим ЖК. У людей с данным гаплотипом *FADS* (гаплотип *D*) наблюдается увеличение выработки лейкотриенов, тромбоксанов и С-реактивного белка [53]. Этот гаплотип связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и диабетом, которые характеризуются повышенным уровнем системного воспаления.

Американцы африканского происхождения имеют более высокие уровни циркулирующих ПНЖК по сравнению с американцами европейского происхождения, что в какой-то мере объясняется имеющимися различиями в частотах аллелей вариантов генов *FADS* [51]. Было обнаружено, что уровень арахидоновой кислоты на 30 % выше у афроамериканцев по сравнению с американцами европейского происхождения [54]. Кроме того, афроамериканцы чаще являются носителями аллеля *G rs174537*, связанного с более эффективной конверсией ПНЖК.

По сравнению с афроамериканцами и американцами европейского происхождения среди латиноамериканского населения чаще (53 %) выявляются носители аллеля *T rs174537*, который определяет низкую способность организма к синтезу ПНЖК [54]. Кроме того, по данным S. Sergeant и соавт., уровни арахидоновой кислоты и эйкозапентаеновой кислоты ниже (на 37 % и 23 % соответственно) у носителей генотипа *TT* по сравнению с носителями генотипа *CC*. В рационе латиноамериканцев было обнаружено высокое соотношение линолевой кислоты к α -линоленовой кислоте, а также низкие уровни $\omega 3$ ПНЖК. Связь данного

гаплотипа с ограниченной способностью синтезировать ПНЖК приводит к дефициту $\omega 3$ ПНЖК в некоторых латиноамериканских популяциях и у нескольких коренных популяций из Америки.

Около 80 % афроамериканцев, 50 % латиноамериканцев и 45 % американцев европейского происхождения имеют гаплотип *D FADS*, который в сочетании с недостаточным потреблением фруктов и овощей определял высокую уязвимость этих групп населения к заболеваемости COVID-19 [53].

В совокупности эти данные позволяют предположить, что, вероятно, существуют различия в способности разных популяций синтезировать ПНЖК. Кроме того, диетический паттерн и полиморфизм генов *FADS* тесно взаимосвязаны [49, 55].

РОЛЬ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА ПРОТЕАЗ ПРОЛИЛОЛИГОПЕПТИДАЗ: *DPP10* И *CD26/DPP4* В РИСКЕ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Несмотря на целевое фокусирование современных исследований на роли генов *FADS* в регуляции уровней ПНЖК при БА, перспективными для изучения можно считать и другие гены, связанные с развитием БА, атопии и метаболизмом ПНЖК, в частности гены представителей семейства протеаз пролилолигопептидаз [21-25]. Пролилолигопептидазы относятся к семейству *S9* (*S9A-S9D*) сериновых протеаз. К членам подсемейства белков *S9B* пролилолигопептидаз относят дипептидилпептидазу 10 (*DPP10*) и дипептидилпептидазу-4 (*DPP4*), известную также как аденозиндезаминазный комплексобразующий белок 2 (*ADCP 2*) или антиген активации Т-клеток *CD26* (EC 3.4.14.5.), которые вовлечены в патогенез БА [21, 56-63].

Дипептидилпептидаза 10

В исследовании S. Sim и соавт. было показано, что *DPP10* индуцирует развитие воспаления и ремоделирования дыхательных путей посредством запуска сложного механизма взаимодействия между иммунными и эпителиальными клетками, результирующего в развитии легочной дисфункции [56]. Авторы показали, что высокий уровень *DPP10* в сыворотке крови связан со снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) через развитие TGF- $\beta 1$ -опосредованного воспаления дыхательных путей и легочного фиброза у пациентов с индуцированным нестероидными противовоспалительными препаратами респираторным заболеванием или NERD (от англ. non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease) ($n = 110$). Блокада *DPP10* имеет потенциальные преимущества в контроле воспаления и развития ремоделирования легких у пациентов с NERD и резистентностью к глюкокортикостероидами, что было подтверждено авторами в эксперименте *in vitro* [56].

Ген белка *DPP10* расположен на длинном плече хромосомы 2 (2q12.3-2q14.2), рядом с генами *DPP4* (2q24.3) и *FAP* (2q23). Он кодирует мембранный белок, который модулирует транспорт калия через калиевые

потенциал-зависимые каналы. *DPP10* экспрессируется главным образом в клетках головного мозга и поджелудочной железы, однако также эозинофилами, нейтрофилами, Т- и В-лимфоцитами [56]. В исследованиях, проведенных с помощью GWAS, ген *DPP10* был ассоциирован с БА, при этом его роль в развитии БА в настоящее время рассматривается с позиций влияния на неврологический контроль функции гладкой мускулатуры бронхов и связи с метаболизмом ПНЖК [21, 56].

В исследовании J. Xu и соавт. продемонстрирована ассоциация между наличием SNPs в *DPP10*, уровнем докозагексаеновой кислоты (22:6 ω 3) и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) [21].

В недавней работе A. Kathleen и соавт. отмечено, что ген *DPP10* (rs1367180) связан с метаболизмом ПНЖК и с развитием астмы у детей 6 лет [22]. Аналогичные связи были обнаружены для гена *DPP10* (однонуклеотидные полиморфизмы rs958457 и rs1516311) у детей 3 лет в выборке VDAART (the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial), включающей в себя лиц различных рас, и среди детей 18 месяцев в выборке COPSAC (the Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010), которая включала только детей европеоидной расы [36]. Результаты данных исследований указывают на сложный механизм регуляции метаболизма ПНЖК. Можно заключить, что SNPs в *DPP10* оказывают влияние на связь ω 3 ПНЖК с функцией легких, аллергическими заболеваниями и развитием БА.

Dipeptidylpeptidase-4 (CD26/DPP4)

CD26/DPP4 представляет собой сериновую экзопептидазу, которая отщепляет дипептиды пролина от полипептидов (хемокины, нейропептиды и пептидные гормоны) [57]. *CD26/DPP4* существует в мембраносвязанной форме, а также в каталитически активной растворимой форме (*sCD26/DPP4*) [58].

Данный фермент экспрессируется иммунными клетками [59]. Сообщается, что *DPP4* экспрессируется Т- и В-клетками, естественными клетками-киллерами (NK) и макрофагами, а также эпителиальными и эндотелиальными клетками. Его экспрессия характерна для легких, сердца, почек и кишечника [23].

В легких здорового человека *CD26/DPP4* экспрессируется в альвеолярных эпителиальных клетках типа I и II, альвеолярных макрофагах [60]. *CD26/DPP4* был обнаружен в образцах плазмы крови, бронхоальвеолярном лаваже, на поверхности периферических CD4+ Т-клеток пациентов с БА, также в различных экспериментальных моделях БА [59, 60]. *CD26/DPP4* индуцируется в нормальных эпителиальных клетках бронхов человека путем стимуляции интерлейкином-13 (IL-13) [60]. Помимо БА, *CD26/DPP4* также вовлечен в патогенез других заболеваний бронхолегочной системы, таких как коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), легочный фиброз, рак легких, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [25, 23, 24].

Ингибирование *CD26/DPP4* с использованием антител, ДНК-вакцин и малых интерферирующих РНК активно исследуется в качестве терапевтической

стратегии при респираторных заболеваниях и раке легких [59]. Сывороточный *CD26/DPP4*, индуцируемый IL-13, рассматривается как биомаркер диагностики, определения степени тяжести и мониторинга ответа на лечение БА [25, 60]. Ингибирование *CD26/DPP4* также является потенциальной стратегией лечения фиброза легких [25]. Роль гена *CD26/DPP4* в развитии БА до настоящего времени не изучена. Однако продемонстрирована его связь с нарушениями липидного обмена, инфекцией MERS-CoV и легочным фиброзом [25, 61-63]. Так, H.A. Abuelizz и соавт. обнаружили SNPs (2:162,890,175 и 2:162,891,848) в *DPP4* среди жителей Саудовской Аравии, играющие роль в их инфицировании MERS-CoV [61]. Yu Kouyanagi и соавт. (Япония) на экспериментальной модели фиброза легких, вызванной блеомицином, а также на фибробластах легких человека показали, что дефицит *DPP4* предотвращает развитие легочного фиброза за счет снижения экспрессии TGF- β и блокирования активности фибробластов легких [25]. СТ генотип rs4664443 был связан с высокими уровнями ТГ, ЛПНП и ApoB, тогда как генотип TT rs7608798 был связан с низким уровнем ТГ в сыворотке крови [62].

Z. Wang и соавт. у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) выявили взаимосвязи между SNPs *CD26/DPP4*, липидным профилем сыворотки крови и тяжестью стеноза коронарных артерий [63]. Авторами генотипированы SNPs *CD26/DPP4* rs3788979 и rs7608798. Была выявлена значительная разница в уровнях аполипопротеина В у носителей различных полиморфных вариантов rs3788979. Показано, что аллель G в rs3788979 может оказывать кардиопротекторное действие и оказаться полезным и специфичным показателем при прогнозировании тяжести коронарного стеноза у пациентов с ИБС и СД2 [63].

Эти результаты предполагают, что SNP в *CD26/DPP4* может оказывать влияние на связь нарушений липидного обмена и развитием БА, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным литературы, *FADS* являются основными ферментами синтеза эндогенных ПНЖК, а полиморфизм в генах *FADS* определяет эффективность их метаболизма. Полиморфные варианты и нарушение экспрессии генов *FADS* влияют на образование провоспалительных и проразрешающих липидных медиаторов, что лежит в основе механизма развития хронического воспаления при хронических неспецифических воспалительных заболеваниях. Однако исследования роли полиморфных вариантов этих генов в развитии БА практически отсутствуют. Механизмы, лежащие в основе восприимчивости носителей генов *FADS* к развитию БА у носителей определенных вариантов генов также до настоящего времени неизвестны. Возможно, полиморфные варианты *FADS* могут объяснить

неэффективность способов лечения БА у отдельных индивидуумов. Выявление генетических субгрупп больных, являющихся носителями однонуклеотидных полиморфных вариантов *FADS*, позволит пересмотреть и дополнить современные методы лечения БА.

Хотя акцент в этой области исследований был сделан на гены *FADS*, результаты литературного поиска подтверждают, что вариации в области *DPP10*, *CD26/DPP4* и *ELOVL6* также могут иметь значение для разработки подходов к лечению БА.

Согласно данным литературы, $\omega 3$ ПНЖК могут быть эффективными в снижении развития аллергических заболеваний и БА у детей. Воздействие на здоровье алиментарных $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК может варьировать в зависимости от вариантов *FADS* и других генов, вовлеченных в синтез ПНЖК. Это ставит вопрос о необходимости изучения генетической составляющей в формировании ответа организма на развитие системного воспаления при БА и способов его коррекции посредством применения алиментарных ПНЖК. Полиморфные варианты генов и их взаимодействие с алиментарными ПНЖК необходимо рассматривать как факторы, способствующие развитию БА у конкретного индивидуума.

Финансирование

Исследование проводилось за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J*. 2021; 59(1): 2102730. doi: 10.1183/13993003.02730-2021
- Shi HL, Huang KW. Annual progress on bronchial asthma diagnosis and treatment in 2023. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2024; 47(2): 157-162. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20231129-00348
- Wang T, Huang X, Dai LX, Zhan KM, Wang J. Functional connectivity alterations in the thalamus among patients with bronchial asthma. *Front Neurol*. 2024; 15: 1378362. doi: 10.3389/fneur.2024.1378362
- González-Becerra K, Ramos-Lopez O, Barrón-Cabrera E, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez-López E, et al. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1): 178. doi: 10.1186/s12944-019-1120-6
- Centanni D, Henricks PAJ, Engels F. The therapeutic potential of resolvins in pulmonary diseases. *Eur J Pharmacol*. 2023; 958: 176047. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176047
- Wickstead ES, Elliott BT, Pokorny S, Biggs C, Getting SJ, McArthur S. Stimulation of the Pro-Resolving Receptor Fpr2 Reverses Inflammatory Microglial Activity by Suppressing NFkappaB Activity. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(21): 15996. doi: 10.3390/ijms242115996
- Kytikova O, Denisenko Y, Novgorodtseva T, Kovalenko I, Antonyuk M. Polyunsaturated fatty acids and lipid mediators controlling chronic inflammation in asthma. *Russian Open Medical Journal*. 2023; 1(12): 2. doi: 10.15275/rusomj.2023.0201
- Tashima N, Matsumoto H, Nishi K, Terada S, Kogo M, et al. Evaluation of elevated plasma fatty acids as relevant factors for adult-onset asthma: The Nagahama Study. *Allergol Int*. 2024; 73(1): 65-70. doi: 10.1016/j.alit.2023.04.005
- Denisenko Y, Novgorodtseva T, Vitkina T, Knysheva V, et al. Associations of fatty acid composition in leukocyte membranes with systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease progression. *Russian Open Medical Journal*. 2022; 11(4): 1-8. doi: 10.15275/rusomj.2022.0401
- Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Виткина Т.И., и др. *Регуляторные механизмы системного воспаления при респираторной патологии*. Владивосток; 2021. [Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Kytikova OYu, Antonyuk MV, Gvozdenko TA, Vitkina TI, et al. *Regulatory mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology*. Vladivostok; 2021. (In Russ.)].
- Al Meslamani AZ. Insights into the immunological links between dietary habits and asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024; 20(3): 245-248. doi: 10.1080/1744666X.2023.2277864
- Worthmann A, Ridder J, Piel SYL, Evangelakos I, Musfeldt M, Voß H, et al. Fatty acid synthesis suppresses dietary polyunsaturated fatty acid use. *Nat Commun*. 2024; 15(1): 45. doi: 10.1038/s41467-023-44364-y
- Czumaj A, Śledziński T. Biological role of unsaturated fatty acid desaturases in health and disease. *Nutrients*. 2020; 12(2): 356. doi: 10.3390/nu12020356
- Cerone M, Smith TK. Desaturases: structural and mechanistic insights into the biosynthesis of unsaturated fatty acids. *IUBMB Life*. 2022; 74(11): 1036-1051. doi: 10.1002/iub.2671
- Loukil I, Mutch DM, Plourde M. Genetic association between *FADS* and *ELOVL* polymorphisms and the circulating levels of EPA/DHA in humans: a scoping review. *Genes Nutr*. 2024; 19(1): 11. doi: 10.1186/s12263-024-00747-4
- Zharmakhanova G, Syrlybayeva L, Nurbaulina E, Baikadamova L, Eshtayeva G. Inborn errors of fatty acid metabolism (Review). *Georgian Med News*. 2020; (303): 161-167.
- U.S. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs174547> [date of access: March 25, 2024].
- Talaei M, Sdona E, Calder PC, Jones LR, Emmett PM, Granell R, et al. Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids in childhood, *FADS* genotype and incident asthma. *Eur Respir J*. 2021; 58(3): 2003633. doi: 10.1183/13993003.03633-2020
- Tanjung C, Harris CP, Demmelmair H, Dwitya S, Munasir Z, Sudoyo H, et al. Novel Interactions of Myristic Acid and *FADS3* Variants Predict Atopic Dermatitis among

- Indonesian Infants. *Nutrients*. 2022; 14: 4676. doi: 10.3390/nu14214676
20. Standl M, Sausenthaler S, Lattka E, Koletzko S, et al. *FADS* gene variants modulate the effect of dietary fatty acid intake on allergic diseases in children. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 66: 185–186. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03833.x
21. Xu J, Gaddis N, Bartz T, Hou R, Manichaikul A, Pankratz N, et al. Omega-3 fatty acids and genome-wide interaction analyses reveal DPP10-pulmonary function association. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199: 631–642. doi: 10.1164/rccm.201802-0304OC
22. Lee-Sarwar KA, Fischer-Rasmussen K, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes B, et al. Omega-3 fatty acids interact with DPP10 region genotype in association with childhood atopy. *Nutrients*. 2023; 15(10): 2416. doi: 10.3390/nu15102416
23. Zhang T, Tong X, Zhang S, Wang D, Wang L, Wang Q, et al. The Roles of Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) and DPP4 Inhibitors in different lung diseases: new evidence. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 731453. doi: 10.3389/fphar.2021.731453
24. Solerte SB, Di Sabatino A, Galli M, Fiorina P. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetol.* 2020; 57(7): 779–783. doi: 10.1007/s00592-020-01539-z
25. Koyanagi Y, Kawasaki T, Kasuya Y, Hatano R, Sato S, Takahashi Y, et al. Functional roles of CD26/DPP4 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Physiol Rep.* 2023; 11(6): e15645. doi: 10.14814/phy2.15645
26. Reynolds LM, Dutta R, Seeds MC, Lake KN, Hallmark B, Mathias RA, et al. *FADS* genetic and metabolomic analyses identify the 5 desaturase (*FADS1*) step as a critical control point in the formation of biologically important lipids. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 15873. doi: 10.1038/s41598-020-71948-1
27. Kytikova OYu, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. Associations of delta fatty acid desaturase gene polymorphisms with lipid metabolism disorders. *Russian Open Medical Journal.* 2021; 10: 4. doi: 10.15275/rusomj.2021.0403
28. Venter C, Meyer RW, Nwaru BI, et al. EAACI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy.* 2019; 74(8): 1429–1444. doi: 10.1111/all.13764
29. Brustad N, Bønnelykke K, Chawes B. Dietary prevention strategies for childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023; 34(7): e13984. doi: 10.1111/pai.13984
30. Lee-Sarwar K, Kelly RS, Lasky-Su J, Kachroo P, Zeiger RS, O'Connor GT, et al. Dietary and plasma polyunsaturated fatty acids are inversely associated with asthma and atopy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 529–38.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.039
31. Liu G, Ye H, Cheng Q, Zhao J, Ma C, Jie H. The association of polyunsaturated fatty acids and asthma: a cross-sectional study. *J Health Popul Nutr.* 2023; 42(1): 91. doi: 10.1186/s41043-023-00435-w
32. Kim EK, Ju SY. Asthma and dietary intake of fish, seaweeds, and fatty acids in Korean adults. *Nutrients.* 2019; 11(9): 2187. doi: 10.3390/nu11092187
33. Abdo-Sultan MK, Abd-El-Lateef RS, Kamel FZ. Efficacy of Omega-3 fatty acids supplementation versus sublingual immunotherapy in patients with bronchial asthma. *Egypt J Immunol.* 2019; 26(1): 79–89.
34. Zúñiga-Hernández J, Sambra V, Echeverría F, Videla LA, Valenzuela R. N-3 PUFAs and their specialized pro-resolving lipid mediators on airway inflammatory response: beneficial effects in the prevention and treatment of respiratory diseases. *Food Funct.* 2022; 13(8): 4260–4272. doi: 10.1039/d1fo03551g
35. Nagel G, Linseisen J. Dietary intake of fatty acids, antioxidants and selected food groups and asthma in adults. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; 59: 8. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602025
36. Lee-Sarwar KA, Fischer-Rasmussen K, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes B, Kelly RS, et al. Omega-3 Fatty acids interact with DPP10 region genotype in association with childhood atopy. *Nutrients.* 2023; 15(10): 2416. doi: 10.3390/nu15102416
37. Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, et al. Fish and seafood consumption during pregnancy and the risk of asthma and allergic rhinitis in childhood: a pooled analysis of 18 European and US birth cohorts. *Int J Epidemiol.* 2017; 46: 1465–1477. doi: 10.1093/ije/dyx007
38. de Carvalho C, Caramujo M. The various roles of fatty acids. *Molecules.* 2018; 23(10): 2583. doi: 10.3390/molecules23102583
39. Kim J, Kim RJ, Lee SB, Suh MC. Protein-protein interactions in fatty acid elongase complexes are important for very-long-chain fatty acid synthesis. *J Exp Bot.* 2022; 73(9): 3004–3017. doi: 10.1093/jxb/erab543
40. Deák F, Anderson RE, Fessler JL, Sherry DM. Novel cellular functions of very long chain-fatty acids: insight from ELOVL4 mutations. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 428. doi: 10.3389/fncel.2019.00428
41. Nie L, Pascoa TC, Pike ACW, Bushell SR, Quigley A, Ruda GF, et al. The structural basis of fatty acid elongation by the ELOVL elongases. *Nat Struct Mol Biol.* 2021; 28(6): 512–520. doi: 10.1038/s41594-021-00605-6
42. Koletzko B, Reischl E, Tanjung C, Gonzalez-Casanova I, Ramakrishnan U, Meldrum S, et al. *FADS1* and *FADS2* polymorphisms modulate fatty acid metabolism and dietary impact on health. *Annu Rev Nutr.* 2019; 39: 21–44. doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124250
43. Kothapalli KSD, Park HG, Brenna JT. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway and genetics. Implications for interindividual variability in prothrombotic, inflammatory conditions such as COVID-19. *Prostaglandins leukoessent fatty acids.* 2020; 162: 102183. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102183
44. Huang T, Long Y, Ou Y, Li J, Huang Y, Gao J. Association between circulating fatty acid metabolites and asthma risk: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *BMC Med Genomics.* 2023; 16(1): 112. doi: 10.1186/s12920-023-01545-4
45. Joshi K, Gadgil M, Pandit A, Otiv S, Kothapalli KS, Brenna JT. Dietary pattern regulates fatty acid desaturase 1 gene expression in Indian pregnant women to spare overall long chain polyunsaturated fatty acids levels. *Mol. Biol. Rep.* 2019; 46: 687–693. doi: 10.1007/s11033-018-4524-x

46. Khamlaoui W, Mehri S, Hammami S, Hammou-da S, Chraeif I, Elosua R, Hammami M. Association between genetic variants in *FADS1-FADS2* and *ELOVL2* and obesity, lipid traits, and fatty acids in tunisian population. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26: 1076029620915286. doi: 10.1177/1076029620915286
47. Wu WC, Wu PY, Chan CY, Lee MF, Huang CY. Effect of *FADS1* rs174556 genotype on polyunsaturated fatty acid status: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*. 2023; 14(2): 352-362. doi: 10.1016/j.advnut.2023.01.007
48. Coltell O, Sorlí JV, Asensio EM, Barragán R, González JI, Giménez-Alba IM, et al. Genome-wide association study for serum Omega-3 and Omega-6 polyunsaturated fatty acids: exploratory analysis of the sex-specific effects and dietary modulation in mediterranean subjects with metabolic syndrome. *Nutrients*. 2020; 12(2): 310. doi: 10.3390/nu12020310
49. Chaaba R, Bouaziz A, Ben Amor A, Mnif W, Hammami M, Mehri S. Fatty acid profile and genetic variants of proteins involved in fatty acid metabolism could be considered as disease predictor. *Diagnostics* (Basel). 2023; 13(5): 979. doi: 10.3390/diagnostics13050979
50. Losol P, Rezwan FI, Patil VK, Venter C, Ewart S, Zhang H, et al. Effect of gestational oily fish intake on the risk of allergy in children may be influenced by *FADS1/2*, *ELOVL5* expression and DNA methylation. *Genes Nutr*. 2019; 14: 20. doi: 10.1186/s12263-019-0644-8
51. Harris DN. Evolution of Hominin polyunsaturated fatty acid metabolism: from Africa to the New World. *Genome Biol. Evol*. 2019; 11: 1417–1430. doi: 10.1093/gbe/evz071
52. Conway MC, McSorley EM, Mulhern MS, Strain JJ, van Wijngaarden E, Yeates AJ. Influence of fatty acid desaturase (*FADS*) genotype on maternal and child polyunsaturated fatty acids (PUFA) status and child health outcomes: a systematic review. *Nutr Rev*. 2020: nuz086. doi: 10.1093/nutrit/nuz086
53. Simopoulos AP, Serhan CN, Bazinet RP. The need for precision nutrition, genetic variation and resolution in Covid-19 patients. *Mol Aspects Med*. 2021; 77: 100943. doi: 10.1016/j.mam.2021.100943
54. Sergeant S, Keith BA, Seeds MC, Legins JA, Young CB, Vitolins MZ. Impact of *FADS* gene variation and dietary fatty acid exposure on biochemical and anthropomorphic phenotypes in a Hispanic/Latino cohort. *Front Nutr*. 2023; 10: 1111624. doi: 10.3389/fnut.2023.1111624
55. Chilton FH, Manichaikul A, Yang C, O'Connor TD, Johnstone LM, Blomquist S, et al. Interpreting clinical trials with Omega-3 Supplements in the context of ancestry and *FADS* genetic variation. *Front Nutr*. 2022; 8: 808054. doi: 10.3389/fnut.2021.808054
56. Sim S, Choi Y, Lee DH, Lee HR, Seob Shin Y, Park HS. Contribution of dipeptidyl peptidase 10 to airway dysfunction in patients with NSAID-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy*. 2022; 52(1): 115-126. doi: 10.1111/cea.14003
57. Nieto-Fontarigo JJ, González-Barcala FJ, San José E, Arias P, Nogueira M, Salgado FJ. CD26 and Asthma: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 56(2): 139-160. doi: 10.1007/s12016-016-8578-z
58. Shao S, Xu Q, Yu X, Pan R, Chen Y. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol. Ther*. 2020; 209, 107503. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107503
59. Zou H, Zhu N, Li S. The emerging role of dipeptidyl-peptidase-4 as a therapeutic target in lung disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2020; 24(2): 147-153. doi: 10.1080/14728222.2020.1721468
60. Zorampari C, Prakash A, Rehan HS, Gupta LK. Serum dipeptidyl peptidase-4 and eosinophil cationic protein levels in patients of bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2022; 72: 102109. doi: 10.1016/j.pupt.2021.102109
61. Abuelizz HA, AlRasheed MM, Alhoshani A, Alhawassi T. Genetic Insights into the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection among Saudi People. *Vaccines* (Basel). 2021; 9(10): 1193. doi: 10.3390/vaccines9101193
62. Xing X, Han Y, Zhou X. Association between DPP-4 gene polymorphism and serum lipid levels in Chinese type 2 diabetes individuals. *Neuropeptides*. 2016; 60: 1–6. doi: 10.1016/j.npep.2016.08.005
63. Wang Z, Liu Y, Wang W, Qu H, Han Y, Hou Y. Association of dipeptidyl peptidase IV polymorphism, serum lipid profile, and coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Medicine* (Baltimore). 2021; 100(13): e25209. doi: 10.1097/MD.00000000000025209

Сведения об авторах

Кытикова Оксана Юрьевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: kytikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Новгородцева Татьяна Павловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: nauka@niivl.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Богомаз Тамара Тэсоновна – аспирант лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: tomi.ttt@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-8606-699X>

Information about the authors

Oxana Yu. Kytikova – Dr. Sc. (Med.), Senior Researcher at the laboratory of rehabilitative treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: kytikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Tatyana P. Novgorodtseva – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Chief Researcher at the laboratory of biomedical research, Deputy Director for research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: nauka@niivl.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Tamara T. Bogomaz – graduate student at the laboratory of biomedical research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: tomi.ttt@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-8606-699X>

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

СВЯЗЬ МЕЖДУ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И СОДЕРЖАНИЕМ СЫВОРОТОЧНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Бородин П.Е.

ФГБОУ ВО «Амурская Государственная
Медицинская Академия Минздрава
России» (675001, Амурская область,
г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бородин Павел Евгеньевич,
e-mail: borodin54@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Медиаторами воспаления, представляющего важнейший механизм развития коронавирусной инфекции, сопровождающейся разнообразными осложнениями со стороны нервной системы, как в острый период заболевания, так и в отдаленной перспективе, выступает группа интерлейкинов.

Цель исследования. Выяснение связи между перенесенной коронавирусной инфекцией и содержанием сывороточных интерлейкинов при заболеваниях НС.

Методы. В исследовании приняли участие 146 больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (32), заболеваниями центральной (60) и периферической нервной системы (54), из числа которых 47 перенесли COVID-19. В группу сравнения вошли 54 человека, сопоставимых по возрасту и полу, без клинических признаков острых и хронических заболеваний. С использованием диагностикумов АО «Вектор Бест», методом ИФА определяли содержание интерлейкинов 6, 8, 10 и 18.

Результаты. В крови больных с заболеваниями нервной системы увеличено содержание определяемых интерлейкинов, наиболее характерное для интерлейкина 6, содержание которого зависело от характера заболевания и было выше у больных, переболевших COVID-19.

Заключение. Установлена большая интенсивность воспалительного процесса у больных, переболевших COVID-19, проявляющаяся в более высоком содержании провоспалительных интерлейкинов по отношению к пациентам, не переболевшим коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный период, болезни нервной системы, воспаление, интерлейкины

Статья поступила: 10.12.2024
Статья принята: 30.05.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Бородин П.Е. Связь между перенесенной коронавирусной инфекцией и содержанием сывороточных интерлейкинов при заболеваниях нервной системы. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 70-79. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.7

THE RELATIONSHIP BETWEEN PAST CORONAVIRUS INFECTION AND THE CONTENT OF SERUM INTERLEUKINS IN DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM

Borodin P.E.

Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Gorky st., 95, Amur region, 675001 Blagoveshchensk, Russian Federation)

Corresponding author:

Pavel E. Borodin,
e-mail: borodin54@mail.ru

RESUME

Background. The mediators of inflammation, which is the most important mechanism for the development of coronavirus infection, accompanied by various complications from the nervous system, both in the acute period of the disease and in the long term, are a group of interleukins.

The aim. To clarify the relationship between previous coronavirus infection and the content of serum interleukins in diseases of the nervous system.

Methods. The study involved 146 patients with acute cerebrovascular accidents (32), diseases of the central (60) and peripheral nervous system (54), of which 47 had COVID-19. The comparison group included 54 people comparable in age and gender without clinical signs of acute and chronic diseases. Using diagnostics from Vector Best, the content of interleukins 6, 8, 10 and 18 was determined by ELISA.

Results. In the blood of patients with diseases of the nervous system, the content of detectable interleukins is increased, the most characteristic of interleukin 6, the content of which in the blood of patients depended on the nature of the disease and was higher in patients who had recovered from COVID-19.

In the blood of patients with diseases of the nervous system, the content of detectable interleukins is increased, most characteristic of interleukin 6, the content of which in the blood of patients depended on the nature of the disease and was higher in patients who had recovered from COVID-19.

Conclusion. A greater intensity of the inflammatory process was established in patients who had recovered from COVID-19, manifested in a higher content of proinflammatory interleukins in relation to patients who have not recovered from coronavirus infection.

Key words: COVID-19, post-covid period, diseases of the nervous system, inflammation, interleukins

Received: 10.12.2024
Accepted: 30.05.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Borodin P.E. The relationship between past coronavirus infection and the content of serum interleukins in diseases of the nervous system. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 70-79. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.7

Пандемия COVID-19 явилась самым серьезным испытанием для человечества в XXI веке [1]. Несмотря на то, что ВОЗ заявила о завершении чрезвычайной фазы пандемии в мае 2023 г. [2], пандемия не закончена [3]. После перенесенного в острой форме заболевания нередко развиваются самые различные осложнения, получившие название «постковидный синдром» [4, 5]. Несмотря на то, что COVID-19 преимущественно респираторная инфекция, передающаяся воздушно-капельным путем, по ходу болезни возникали осложнения со стороны различных систем организма, включая нервную (НС) [6, 7], что является основанием рассматривать SARS-CoV-2 в качестве нейротропного вируса. Этому способствует наличие в клетках нервной ткани рецептора АПФ-2, узнаваемого S-белком коронавируса при проникновении последнего в клетки [8]. В качестве путей проникновения вируса в нервную ткань рассматриваются гематогенный, лимфогенный, через цереброспинальную жидкость, инфицированные иммунные клетки и окончания нервных стволов. Кроме прямого действия на нервные клетки вирус может оказывать косвенное влияние через иммунные и воспалительные механизмы [8, 9].

Частота неврологических осложнений у больных COVID-19 достаточно высока и, согласно ретроспективному исследованию, проведенному в начале пандемии, достигала 36,4 % [4]. В последующем в систематическом обзоре, посвященном течению COVID-19 в Испании, сообщалось о еще большей частоте встречаемости неврологических проявлений, составившей 57,4 % [9]. В острый период заболевания осложнения со стороны ЦНС включают головную боль, головокружение, энцефалопатии, острый миелит, нарушение мозгового кровообращения и энцефалит, со стороны ПНС – обонятельные и вкусовые расстройства, мышечную боль и синдром Гийена – Барре [9, 10]. Проявления постковидного синдрома также затрагивают НС [8, 9]. Самыми характерными из этих осложнений являются нарушения памяти [11, 12].

Перенесенный COVID-19 вполне мог оказать влияние на течение заболеваний НС, предшествующих до него, в силу чего, в постковидном периоде могли возникнуть особенности в протекании этих заболеваний, которые формально нельзя отнести ни к осложнениям коронавирусной инфекции, ни к постковидному синдрому, поскольку мы не можем утверждать, что перенесенный COVID-19 был первопричиной этих заболеваний. В частности, имеются сообщения об особенностях в протекании предшествующих заболеваний НС: болезней Альцгеймера, Паркинсона, рассеянного склероза, эпилепсии и миастении [8, 9] в результате перенесенного COVID-19. Эти изменения заслуживают внимания и могут явиться предметом исследований.

Важнейшим механизмом в развитии COVID-19 является воспаление [13]. Роль медиаторов воспалительной реакции выполняет группа цитокинов, впервые выделенных из лейкоцитов, и в силу этого, получивших название интерлейкинов (ИЛ) – веществ пептидной природы, медиаторов острой фазы воспалительной

реакции, продуцируемых макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, В-лимфоцитами, фибробластами, и оказывающих плейотропные эффекты на иммунную систему и процесс воспаления [14]. Можно предполагать, что опосредованным ИЛ процессам воспаления и реакциям иммунитета принадлежит определенная роль в развитии постковидного синдрома [15, 16]. Поэтому представляется логичным исследовать их содержание у больных с заболеваниями НС, перенесших коронавирусную инфекцию.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выяснение связи между перенесенной коронавирусной инфекцией и содержанием сывороточных интерлейкинов при заболеваниях НС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении исследования автор руководствовался этическими принципами, зафиксированными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека», и с поправками в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава Российской Федерации от 01.04.2016 года № 200 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России (протокол № 8 от 03.08.2020 г.). От всех пациентов было получено информированное согласие в письменном виде.

В основную группу были включены 146 больных неврологического отделения, за 1–3 месяца до исследования у 47 из них (20 мужчин и 27 женщин в возрасте от 34 до 83 лет) диагностирована новая коронавирусная инфекция с подтверждением наличия вируса SARS-CoV-2 в назофарингиальной слизи методом ПЦР, а у 99 (47 мужчин и 52 женщины в возрасте от 19 до 89 лет) пациентов в вышеуказанный период анамнеза отсутствовали клинические и лабораторные подтверждения COVID-19. В группу сравнения вошли 54 здоровых человека, сопоставимых по возрасту и полу, без заболеваний НС и клинических признаков других острых или хронических воспалительных заболеваний.

Из числа обследованных больных у 32 в соответствии с критериями установки соответствующего диагноза были диагностированы острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (29 – по ишемическому, и 3 – по геморрагическому типу), у 60 – иные заболевания центральной НС (ЦНС) (энцефалопатия, параплегия, хроническая головная боль, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз) и у 54 – заболевания периферической НС (ПНС) (радикулопатия, люмбоишиалгия, полинейропатия, шейно-черепной синдром). За исключением ОНМК, возникших в постковидном периоде, дебют

большинства заболеваний ЦНС и ПНС состоялся до перенесенного COVID-19. Госпитализация была обусловлена обострением или прогрессированием неврологического заболевания.

Критериями включения в основную группу больных явились: наличие заболевания НС, а для больных, переболевших подтвержденной ПЦР-тестом коронавирусной инфекцией, период спустя от одного до трех месяцев после выздоровления и отрицательного ПЦР-теста; критериями невключения – положительный ПЦР-тест на момент исследования, наличие другого воспалительного заболевания и декомпенсированная соматическая патология, отказ от участия в исследовании.

Материалом для исследования явилась сыворотка, полученная из венозной крови, взятой в утренние часы, натощак. Сыворотку хранили при -20 °С на протяжении не более двух месяцев. Содержание ИЛ 6, 8, 10 и 18 определяли методом ИФА, используя диагностическую АО «Вектор Бест», инкубатор-шейкер Stat Fax 2200 (Awareness technology, США), устройство промывочное для микропланшетов Anthos Fluido 2 и ридер Anthos 2020 (Biochrom Ltd, Великобритания). Статистическую обработку полученных результатов, включая корреляционный и регрессионный анализ, проводили с помощью программного обеспечения StatPlus (AnalystSoft, Тайвань). Оценку значимости различий величин показателей между обследуемыми группами проводили, используя двухвыборочный тест Стьюдента с различными дисперсиями. Статистически значимыми считали значение вероятности $p < 0,05$. При корреляционном анализе определяли величины коэффициентов парной корреляции Пирсона и их значимость, а при регрессионном – коэффициенты парной линейной регрессии, оценивая их достоверность по коэффициентам детерминации (R-квадрат) и уровню значимости (F). Для оценки значимости различий встречаемости ОНМК, заболеваний ЦНС и ПНС в группах больных использовали угловой критерий Фишера (F-тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Участвующие в исследовании больные были разделены на три подгруппы: больные с ОНМК, заболеваниями ЦНС и ПНС.

Количество больных в отдельных подгруппах и их доля от общего числа больных в группе представлены в таблице 1.

Среди пациентов, имеющих в анамнезе COVID-19, в сравнении с не переболевшими новой коронавирусной инфекцией чаще встречались ОНМК и заболевания ЦНС. В частности, среди первых частота ОНМК почти в 2 раза выше, а заболевания ЦНС встречаются на 6 % чаще, чем в группе без COVID-19 в анамнезе. Доля больных с заболеваниями ПНС среди переболевших COVID-19, напротив, была почти в 2 раза меньше и составила 21 %. В случае ОНМК и заболеваний ПНС различия были статистически значимыми на основании F-критерия ($p < 0,05$).

Для оценки влияния перенесенного COVID-19 на процессы воспаления у больных с заболеваниями НС в крови определяли содержание четырех ИЛ, участвующих в развитии воспаления (табл. 2).

У пациентов с болезнями НС, как переболевших коронавирусной инфекцией, так и не переболевших, содержание в крови всех определяемых нами ИЛ было выше по отношению к здоровым людям. У больных, не имевших в анамнезе новую коронавирусную инфекцию, содержание ИЛ-6 было увеличено в 4,5 раза, а у переболевших COVID-19 в 12 раз, содержание ИЛ-8 в 4,8 и 4,4 раза, содержание ИЛ-10 в 1,4 и 1,5 раза, а содержание ИЛ-18 в 1,6 и 1,9 раза, соответственно.

Из определяемых ИЛ только содержание ИЛ-6 в крови больных, переболевших COVID-19, было достоверно увеличено по отношению к не переболевшим COVID-19. В отдельных подгруппах больных значимые различия в содержании в крови ИЛ также были характерны преимущественно для этого ИЛ.

ТАБЛИЦА 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО ВЫДЕЛЕННЫМ ГРУППАМ

№ п/п	Группы	Всего в группе		Подгруппы				
		(n)	(n)	ОНМК (P ± m)	Заболевания ЦНС (n) (P ± m)	Заболевания ПНС (n) (P ± m)		
1	COVID-19 «-»	99	16	0,16 ± 0,04	39	0,39 ± 0,05	44	0,44 ± 0,05
2	COVID-19 «+»	47	16	0,34 ± 0,07 F _{1,2} = 2,354*	21	0,45 ± 0,07 F _{1,2} = 0,61	10	0,21 ± 0,06 F _{1,2} = 2,823*
	Всего	146	32	21,9 % 0,22 ± 0,03	60	41,0 % 0,41 ± 0,04	54	36,9 % 0,37 ± 0,04

Примечания: COVID-19 «-» – непереболевшие COVID-19; COVID-19 «+» – переболевшие COVID-19; P ± m – интенсивный показатель и его ошибка; F – угловой критерий Фишера; * – различия достоверны ($p < 0,05$).

TABLE 1

DISTRIBUTION OF PATIENTS INTO SELECTED GROUPS

У больных с ОНМК и заболеваниями ПНС, перенесших коронавирусную инфекцию, содержание ИЛ-6 было значимо выше, нежели у неболевших COVID-19 в 3 раза. В подгруппе с заболеваниями ПНС различия не имели статистической значимости.

Содержание в крови ИЛ зависело от нозологической формы заболевания. Среди переболевших COVID-19 больных в подгруппе с ОНМК содержание ИЛ-6 было в 3,4 раза выше по отношению к подгруппе с заболеваниями ЦНС и в 6,6 раза, чем по отношению к подгруппе с заболеваниями ПНС.

Аналогичная тенденция прослеживалась в группе непереболевших COVID-19 пациентов. У больных с ОНМК содержание ИЛ-6 было выше в 3,5 раза по отношению к больным с заболеваниями ЦНС и в 3,3 раза, по отношению к больным с заболеваниями ПНС. Содержание ИЛ-10 у больных с ОНМК было выше, чем у больных с заболеваниями ЦНС и ПНС в 2 и 1,7 раза, соответственно. Содержание ИЛ-18 у больных с ОНМК

по отношению с больным с заболеваниями ПНС было выше в 1,7 раза (табл. 2).

Содержание ИЛ-6 у трех больных с геморрагическими инсультами было в 2 раза выше его среднего содержания у больных с ишемическими инсультами. Для больного с сепсисом были характерны очень высокие значения содержания в крови ИЛ. Содержание ИЛ-6 составило 50,4 пг/мл, а ИЛ-18 887 пг/мл.

Представило интерес оценить корреляционные связи между содержанием определяемых сывороточных ИЛ в группах здоровых людей и больных с болезнями НС. Результаты отражены в таблице 3.

Среди всех групп обследованных больных наибольшее число значимых корреляций (восемь) было характерно для ИЛ-18: шесть с ИЛ-10 и по одной с ИЛ-6 и ИЛ-8. У ИЛ-6 пять: три с ИЛ-10, две с ИЛ-8 и одна с ИЛ-18. У ИЛ-10 также пять: три с ИЛ-6 и две с ИЛ-8. У ИЛ-8 две значимые корреляции: по одной с ИЛ-10 и ИЛ-18. Большинство корреляций были средней силы

ТАБЛИЦА 2

СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ ИЛ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ (ПГ/МЛ)

TABLE 2

IL CONTENT IN THE BLOOD OF THE EXAMINED GROUPS OF PATIENTS (PG/ML)

№ п/п	Группы	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18
1	Здоровые люди (n = 54)	2,29 ± 0,33	5,27 ± 0,65	4,15 ± 0,68	161 ± 17
2	COVID-19 «-» (n = 99)	10,3 ± 1,75 $p_{2,1} < 0,001$	20,9 ± 2,73 $p_{2,1} < 0,001$	5,92 ± 0,62 $p_{2,1} = 0,043$ $p_{2,1} = 0,067$	257 ± 18 $p_{2,1} < 0,001$
3	COVID-19 «+» (n = 47)	27,0 ± 6,39 $p_{3,1} < 0,001$ $p_{3,2} = 0,007$	18,9 ± 2,72 $p_{3,1} < 0,001$ $p_{3,2} = 0,748$	6,38 ± 0,80 $p_{3,1} = 0,004$ $p_{3,2} = 0,211$	302 ± 28 $p_{3,1} = 0,001$ $p_{3,2} = 0,802$
4	COVID-19 «-» ОНМК (n = 16)	18,7 ± 4,15	20,9 ± 8,83	8,71 ± 2,54	354 ± 56
5	COVID-19 «+» ОНМК (n = 16)	53,4 ± 14,4 $p_{4,5} = 0,033$	17,8 ± 1,87 $p_{4,5} = 0,386$	6,91 ± 1,27 $p_{4,5} = 0,534$	378 ± 60 $p_{4,5} = 0,768$
6	COVID-19 «-» Заболевания ЦНС (n = 39)	5,34 ± 0,93 $p_{4,6} = 0,007$	17,1 ± 3,23 $p_{4,6} = 0,386$	4,25 ± 0,49 $p_{4,6} = 0,047$	209 ± 16 $p_{4,6} = 0,024$
7	COVID-19 «+» Заболевания ЦНС (n = 21)	15,8 ± 5,86 $p_{6,7} = 0,049$ $p_{5,7} = 0,025$	18,8 ± 5,19 $p_{6,7} = 0,381$ $p_{5,7} = 0,860$	5,13 ± 0,87 $p_{6,7} = 0,383$ $p_{5,7} = 0,257$	255 ± 24 $p_{6,7} = 0,111$ $p_{5,7} = 0,070$
8	COVID-19 «-» Заболевания ПНС (n = 44)	5,67 ± 0,79 $p_{4,8} = 0,007$ $p_{6,8} = 0,798$	25,0 ± 5,75 $p_{4,8} = 0,506$ $p_{6,8} = 0,217$	5,25 ± 0,77 $p_{4,8} = 0,048$ $p_{6,8} = 0,415$	230 ± 20 $p_{4,8} = 0,205$ $p_{6,8} = 0,110$
9	COVID-19 «+» Заболевания ПНС (n = 10)	8,25 ± 2,48 $p_{8,9} = 0,343$ $p_{5,9} = 0,007$ $p_{7,9} = 0,247$	19,8 ± 2,45 $p_{8,9} = 0,506$ $p_{5,9} = 0,730$ $p_{7,9} = 0,890$	8,20 ± 2,48 $p_{8,9} = 0,508$ $p_{5,9} = 0,641$ $p_{7,9} = 0,253$	263 ± 47 $p_{8,9} = 0,934$ $p_{5,9} = 0,146$ $p_{7,9} = 0,872$

Примечание: условные обозначения указаны в подписи к таблице 1.

(коэффициенты парной корреляции 0,5–0,7). Сильные корреляции (> 0,7) характерны для ИЛ-18 – две с ИЛ-10 и одна с ИЛ-6. Одна сильная корреляция между ИЛ-10 и ИЛ-8.

В группе сравнения выявлены лишь две значимые корреляции – средней силы между ИЛ-6 и ИЛ-8 и слабая между ИЛ-8 и ИЛ-10. В группах больных корреляций больше: наибольшее число среди больных с ОНМК – три у не болевших COVID-19 больных и четыре у переболевших. У больных с заболеваниями ЦНС,

соответственно, одна и две, а у больных с заболеваниями ПНС три и две. При этом у пациентов, переболевших COVID-19, все восемь значимых корреляций были средней силы и сильные, а у непереболевших коронавирусной инфекцией только пять из семи.

Между содержанием провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и противовоспалительного ИЛ-10 в крови больных, как переболевших, так и не болевших COVID-19, были выявлены положительные корреляции (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3

КОЭФФИЦИЕНТЫ ПАРНОЙ КОРРЕЛЯЦИИ ПИРСОНА ДЛЯ СОДЕРЖАНИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ИЛ В ГРУППАХ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НС

TABLE 3

PEARSON'S PAIRWISE CORRELATION COEFFICIENTS FOR THE CONTENT OF SERUM ILS IN THE GROUPS OF HEALTHY PEOPLE AND PATIENTS WITH NS DISEASES

Здоровые люди						
	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18
ИЛ-6	0,62 <i>p</i> < 0,001	-0,22 <i>p</i> > 0,05	0,03 <i>p</i> > 0,05			
ИЛ-8		0,42 <i>p</i> < 0,05	-0,12 <i>p</i> > 0,05			
ИЛ-10			-0,12 <i>p</i> > 0,05			
Больные						
	COVID-19 «-»			COVID-19 «+»		
	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18
ОНМК						
ИЛ-6	0,60 <i>p</i> < 0,05	0,10 <i>p</i> > 0,05	-0,01 <i>p</i> > 0,05	0,56 <i>p</i> < 0,05	0,51 <i>p</i> < 0,05	0,08 <i>p</i> > 0,05
ИЛ-8		0,52 <i>p</i> < 0,001	-0,12 <i>p</i> > 0,05		0,71 <i>p</i> < 0,01	0,13 <i>p</i> > 0,05
ИЛ-10			0,75 <i>p</i> < 0,001			0,81 <i>p</i> < 0,001
Заболевания ЦНС						
ИЛ-6	0,31 <i>p</i> > 0,05	-0,18 <i>p</i> > 0,05	-0,19 <i>p</i> > 0,05	0,15 <i>p</i> > 0,05	-0,08 <i>p</i> > 0,05	-0,20 <i>p</i> > 0,05
ИЛ-8		-0,12 <i>p</i> > 0,05	-0,20 <i>p</i> > 0,05		-0,18 <i>p</i> < 0,001	0,55 <i>p</i> < 0,05
ИЛ-10			0,44 <i>p</i> < 0,01			0,66 <i>p</i> < 0,01
Заболевания ПНС						
ИЛ-6	0,09 <i>p</i> > 0,05	0,58 <i>p</i> < 0,001	0,85 <i>p</i> < 0,001	-0,06 <i>p</i> > 0,05	0,51 <i>p</i> < 0,05	-0,13 <i>p</i> > 0,05
ИЛ-8		-0,003 <i>p</i> > 0,05	0,18 <i>p</i> > 0,05		0,01 <i>p</i> > 0,05	0,03 <i>p</i> > 0,05
ИЛ-10			0,58 <i>p</i> < 0,01			0,50 <i>p</i> < 0,05

Примечание: условные обозначения указаны в подписи к таблице 1.

С помощью регрессионного анализа мы исследовали зависимость содержания в крови ИЛ-10 от содержания других определяемых ИЛ. Полученные величины коэффициентов парной линейной регрессии представлены в таблице 4.

С учетом величин коэффициента детерминации (R-квадрат) и уровня значимости (F), наиболее значимой является зависимость содержания в крови ИЛ-10 от ИЛ-18, и это прослеживается как у переболевших COVID-19 больных, так и не болевших. Для последних уравнение линейной регрессии имеет вид:

$$[\text{ИЛ-10}] = 2,44 + [\text{ИЛ-18}] * 0,0143$$

ОБСУЖДЕНИЕ

Изначально автор не ставил перед настоящим исследованием задачу сравнить протекание заболеваний НС у пациентов, переболевших COVID-19 и не имевших его в анамнезе. Тем не менее, полученные результаты позволяют отчасти это сделать. Обращает на себя внимание большая частота встречаемости более тяжелых заболеваний НС у обследованных больных, в период от одного до трех месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции. По отношению к больным, не болевших COVID-19, у больных, перенесших его, частота ОНМК была выше в два раза, а прочих болезней ЦНС на 15 %. Доля относительно менее тяжелых заболеваний ПНС была, напротив, в 2,1 раза меньше. Полученные данные о высокой частоте ОНМК у больных COVID-19 соответствуют результатам проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в период с января 2020 года по май 2021 года и охватывающего более 160 тысяч пациентов [16].

Сделать более детальные заключения о влиянии перенесенной коронавирусной инфекции на протекание заболеваний НС затруднительно поскольку за исключением ОНМК заболевания ЦНС и ПНС были

очень разнородны и возникли задолго до появления COVID-19.

Для характеристики процессов воспаления в крови больных определяли содержание провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и противовоспалительного ИЛ-10. Выбор ИЛ был связан с их участием в патогенезе заболеваний НС [17-20].

Содержание в крови всех определяемых ИЛ у обследуемых больных значительно превышало таковое в крови здоровых людей. Содержание ИЛ-6 у не болевших COVID-19 было выше в 4,5 раза, а у переболевших в 12 раз по отношению к здоровым людям.

Значимые различия между содержанием ИЛ в группах больных, переболевших COVID-19 и не переболевших им, были характерны главным образом для ИЛ-6. Эти данные находятся в соответствии с результатами других исследований, свидетельствующими о ключевой роли ИЛ-6 в развитии воспаления при различных заболеваниях [17], включая болезни НС – рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, геморрагический инсульт [18, 19]. ИЛ-6 может продуцироваться глиальными клетками в ответ на активацию патоген-связанными молекулами и другими медиаторами воспаления – ИЛ-1 и ФНО α [20]. ИЛ-6 стимулирует клетки, используя как мембранные, так и растворимые рецепторы ИЛ-6 [21], способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и обнаруживался в цереброспинальной жидкости у больных COVID-19 [22]. Высокое содержание ИЛ-6 в крови больных COVID-19 с тяжелым течением указывало на неблагоприятный прогноз [23]. ИЛ-6 – классический провоспалительный медиатор [17], но в нервной ткани может как стимулировать воспаление, так и проявлять противовоспалительный эффект [24].

При оценке различий в содержании ИЛ в зависимости от нозологической формы заболевания нами было установлено, что у больных, переболевших COVID-19, наиболее высокое содержание ИЛ-6 было в подгруппе с ОНМК, среднее в подгруппе с заболеваниями ЦНС и наименьшее с заболеваниями ПНС. У не болевших

ТАБЛИЦА 4

ЗАВИСИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ ИЛ-10 ОТ ДРУГИХ ИЛ (КОЭФФИЦИЕНТЫ ПАРНОЙ ЛИНЕЙНОЙ РЕГРЕССИИ)

Регрессионная статистика	ИЛ-6		ИЛ-8		ИЛ-18	
	COVID-19	COVID-19	COVID-19	COVID-19	COVID-19	COVID-19
	«-»	«+»	«-»	«+»	«-»	«+»
R-квадрат	0,0652	0,0381	0,0014	0,043	0,432	0,272
Регрессия (значимость F)	0,0096	0,204	0,713	0,671	0,001	0,0013
У-пересечение	4,987	5,730	5,576	5,990	0,103	2,438
Переменная X1	0,0896	0,0229	0,0080	0,0182	0,0232	0,0143

Примечание: условные обозначения указаны в подписи к таблице 1.

TABLE 4

DEPENDENCE OF IL-10 CONTENT IN THE BLOOD ON OTHER ILS (PAIRED LINEAR REGRESSION COEFFICIENTS)

COVID-19 пациентов с ОНМК содержание ИЛ-6 также было резко увеличено по отношению к больным с заболеваниями ЦНС и ПНС. Отчасти подобная закономерность встречалась и в случае ИЛ-10 и ИЛ-18.

Интересно отметить, что у трех больных с геморрагическими инсультами содержание ИЛ-6 было в 2 раза выше, чем у больных с ишемическими инсультами, а у больного с сепсисом содержание ИЛ-6 и ИЛ-18 по отношению к здоровым людям было увеличено, соответственно, в 20 раз и 6 раз.

Для характеристики интенсивности воспалительного процесса предложен интегральный цитокиновый индекс, представляющий отношение суммарного содержания провоспалительных цитокинов к противовоспалительным [25]. Опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о повышенных величинах этого индекса при ряде заболеваний НС [26, 27]. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что при заболеваниях НС происходит дисбаланс в содержании провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [27]. С помощью проведения корреляционного и регрессионного анализа была предпринята попытка оценить взаимосвязь отдельных ИЛ в развитии воспалительной реакции при болезнях НС. Проведя корреляционный анализ между содержанием определяемых ИЛ во всех группах участников исследования, удалось установить, что в группах больных наибольшее число значимых корреляций было характерно для ИЛ-18, причем эти корреляции были средней силы и сильные. В группе сравнения были выявлены лишь две значимые корреляции между другими ИЛ.

Наличие значимых корреляционных связей между ИЛ у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, не свойственных для здоровых людей, и менее характерных для непереболевших COVID-19 больных, свидетельствует о роли цитокинового дисбаланса в формировании патологических процессов (ОНМК) или прогрессировании заболеваний ЦНС и ПНС в постковидном периоде.

Результаты регрессионного анализа подтвердили выявленные сильные корреляции ИЛ-18 с ИЛ-10. Принимая во внимание величины коэффициента детерминации и уровень значимости, следует признать, что как у непереболевших, так и переболевших COVID-19 больных, наиболее значимой является зависимость содержания в крови ИЛ-10 от ИЛ-18.

На основании полученных результатов корреляционного и регрессионного анализа можно предполагать исключительно важную роль ИЛ-18 в патогенезе заболеваний НС. Это подтверждается ранее опубликованными результатами о роли этого ИЛ в развитии нейровоспаления при ОНМК [18].

Активация воспаления обычно сопровождается дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов в сторону увеличения первых [18]. В этой связи представляют интерес полученные в настоящем исследовании результаты, свидетельствующие о положительных корреляциях между содержанием провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и противовоспалительного

ИЛ-10, что можно объяснить отсутствием острой фазы воспалительной реакции у больных на момент исследования [28]. Установленные в настоящем исследовании изменения в содержании ИЛ в крови пациентов с заболеваниями НС, переболевших COVID-19, могут свидетельствовать не только о продолжающемся вялотекущем воспалительном процессе, но и отражать изменения со стороны иммунной системы [29], которые могут явиться причиной особенностей протекания болезней НС у этих больных. Патогенетическое влияние состояния иммунитета пациента и последствий инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2 на течение болезней НС после перенесенной коронавирусной инфекции, представляет несомненный интерес и может явиться целью последующих исследований.

У нас нет оснований считать выявленные особенности протекания воспалительного процесса у больных с заболеваниями НС, переболевших COVID-19, проявлениями постковидного синдрома, к которому относятся симптомы, не объяснимые альтернативным диагнозом [30]. Мы не можем утверждать, что перенесенная инфекция SARS-CoV-2 была их первопричиной. В то же время, COVID-19 наложил отпечаток на протекание болезней НС в постковидном периоде, проявляющийся большей выраженностью воспалительного процесса, о чем свидетельствует повышенное содержание в крови провоспалительных ИЛ, по отношению к тем, кто не болел COVID-19 за 1–3 месяца до исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлены различная частота встречаемости ОНМК, заболеваний ЦНС и ПНС и особенности цитокинового статуса в постковидном периоде у больных с заболеваниями НС по сравнению с пациентами, не переболевшими COVID-19. Среди обследованных больных у переболевших COVID-19 чаще встречались ОНМК и заболевания ЦНС по отношению к непереболевшим COVID-19. Содержание участвующих в развитии воспаления ИЛ в крови больных выше, чем у здоровых людей. Из определяемых ИЛ достоверные различия между больными, переболевшими и не болевшими коронавирусной инфекцией, характерны главным образом для важнейшего медиатора воспалительной реакции при COVID-19 – ИЛ-6, содержание которого в крови у первых выше, чем у вторых. Содержание в крови ИЛ-6 зависит от нозологической формы заболевания, и у больных с ОНМК выше, чем у больных с заболеваниями ЦНС и ПНС.

Повышенное содержание в крови и наличие значимых корреляционных связей между ИЛ у больных, переболевших COVID-19, не свойственные для здоровых людей, и менее характерные для непереболевших коронавирусной инфекцией, свидетельствуют о роли цитокинового дисбаланса в формировании патологических процессов (ОНМК) или прогрессировании заболеваний ЦНС и ПНС в постковидном периоде.

На основании наибольшего числа значимых корреляций ИЛ-18 с другими ИЛ можно предполагать его организующую роль в развитии заболеваний НС. Наиболее значимой является зависимость между содержанием в крови ИЛ-8 и ИЛ-10.

Выбранные для определения цитокины представляют индикаторы нарушений воспалительного потенциала. В дальнейшем для оценки воспалительного потенциала, степени и уровня воспаления, патогенетических маркеров представляет интерес более детальная оценка изменений цитокинового профиля, других маркеров воспаления и патогенетического вклада новой коронавирусной инфекции в развитие и течение болезней НС.

Конфликт интересов

Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. *Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) [Updated 2023 Aug 18]*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> [date of access: December 14, 2024].
- Lenharo M. WHO declares end to COVID-19's emergency phase. *Nature*. 2023. doi: 10.1038/d41586-023-01559-z
- Full Fact. The WHO has not declared the Covid-19 pandemic over. URL: <https://fullfact.org/health/who-covid-pandemic-over/> [date of access: December 14, 2024].
- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021; 53(10): 737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397
- Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(11): 102947. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102947
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6): 683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra RS, Puvvada N, Kandimalla R, Reddy PH. Emerging COVID-19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID-19 Pandemic. *Mol Neurobiol*. 2021; 58(9): 4694-4715. doi: 10.1007/s12035-021-02450-6
- Leven Y, Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19 – an approach to categories of pathology. *Neurol. Res. Pract*. 2021; 3(1): 39. doi: 10.1186/s42466-021-00138-9
- Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020; 95(8): e1060-e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937
- Sung-Min Cho, White N, Premraj L, Battaglini D, Fanning J, Suen J, et al. Neurological manifestations of COVID-19 in adults and children. *Brain*. 2023; 146(4): 1648–1661. doi: 10.1093/brain/awac332
- Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*. 2021; 48(1): 66-76. doi: 10.1080/00207454.2021.1973000
- Бернс С.А., Панфилова А.А., Салихова С.И., Зернова Е.В., Хадорич М.А., Тавлуева Е.В. Неврологические осложнения у больных, перенесших COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2024; 27(6): 98–104. [Berns SA, Panfilova AA, Salichova SI, Zernova EV, Chadorich MA, Tavluева EV. Neurological complications in patients underwent COVID-19. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024; 27(6): 98104. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20242706198
- Кукес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Олфир Ю.В., Газданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19. *Российский медицинский журнал*. 2020; 26(4): 244–247. [Kukes VG, Parfenova OK, Sidorov NG, Olefir YV, Gazdanova AA. Oxidative stress and inflammation in COVID-19 pathogenesis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 26(4): 244-247. (In Russ.)]. doi: 10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247
- Vaillant JAA, Curie A. Interleukin: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499840/> [date of access: December 14, 2024].
- Хорева М.А. Постковидный синдром — новая реальность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121(10): 131–137. [Khoreva MA. Post-covid syndrome — a new reality. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021; 121(10): 131–137. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121101131>
- Batiha GE, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virology*. 2022; 19(1): 158. doi: 10.1186/s12985-022-01891-2
- Тийс Р.П., Осипова Л.П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор). *Медицинская генетика*. 2022; 21(1): 14-27. [Tiis RP, Osipova LP. Interleukin-6: it's role in the organism, genetic polymorphism and significance in certain diseases (literature review). *Medical Genetics*. 2022; 21(1): 14-27. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2022.01.14-27
- Zhu H, Wang Z, Yu J, Yang X, He F, Liu Z, et al. Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage. *Prog Neurobiol*. 2019; 178: 101610. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.03.003
- Narayanan SN, Padiyath S, Chandrababu K, et al. Neurological, psychological, psychosocial complications of long-COVID and their management. *Neurol Sci*. 2025; 46: 1–23. doi: 10.1007/s10072-024-07854-5
- Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Лопатина О.Л., Пожиленкова Е.А., Горина Я.В. и др. Воспаление и старение мозга. *Вестник РАМН*. 2015; 1: 17–25

[Salmina AB, Komleva YuK, Kuvacheva NV, Lopatina OL, Pozhilenkova EA, Gorina YaV, et al. Inflammation and brain aging. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 1: 17–25. (In Russ.)].

21. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med*. 2020; 217(5): e20190347. doi: 10.1084/jem.20190347

22. Devlin L, Gombolay GY. Cerebrospinal fluid cytokines in COVID-19: a review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023; 270(11): 5155-5161. doi: 10.1007/s00415-023-11928-3

23. Zhang P, Shi L, Xu J, Wang Y, Yang H. Elevated interleukin-6 and adverse outcomes in COVID-19 patients: a meta-analysis based on adjusted effect estimates. *Immunogenetics*. 2020; 72(8): 431-437. doi: 10.1007/s00251-020-01179-1

24. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2010; 2010: 520258. doi: 10.1155/2010/520258

25. Глушкова М.И., Семинский И.Ж., Алёшкин И.Г. Цитокиновый дисбаланс как фактор осложнений операции удаления нижнего третьего моляра. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 91-99. [Glushkova MI, Seminskiy IZh, Alyoshkin IG. Cytokine imbalance as a factor of postoperative complications of third mandibular molar extraction. *Acta biomedical scientifica*. 2024; 9(4): 91-99. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.11

26. Reale M, Costantini E, Greig NH. Cytokine imbalance in schizophrenia. From research to clinic: Potential

implications for treatment. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 1-17. doi: 10.3389/fpsy.2021.536257

27. Shnayder NA, Ashhotov AV, Trefilova VV, Nurgaliev ZA, Novitsky MA, Vaiman EE, et al. Cytokine imbalance as a biomarker of intervertebral disk degeneration. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3): 2360. doi: 10.3390/ijms24032360

28. Белоглазов В.А., Дудченко Л.Ш., Усеинова Р.Х., Яцков И.А., Соловьева Е.А., Андреева Г.Н. Роль дисбаланса эндотоксинреализующих систем и вазоконстрикторных маркеров в развитии низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с постковидным синдромом. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 83-90. [Beloglazov VA, Dudchenko LSh, Useinova RKh, Yatskov IA, Solovyova EA, Andreeva GN. Low-grade systemic inflammation in patients with long COVID: The role of imbalance of endotoxin-releasing systems and vasoconstrictor markers. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 83-90. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.10

29. Elizalde-Díaz JP, Miranda-Narváez CL, Martínez-Lazcano JC, Martínez-Martínez E. The relationship between chronic immune response and neurodegenerative damage in long COVID-19. *Front Immunol*. 2022; 13: 1039427. doi: 10.3389/fimmu.2022.1039427

30. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22(4): e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9

Сведения об авторе

Бородин Павел Евгеньевич – врач-невролог, аспирант кафедры химии 5-го года, ФГБОУ ВО «Амурская Государственная Медицинская Академия Минздрава России»; e-mail: borodin54@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-3853-6400>

Information about the author

Pavel E. Borodin – neurologist, 5th year postgraduate student of the Chemistry Department, Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: borodin54@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-3853-6400>

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ИНФИЦИРОВАННОСТИ *HAEMAPHYSALIS CONCINNA* ВОЗБУДИТЕЛЯМИ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ПРИБАЙКАЛЬЯ

Сунцова О.В.¹,
Рар В.А.²,
Лисак О.В.¹,
Дорощенко Е.К.¹,
Арефьева Н.А.¹,
Козлова И.В.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ФГБНУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Сунцова Ольга Владимировна,
e-mail: olga_syntsova@list.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Haemaphysalis concinna* привлекает к себе большое внимание в связи с расширением ареала и возрастающей ролью в передаче человеку и животным заболеваний различной этиологии. На территории Прибайкалья изучение инфицированности *H. concinna* почти не проводилось, несмотря на способность этих клещей переносить возбудителей, патогенных для человека.

Цель исследования. Изучение инфицированности *Haemaphysalis concinna* возбудителями клещевых инфекций человека и животных на территории Прибайкалья.

Материалы и методы. Из природных станций Прибайкалья было исследовано ПЦР методом 998 экземпляров клещей *H. concinna* на наличие маркеров различных патогенов вирусной, бактериальной и протозойной природы.

Результаты. В клещах *H. concinna* нами выявлены маркеры следующих патогенов: РНК ВКЭ (0,6 %), вируса Кемерово (1,1 %), ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l. (1,3 %), *B. miyamotoi* (0,5 %), ДНК представителей семейства *Anaplasmataceae* (*E. muris* и *A. phagocytophilum*) (3,7 %), риккетсий (*R. sibirica* (1,6 %), *R. raoultii* (2,8 %)), «Candidatus *R. tarasevichiae*» (32,6 %) а также простейших (*Babesia* spp.) (3,5 %). Определенная в ходе исследования нуклеотидная последовательность *groESL* оперона длиной 1315 н.о. образца ДНК *Ehrlichia* spp. от клеща *H. concinna* оказалась идентичной нуклеотидным последовательностям образцов *E. muris*. На основании анализа последовательностей гена 18S рРНК в образцах клещей *H. concinna*, нами выявлены бабезии генетически близкие к пироплазмидам мелких жвачных – *B. crassa* и *B. motasi*. Впервые обнаружен образец ДНК *Babesia* sp., нуклеотидные последовательности которого идентичны последовательностям образца Kh-Hc222 (KJ486568), обнаруженного в Хабаровском крае.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости организации постоянного мониторинга за местообитаниями клещей *H. concinna* на территории Прибайкалья и изучении его инфицированности как известными, так и новыми, недавно выявленными трансмиссивными клещевыми патогенами.

Ключевые слова: *Haemaphysalis concinna*, вирус Кемерово, боррелии, риккетсии, анаплазмы, эрлихии, бабезии

Статья поступила: 26.05.2025
Статья принята: 24.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Сунцова О.В., Рар В.А., Лисак О.В., Дорощенко Е.К., Арефьева Н.А., Козлова И.В. Новые данные об инфицированности *Haemaphysalis concinna* возбудителями клещевых инфекций человека и животных на территории Прибайкалья. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 80-90. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.8

NEW DATA ON INFECTION OF *HAEMAPHYSALIS CONCINNA* WITH TICK-BORNE INFECTION AGENTS IN HUMANS AND ANIMALS IN THE TERRITORY OF BAIKAL REGION

Suntsova O.V.¹,
Rar V.A.²,
Lisak O.V.¹,
Doroshchenko E.K.¹,
Arefieva N.A.¹,
Kozlova I.V.¹

¹ Scientific Center for Family Health
for Human Reproduction problems
(Timiryazeva str., 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

² Institute of Chemical Biology and
Fundamental Medicine, SB of the RAS
(Lavrentyeva av., 8, Novosibirsk 630090,
Russian Federation)

Corresponding author:

Olga V. Suntsova,
e-mail: olga_syntsova@list.ru

RESUME

Background. In recent years, the tick *Haemaphysalis concinna* has drawn increased attention from researchers due to its expanding geographic range and its growing role in the transmission of diseases of various etiologies to humans and animals. However, studies on the infection of *H. concinna* with tick-borne pathogens affecting humans and animals in the Baikal region have been minimal, despite its known capacity to carry at least 40 pathogen species pathogenic to humans.

The aim. To investigate the infection of *Haemaphysalis concinna* with tick-borne pathogens affecting humans and animals in the Baikal region.

Materials and Methods. A total of 998 specimens of *H. concinna* ticks collected from natural habitats in the Baikal region were analyzed by PCR for the presence of markers of various viral, bacterial, and protozoan pathogens.

Results. In the examined *H. concinna* ticks, the following pathogens were detected: Kemerovo virus RNA (1.1 %), *Borrelia burgdorferi sensu lato* (1.3 %), *Borrelia miyamotoi* (0.5 %), *Ehrlichia sp. / Anaplasma sp.* (3.7 %), *Rickettsia sibirica* (1.6 %), *Rickettsia raoultii* (2.8 %), «*Candidatus R. tarasevichiae*» (32.6 %) and *Babesia spp.* (3.5 %). Tick-borne encephalitis virus (TBEV) RNA was not detected in this study; however, in earlier PCR-based investigations, TBEV RNA was found in 0.6 ± 0.6 % of *H. concinna* samples from the Baikal region. In one tick sample, the nucleotide sequence of the *groESL* operon (1315 bp) was identified and found to be identical to sequences of *Ehrlichia muris*. Based on 18S rRNA gene sequence analysis, *Babesia* species genetically close to small ruminant piroplasms – *Babesia crassa* and *Babesia motasi* – were identified. For the first time, a *Babesia sp.* DNA sample was detected with nucleotide sequences identical to the Kh-Hc222 strain (KJ486568), previously identified in Khabarovsk Krai.

Conclusion. The data obtained underscore the need for continuous monitoring of *H. concinna* tick populations in the Baikal region and further investigation into their infection with both well-known and newly identified vector-borne pathogens.

Keywords: *Haemaphysalis concinna*, Kemerovo virus, *Borrelia*, *Rickettsia*, *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Babesia*

Received: 26.05.2025

Accepted: 24.06.2025

Published: 17.07.2025

For citation: Suntsova O.V., Rar V.A., Lisak O.V., Doroshchenko E.K., Arefieva N.A., Kozlova I.V. New data on infection of *Haemaphysalis concinna* with tick-borne infection agents in humans and animals in the territory of Baikal region. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 80-90. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.8

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы клещ *Haemaphysalis concinna* (Koch, 1844) привлекает к себе все больше внимания исследователей в связи с расширением ареала и возрастающей ролью в передаче человеку и животным заболеваний различной этиологии [1, 2]. В настоящее время установлено, что клещ *H. concinna* распространен в 34 странах Евразийского континента, преимущественно в Китае, России и Центральной Европе [2]. Этот вид клеща способен переносить 83 вида возбудителей, из которых не менее 40 являются патогенными для человека. Этот список включает шесть видов бактерий семейства *Anaplasmataceae*, четыре геновида боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, десять видов риккетсий группы пятнистой лихорадки, пять видов пироплазм, относящихся к родам *Babesia* и *Theileria*, десять видов вирусов, а также *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii* и другие бактерии [2]. В Китае клещ *H. concinna* переносит, по меньшей мере, 22 различных патогена [2, 3]. С начала XX века в Китае произошло несколько вспышек заболеваний, переносимых *H. concinna* [2]. Во время одной из них было зарегистрировано беспрецедентное количество укусов людей клещами этого вида (126 843 случаев), что привело к прямым экономическим потерям в размере около 3,45 млн. юаней (0,5 млн. долларов США) [2].

Недавно в клещах *H. concinna* выявлен ряд новых вирусов, таких как вирус Alongshan [4], ортонайровирусы BeiJi и Songling (SGLV) [5, 6], флебовирус Mukawa [7], бандавирус Даби (Dabieshan) [7], Jingmen Tick virus (JMTV) и вирус тяжелой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом (SFTS) [7]. При этом для некоторых из упомянутых патогенов векторная компетентность *H. concinna* доказана, в то время как в других случаях он может выступать в качестве случайного переносчика возбудителей инфекций, приобретенных от их хозяев. В связи с этим роль *H. concinna* как переносчика требует дальнейшего изучения.

H. concinna может паразитировать на 119 видах хозяев, причем почти половина из них – птицы, которые играют решающую роль в передаче патогенов, переносимых клещами, на большие расстояния [8, 9, 10].

Прогностическое моделирование с использованием метода экологической ниши, осуществленное исследователями из Китая, показало, что наиболее благоприятным для *H. concinna* является Евроазиатский континент, однако данный вид клеща может выживать и в регионах, где ранее не регистрировался, таких как центральная часть Северной Америки, южная часть Южной Америки, юго-восточная часть Океании и южная часть Африки [2]. В связи с чем, существует потенциальная угроза, что клещ *H. concinna* может распространиться на новые регионы по всему миру, интродуцироваться в новые экосистемы и занести несвойственные для данной местности возбудители или их генетические варианты [2].

Наиболее обширные части ареала *H. concinna* в России локализованы в ее азиатской части. Крупные

места обитания данного вида клеща сосредоточены в предгорьях Алтая (Кемеровская область, Алтайский и Красноярский края) и Саян (Республика Бурятия, уг Иркутской области), а также в Якутии и на Дальнем Востоке (Забайкальский, Хабаровский и Приморский края, Амурская область) [11].

H. concinna в Прибайкалье долгое время считался заносным реликтовым видом и лишь изредка отмечался на растительности и прокормителях [12, 13]. Однако полученные нами данные свидетельствуют о более широком распространении клеща *H. concinna* на территории Иркутской области и Республики Бурятия [11]. Места обитания данного вида клеща были выявлены на территории 12 из 21 обследованного нами района Иркутской области и в шести из девяти районов Республики Бурятия [11]. Было отмечено, что в Прибайкалье клещ *H. concinna* в последние годы демонстрирует тенденцию к увеличению своей численности и расширению ареала. Однако за скобками выполненного исследования остался такой важный аспект как изучение инфицированности *H. concinna* возбудителями клещевых инфекций человека и животных. В данной статье мы постарались восполнить этот пробел.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение инфицированности *Haemaphysalis concinna* возбудителями клещевых инфекций человека и животных на территории Прибайкалья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования в различных природных станциях Прибайкалья с растительности на флаг было собрано и исследовано 998 экземпляров клещей *H. concinna*, на наличие маркеров различных патогенов вирусной, бактериальной и протозойной природы. Учитывая актуальность исследований, мы провели анализ всех имеющихся у нас материалов на данный момент. Исследования проводились согласно протоколу № 2 локального этического комитета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ от 18.02.2020 г.

Суммарные нуклеиновые кислоты экстрагировали из образцов с помощью набора «Рибо-преп» («Амплипрайм», Москва, Россия) согласно инструкции производителя. кДНК синтезировали методом обратной транскрипции, используя набор Reverta L-100 (Amplisense, Москва, Россия), с использованием в качестве матрицы суммарных нуклеиновых кислот, выделенных из клещей. Праймеры, специфичные к последовательностям гена E-NS1 всех подтипов ВКЭ, использовали для первого раунда (E7 (5'-ggcatagaaaggctgacagtg-3') и E10 (5'-gatcctctctccasacaaccag-3')) и второго раунда (E9 (5'-acagt gataggagaacacgcctggg-3') и E8 (5'-cagccaggaggaagctcatggac-3')) [14]. Для обнаружения вируса Кемерово были использованы праймеры, специфичные к последовательностям сегмента 1 генома вируса Кемерово (KEMV),

Клещи, инфицированные бактериями семейства *Anaplasmataceae*, выявлены также на территории Усольского района Иркутской области.

На наличие ДНК риккетсий нами было исследовано 247 экз. клещей *H. concinna*. В четырех из них была выявлена ДНК *R. sibirica* (1,6 %), в семи – *Rickettsia raoultii* (2,8 %). У половины из 75 исследованных нами экземпляров клещей *H. concinna* обнаружена ДНК «Candidatus *R. tarasevichiae*». В ходе проведенного нами исследования так же высокий показатель отмечался при исследовании клещей на группу КПЛ (SFGR). Полученные результаты в дальнейшем процессе исследований будут использованы для выявления вида обнаруженных риккетсий. На данный момент, согласно результатам, полученным Якович Н.В.

и соавт., в Эхирит-Булагатском районе Иркутской области у 6,5 % клещей данного вида детектирована ДНК *R. heilongjiangensis* [19].

ДНК *Babesia* sp. была выявлена в 30 (3,5 %) пробах от клещей *H. concinna*. Положительные пробы были обнаружены нами в Усольском (2,63 %) и Эхирит-Булагатском (4,5 %) районах Иркутской области. Осуществлено секвенирование фрагментов гена 18S рРНК у 18 образцов ДНК *Babesia* sp. от клещей *H. concinna* (табл. 2).

В образцах клещей *H. concinna*, собранных на территории Эхирит-Булагатского и Усольского районов Иркутской области, нами обнаружены бабезии генетически близкие к пироплазмам мелких жвачных – *B. crassa* (образцы Irk-Hc215, Irk-Hc128, Irk-Hc129 (KJ486565), Irk-Hc133 (KJ486563)), и *B. motasi* (Irk-Hc130 (KJ486569)).

ТАБЛИЦА 1

ВЫЯВЛЕНИЕ МАРКЕРОВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ В КЛЕЩАХ *H. CONCINNA* НА ТЕРРИТОРИИ ПРИБАЙКАЛЬЯ ЗА 2011–2024 ГГ.

TABLE 1

DETECTION OF MARKERS OF HUMAN AND ANIMAL PATHOGENS IN *H. CONCINNA* TICKS IN THE BAIKAL REGION FOR 2011–2024

№	Генетический маркер патогена	Всего исследовано (n)	Количество положительных проб/%
1.	РНК вируса клещевого энцефалита	41	0/0
2.	РНК вируса Кемерово	174	2/1,1 %
3.	ДНК <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l.	228	3/1,3 %
4.	ДНК <i>Borrelia miyamotoi</i>	196	1/0,5 %
5.	ДНК <i>Ehrlichia</i> sp. / <i>Anaplasma</i> sp.	378	14/3,7 %
6.	ДНК <i>Rickettsia sibirica</i>	247	4/1,6 %
7.	ДНК <i>Rickettsia raoultii</i>	247	7/2,8 %
8.	ДНК Candidatus <i>R. tarasevichiae</i>	147	48/32,6 %
9.	ДНК представителей группы КПЛ (SFGR)	49	14/28,6 %
10.	ДНК <i>Babesia</i> sp.	850	30/3,5 %

ТАБЛИЦА 2

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ *BABESIA* SPP., ОБНАРУЖЕННЫЕ В КЛЕЩАХ *H. CONCINNA* НА ТЕРРИТОРИИ ПРИБАЙКАЛЬЯ

TABLE 2

GENETIC VARIANTS OF *BABESIA* SPP., FOUND IN *H. CONCINNA* TICKS IN THE BAIKAL REGION

№	Типичный образец	№ в GenBank	Число клещей с данным вариантом	Наиболее близкий вид бабезий (% сходства)	Район обнаружения
1.	<i>Babesia</i> sp. Irk-Hc133	KJ486563	3	<i>B. crassa</i> -like	Усольский
	<i>Babesia</i> sp. Irk-Hc133	KJ486563	11	<i>B. crassa</i> -like	
2.	<i>Babesia</i> sp. Irk-Hc129	KJ486565	1	<i>B. crassa</i> -like	Эхирит-Булагатский
3.	<i>Babesia</i> sp. Irk-Hc1741	XXXXX	2	<i>B. crassa</i> -like	
4.	<i>Babesia</i> sp. Irk-Hc130	KJ486569	1	<i>B. motasi</i> -like	
	Всего		18		

В 2024 г. впервые в клещах *H. concinna* нами выявлен образец ДНК *Babesia* spp. Irk-Hc1069, нуклеотидные последовательности которого идентичны последовательностям образца Kh-Hc222 (KJ486568), первоначально обнаруженного в клещах этого вида в Хабаровском крае [20].

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее ряд исследователей пришли к выводу о низкой эпидемиологической роли *H. concinna* на территории Прибайкалья вследствие его редкого нападения на человека и в связи с отсутствием положительных результатов при тестировании на наличие антигена ВКЭ и ДНК боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi* s.l. [12, 13, 21]. Однако в последние годы в клещах этого вида были обнаружены новые возбудители клещевых инфекций человека и животных, в связи с чем, интерес исследователей к проблеме изучения инфицированности *H. concinna* различными патогенами значительно возрос, в том числе и на территории Прибайкалья.

Вирусы. Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) от клещей *H. concinna* был выделен в 1971 г. в Австрии [22]. Векторная роль клещей этого вида в передаче ВКЭ была доказана экспериментально [23]. В ходе данного исследования РНК ВКЭ в клещах *H. concinna* нами не выявлена. Однако ранее при исследовании 166 экз. *H. concinna* методом ПЦР РНК данного вируса была нами обнаружена в $0,6 \pm 0,6$ % образцов клещей из Прибайкалья [24]. Аналогичные показатели инфицированности клещей данного вида были получены О.В. Мельниковой [25]. Причем в обоих случаях маркеры ВКЭ были выявлены у *H. concinna*, собранных с растительности на флаг только в Эхирит-Булагатском районе Иркутской области, где на протяжении длительного периода времени нами фиксировалась устойчивая популяция клещей данного вида.

Вирус Кемерово (KEMV) (орбивирус, представитель группы Грейт-Айленд), был впервые изолирован в 1962 г. группой советских и чехословацких вирусологов под руководством академика М.П. Чумакова из ликвора пациента с энцефалитом, возникшим после присасывания клеща, а также из клещей *I. persulcatus* в эндемичном очаге КЭ в Кемеровской области. Этот вирус активно изучался вплоть до 70-х годов прошлого столетия, после чего перешёл в разряд «забытых инфекций с неизвестным эпидемическим потенциалом» [26]. Возрастание интереса к изучению вируса Кемерово со стороны вирусологов и эпидемиологов возобновилось после 2010 г. на волне всеобщего внимания учёных к «забытым» инфекциям [27, 28, 29]. В настоящее время показано, что ареал KEMV гораздо шире, чем полагали ранее, и включает в себя не только территории Сибири (Кемеровская, Омская, Новосибирская, Иркутская области), Северного и Северо-восточного Алтая, но и Урала (Свердловская, Курганская области, Удмуртия) и Европейской части страны (Московская, Вологодская, Костромская области, Республика Коми) [28]. KEMV был выявлен в клещах *I. persulcatus*, *I. pavlovskyi*,

в их гибридах, а также в *I. ricinus* и *D. reticulatus*. Кроме того KEMV был впервые обнаружен в клещах *I. persulcatus* в восточном Казахстане [15]. Тот факт, что в качестве резервуаров KEMV могут фигурировать и перелётные птицы, может обуславливать широкую географию регионов, где был изначально и в последующем изолирован вирус Кемерово, и приводить к его дальнейшему территориальному распространению вдоль путей миграции птиц [29].

В ходе данного исследования маркеры KEMV были выявлены у 1,1 % клещей *H. concinna* в Прибайкалье, что соответствует данным литературы, согласно которым вирусофорность разных видов клещей в различных регионах России варьирует от 0,2 до 10,1 % у *I. persulcatus*, от 3,6 до 4,9 % у *I. ricinus* и от 4,1 до 5,8 % у *D. reticulatus*. Полученные нами показатели инфицированности клещей *H. concinna* ниже показателей зараженности *I. persulcatus* из Иркутской области (3 %), установленных ранее Дедковым В.Г. и соавт. [27]. Генетический материал KEMV был впервые обнаружен нами в клещах *H. concinna*, однако к этим данным нужно относиться с определенной долей осторожности, т.к. полученные результаты пока не подтверждены секвенированием изолятов.

В последние годы в клещах *H. concinna* выявлен ряд новых вирусов, таких как вирус Alongshan (ALSV) [4], Jingtmen tick virus (JMTV), ортонайровирусы BeiJi (BJNV), Songling (SGLV) [5, 6], вирус заболоченных мест или Wetland virus (WELV) [30], вирус Крым-Конго геморрагической лихорадки (CCHFV), флeбовирус Mukawa (MKWV) [7], бандавирус Даби (Dabieshan) [7] и мивирус Nuomin (NOMV) [7].

Новый флавиподобный вирус ALSV, который является представителем Jingtmenvirus group вирусов и имеет сегментированный геном, был выявлен в таежных клещах на юге Сибири (Республике Тыва, Хакасии, Алтае, Алтайском крае, Иркутской области) и Забайкальском крае [4, 31]. По данным Карташова М.Ю. и соавт. инфицированность *I. persulcatus* ALSV в Иркутской области составила 1,0 %. В клещах *H. concinna* на территории Прибайкалья генетический материал этого вируса пока не обнаружен, однако выявление ALSV на территории Республики Алтай в клещах этого вида, свидетельствует о его потенциальной возможности выступать в качестве переносчика данного вируса [4].

Бактерии и риккетсии. На территории Прибайкалья в клещах *H. concinna* нами детектированы маркеры боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi* s.l. и *B. miyamotoi*. Также нами выявлена ДНК представителей семейства *Anaplasmataceae* – *E. muris* и *A. phagocytophilum*, которые являются этиологическими агентами моноцитарного эрлихиоза и гранулоцитарного анаплазмоза человека соответственно. Отмечены случаи микстифицирования клещей *H. concinna* обоими возбудителями. Определенная в ходе исследования нуклеотидная последовательность *groESL* оперона длиной 1315 н.о. образца ДНК *Ehrlichia* spp. от клеща *H. concinna* оказалась идентичной нуклеотидным последовательностям образцов *E. muris*, выявленных ранее в таежных

клевцах в Новосибирской области, Хабаровском крае и Иркутской области (Irk-Ip615, Irk-Ip635) и отличалась двумя заменами от последовательности *groESL* оперона из *I. persulcatus* в Японии [32]. Кроме того, в клевцах *H. concinna* из Прибайкалья выявлена ДНК *R. sibirica*, являющаяся возбудителем сибирского клещевого тифа, и ДНК *R. raoultii*, а также установлена высокая степень инфицированности данного вида иксодид «Candidatus *R. tarasevichiae*», патогенность которых для человека на территории РФ не доказана.

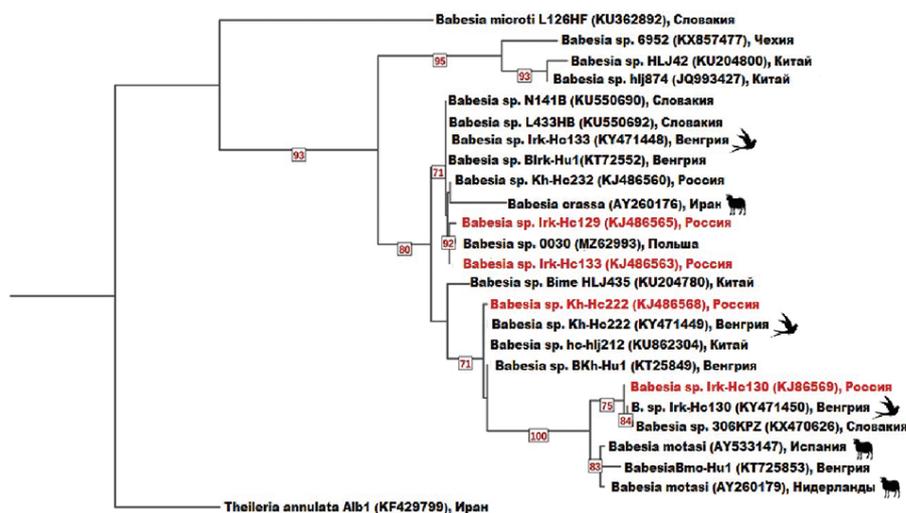
H. concinna также может являться переносчиком таких бактериальных патогенов человека, как *Coxiella burnetii* и *Francisella tularensis*, однако в рамках данного исследования наличие данных возбудителей в клевцах не определялось.

Простейшие. Как мы уже упоминали выше, на основании анализа нуклеотидных последовательностей гена 18S рРНК в образцах клещей *H. concinna* (рис. 1) собранных с растительности на флаг на территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области, нами выявлены бабезии генетически близкие к пироплазмам мелких жвачных – *B. crassa* и *B. motasi*, а также образец ДНК *Babesia* spp., нуклеотидные последовательности которого идентичны последовательностям образца Kh-Hc222 (KJ486568), первоначально обнаруженного в клевцах этого вида в Хабаровском крае [20].

Образец *Babesia* sp. Irk-Hc130 (KJ486569) оказался в одном кластере с *B. motasi* от овец из Нидерландов (AY260179) и Испании (AY533147), но сформировал внутри него отдельную кладу вместе с образцами *Babesia* spp. 306KPZ (KX470626) от личинки клещей

H. concinna, присосавшейся к косуле (*Capreolus scapreolus*) в Словакии [33] и Irk-Hc130 (KY471448) от клещей данного вида, снятых с птиц в Венгрии (тростниковая камышовка (*Acrocephalus scirpaceus*), речной сверчок (*Locustella fluviatilis*) и черный дрозд (*Turdus merula*)) [34].

Образцы Irk-Hc129 (KJ486565), Irk-Hc133 (KJ486563) вошли в состав одного кластера с образцом *B. crassa*, полученным от овец из Ирана (AY260176). Совместно с образцами *Babesia* spp. от *H. concinna* из Польши (MZ462993) они сформировали отдельную кладу внутри данного кластера. Образец Kh-Hc222 на филогенетическом дереве кластеризуется совместно с образцами *Babesia* spp. от клещей *H. concinna*, отловленных с растительности (KT725849) и снятых с птиц (KY471449) в Венгрии и образцом *Babesia* sp. hc-hl212 (KU862304) от *H. concinna* из Китая. Среди клещей *H. concinna*, снятых с птиц в Венгрии, преобладали генетические варианты *Babesia* spp. Kh-Hc222 и Irk-Hc133. При этом положительные на наличие ДНК бабезий образцы *H. concinna* были собраны преимущественно с четырех видов птиц с известными восточными миграционными привычками и/или филогенетически обоснованными связями между их восточными и западными евразийскими популяциями (24 из 92 клещей), чем с других видов птиц (27 из 229 клещей). Например, обыкновенные овсянки (*Eberiza citrinella*), окольцованные в Венгрии, были повторно пойманы в России на расстоянии 2800 км в восточном направлении от места кольцевания [34]. Географический ареал этого вида птиц простирается от Европы вплоть до Иркутской области [34].



Tree scale: 0.1

РИС. 1.

Филогенетическое дерево *Babesia* spp., обнаруженных в клевцах *H. concinna*. Дерево построено на основе фрагмента гена 18S рРНК методом максимального правдоподобия с использованием модели замен TVM+F+I+G4

Примечание: красным цветом выделены образцы, обнаруженные на территории Прибайкалья. Символами отмечены хозяева бабезий (овцы) и образцы от клещей *H. concinna*, снятых с птиц.

FIG. 1.

Phylogenetic tree of *Babesia* spp., found in *H. concinna* ticks. The tree was constructed based on the 18S rRNA gene fragment by the maximum likelihood method using the TVM+F+I+G4 substitution model

Note. Samples found in the Baikal region are highlighted in red. *Babesia* hosts (sheep) and samples from *H. concinna* ticks removed from birds are marked with symbols.

С помощью филогенетических методов было показано, что соловьи (*Luscinia megarhynchos*) в Венгрии происходят от восточноевропейских или азиатских популяций этого вида птиц [34]. Западнопалеарктические популяции соловьиного сверчка (*Locustella luscinioides*) филогенетически более тесно связаны с азиатскими певчими птицами (*Bradypterus* spp.), чем с некоторыми видами *Locustella* spp. из Европы. Irwin и соавт. было доказано, что певчая птица Сави и несколько других дальнемигрирующих видов во время постледниковой реколонизации распространялись в восточном или западном направлении, что отражено в филогеографическом сравнении их современных популяций [34]. На основании полученных данных авторы публикации пришли к выводу о важной экоэпидемиологической роли птиц в распространении *Babesia* spp. на большие расстояния. В то же время *H. concinna*, собранные с резидентных видов птиц в основной период активности данного вида клеща, подчеркивают их важную роль в становлении циркуляции сибирских или дальневосточных генотипов *Babesia* spp. в Центральной Европе [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного нами исследования в клещах *H. concinna* впервые в Прибайкалье обнаружен ряд потенциальных возбудителей трансмиссивных инфекций человека и животных различной этиологии. На сегодняшний день нами выявлены маркеры следующих патогенов: РНК ВКЭ, вируса Кемерово, ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l., *B. miyamotoi*, ДНК представителей семейства *Anaplasmataceae* (*E. muris* и *A. phagocytophilum*), риккетсий (*R. sibirica*, *R. raoultii*, «Candidatus *R. tarasevichiae*», а также простейших (*Babesia* spp.). В ходе данного исследования нами получены только первые данные о возможном спектре возбудителей, инфицирующих популяции клещей *H. concinna* в Прибайкалье. Требуется дальнейшие исследования выявленных патогенов с подтверждением полученных данных с помощью секвенирования.

В ходе проведенного нами исследования генетический материал *R. heilongjiangensis* у *H. concinna* не обнаружен, однако результаты, полученные Якович Н.В. и соавт., свидетельствуют о присутствии в клещах этого вида именно этих риккетсий [19].

В связи с этим роль *H. concinna* как переносчика требует дальнейшего изучения. Выявление вируса ALSV в таежных клещах на юге Сибири (Республике Тыва, Хакасии, Алтае, Алтайском крае, Иркутской области) и Забайкальском крае и обнаружение его в клещах *H. concinna* на территории Республики Алтай свидетельствуют о риске выявления данного возбудителя в клещах изучаемого вида. В последние годы список патогенных для человека вирусов, выявленных в клещах *H. concinna* в мире значительно пополнился. При этом для некоторых возбудителей векторная компетентность данного вида клеща доказана, в то время как в других случаях он может выступать в качестве

случайного переносчика возбудителей инфекций, приобретенных от их хозяев.

На примере сходства бабезий в клещах *H. concinna* из Европы и Прибайкалья подчеркнуто, что значительную роль в географическом распространении патогенов на большие расстояния могут играть перелетные птицы. Это подтверждается наличием близкого генетического родства *Babesia* spp., выявленных в клещах *H. concinna* на территории Европы и Прибайкалья, а также в клещах, снятых с перелетных птиц в Венгрии, с известными восточными миграционными привычками и/или филогенетически обоснованными связями между их восточными и западными евразийскими популяциями.

Анализ литературы и полученные нами данные свидетельствуют о том, что экоэпидемиологическая роль клеща *H. concinna* в настоящее время недооценивается и должна быть пересмотрена. Учитывая близкую связь этого клеща с птицами, существует потенциальная угроза, что он может распространиться на новые регионы по всему миру, интродуцироваться в новые экосистемы и занести несвойственные для данной местности возбудители или их генетические варианты [2]. В связи с чем, необходима организация постоянного мониторинга за местообитаниями клещей *H. concinna* на территории Прибайкалья и изучение его инфицированности как известными, так и новыми, недавно выявленными трансмиссивными клещевыми патогенами.

Финансирование

Исследование поддержано в рамках государственного задания ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ № 1021060107125-0 и ИХБФМ СО РАН № 125012300671-8.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rubel F, Brugger K, Walter M, Vogelgesang JR, Didyk YM, Fu S, et al. Geographical distribution, climate adaptation and vector competence of the Eurasian hard tick *Haemaphysalis concinna*. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018; 9(5): 1080-1089. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.04.002
2. Liu J, Han XY, Ye RZ, Xu Q, Wang XY, Li ZH, et al. An integrated data analysis reveals distribution, hosts, and pathogen diversity of *Haemaphysalis concinna*. *Parasit Vectors.* 2024; 17(1): 92. doi: 10.1186/s13071-024-06152-5
3. Zhao GP, Wang YX, Fan ZW, Ji Y, Liu MJ, Zhang WH, et al. Mapping ticks and tick-borne pathogens in China. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 1075. doi: 10.1038/s41467-021-21375-1
4. Kholodilov IS, Belova OA, Morozkin ES, Litov AG, Ivannikova AY, Makenov MT, et al. Geographical and tick-dependent distribution of FlaviLike Alongshan and Yanggou tick viruses in Russia. *Viruses.* 2021; 13: 458. doi: 10.3390/v13030458

5. Cai X, Cai X, Xu Y, Shao Y, Fu L, Men X, et al. Virome analysis of ticks and tick-borne viruses in Heilongjiang and Jilin Provinces, China. *Virus Res.* 2023; 323: 199006. doi: 10.1016/j.virusres.2022.199006
6. Li D, Li J, Wang R, Zhang W, Nie K, Yin Q, et al. Detection and Genetic Analysis of Songling Virus in *Haemaphysalis concinna* near the China-North Korea Border. *Zoonoses.* 2024; 4(1). doi: 10.15212/ZOONOSES-2024-0004
7. Wu Y, Zhou Q, Mao M, Chen H, Qi R. Diversity of species and geographic distribution of tick-borne viruses in China. *Front Microbiol.* 2024; 15: 1309698. doi: 10.3389/fmicb.2024.1309698
8. Viana DS, Santamaría L, Figuerola J. Migratory birds as global dispersal vectors. *Trends Ecol. Evol.* 2016; 31: 763–75. doi: 10.1016/j.tree.2016.07.005
9. Flaisz B, Sulyok KM, Kováts D, Kontschán J, Csörgő T, Csapak Á, et al. *Babesia* genotypes in *Haemaphysalis concinna* collected from birds in Hungary reflect phylogeographic connections with Siberia and the Far East. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017; 8: 666–70. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.04.013
10. Keve G, Sándor AD, Hornok S. Hard ticks (Acari: Ixodidae) associated with birds in Europe: review of literature data. *Front. Vet. Sci.* 2022; 9: 928756. doi: 10.3389/fvets.2022.928756
11. Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Сунцова О.В., Савинова Ю.С., Козлова И.В. Данные о распространении клеща *Haemaphysalis concinna* на территории Иркутской области и Республики Бурятия. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023; 8(4): 80–91. [Doroshchenko EK, Lisak OV, Suntsova OV, Savinova JS, Kozlova IV. Data on the distribution of the *Haemaphysalis concinna* tick in the Irkutsk region and the Republic of Buryatia. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023; 8(4): 80–91. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.9
12. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Шулунов С.С., Арбатская Е.В., Бадиева Л.Б., Сунцова О.В., и др. Фауна и экология популяций иксодовых клещей переносчиков клещевых инфекций в Прибайкалье. *Acta Biomedica Scientifica.* 2007; 3S(55): 86–89. [Danchinova GA, Khasnatinov MA, Shulunov SS, Arbatskaya EV, Badueva LB, Suntsova OV, et al. Fauna and ecology of populations of ixodid ticks, carriers of tick-borne infections in the Baikal region. *Acta Biomedica Scientifica.* 2007; 3S(55): 86–89. (In Russ.)].
13. Вершинин Е.А., Мельникова О.В., Морозов И.М. Клещи рода *Haemaphysalis* в южной части Прибайкалья. *Известия ИГУ. Серия «Биология. Экология».* 2014; 8: 92–95. [Vershinin EA, Melnikova OV, Morozov IM. Ticks of the genus *Haemaphysalis* in the southern part of the Baikal region. *Izvestiya Irkutsk State University. Series "Biology. Ecology"*. 2014; 8: 92–95. (In Russ.)].
14. Tkachev SE, Demina TV, Dzhioev YP, Kozlova IV, Verkhovina MM, Doroshchenko EK, et al. Genetic studies of tick-borne encephalitis virus strains from Western and Eastern Siberia. In: Růžek D, et al., editors. *Flavivirus encephalitis. Croatia: In Tech.* 2011; 235–254. doi: 10.5772/25024
15. Tkachev SE, Tikunov AY, Babkin IV, Livanova NN, Livanov SG, Panov VV, et al. Occurrence and genetic variability of Kemerovo virus in Ixodes ticks from different regions of Western Siberia, Russia and Kazakhstan. *Infect Genet Evol.* 2017; 47: 56–63. doi: 10.1016/j.meegid.2016.11.007
16. Rar V, Livanova N, Tkachev S, Kaverina G, Tikunov A, Sabitova Y, et al. Detection and genetic characterization of a wide range of infectious agents in Ixodes pavlovskyi ticks in Western Siberia, Russia. *Parasit Vectors.* 2017; 10(1): 258. doi: 10.1186/s13071-017-2186-5
17. Igolkina Y, Rar V, Vysochina N, Ivanov L, Tikunov A, Pukhovskaya N, et al. Genetic variability of *Rickettsia* spp. in *Dermacentor* and *Haemaphysalis* ticks from the Russian Far East. *Ticks and Tick-borne Diseases.* 2018; 9(6): 1594–1603. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.07.015
18. ITOL. URL: <https://itol.embl.de/> [date of access: May 21, 2025].
19. Яковчиц Н.В., Бондаренко Е.И., Адельшин Р.В., Мельникова О.В., Вершинин Е.А., Морозов И.М., и др. Выявление ДНК возбудителей клещевого риккетсиоза в клещах на территории Иркутской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2015; 6(85): 43–46. [Yakovchitc N, Bondarenko E, Adelshin R, Melnikova O, Vershinin E, Morozov I, et al. Detection of Rickettsial DNA in Ticks in Irkutsk Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2015; 14(6): 43–46. (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2015-14-6-43-46
20. Rar VA, Epikhina TI, Suntsova OV, Kozlova IV, Lisak OV, Pukhovskaya NM, et al. Genetic variability of *Babesia* parasites in *Haemaphysalis* spp. and *Ixodes persulcatus* ticks in the Baikal region and Far East of Russia. *Infect Genet Evol.* 2014; 28: 270–5. doi: 10.1016/j.meegid.2014.10.010
21. Ляпунов А.В., Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Чапоргина Е.А., Арбатская Е.В., Шулунов С.С., и др. Эпидемиологическая роль клещей родов *Dermacentor* и *Haemaphysalis* в Предбайкалье. *Известия ИГУ. Серия «Биология. Экология».* 2011; 4(4): 63–69. [Lyapunov AV, Khasnatinov MA, Danchinova GA, Chaporgina EA, Arbatskaya EV, Shulunov SS, et al. Epidemiological role of ticks of the genera *Dermacentor* and *Haemaphysalis* in the Baikal region. *Izvestiya Irkutsk State University. Series "Biology. Ecology"*. 2011; 4(4): 92–95 (In Russ.)].
22. Riedl H, Kozuch O, Sixl W, Schmeller E, Nosek J. Isolation of the tick-borne encephalitis virus (TBE-virus) from the tick *Haemaphysalis concinna* Koch. *Arch Hyg Bacteriol.* 1971; 154(6): 610–611.
23. Kozuch O, Nosek J. Experimental transmission of tick-borne encephalitis (TBE) virus by *Haemaphysalis concinna* ticks. *Acta Virol.* 1980; 24(5): 377.
24. Верховина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Демина Т.В., и др. Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири: Монография. Новосибирск: Изд. АНС «СибАк». 2017; 298. [Verkhovina MM, Zlobin VI, Kozlova IV, Doroshchenko EK, Lisak OV, Demina TV, et al. Molecular epidemiology and ecology of tick-borne encephalitis virus in Eastern Siberia: Monograph. Novosibirsk: Publ. ANS «SibAk». 2017; 298. (In Russ.)].
25. Мельникова О.В. Динамика паразитарной системы клещевого энцефалита в Прибайкалье и ее влияние на заболеваемость населения: дис. ... докт. биол. наук: 03.02.08 ИГУ, Иркутск, 1018–302 с. [Melnikova OV.

Dynamics of the parasitic system of tick-borne encephalitis in the Baikal region and its impact on population morbidity: diss. doc. biol. sciences: 03.02.08 Irkutsk State University, Irkutsk, 2018 – 302 p. (In Russ.).

26. Chumakov MP. Report on the isolation from *Ixodes persulcatus* ticks and from patients in western Siberia of a virus differing from the agent of tick-borne encephalitis. *Acta Virol.* 1963; 7: 82-83.

27. Dedkov VG, Markelov ML, Gridneva KA, Bekova MV, Gmyl AP, Kozlovskaya LI, et al. Prevalence of Kemerovo virus in ixodid ticks from the Russian Federation. *Ticks Tick Borne Dis.* 2014; 5(6): 651-655. doi: 10.1016/j.ttbdis.2014.04.017

28. Tkachev S, Panov V, Dobler G, Tikunova N. First detection of Kemerovo virus in *Ixodes pavlovskyi* and *Ixodes persulcatus* ticks collected in Novosibirsk region, Russia. *Ticks and Tick-borne Diseases.* 2014; 5(5): 494-496. doi: 10.1016/j.ttbdis.2014.03.003

29. Safonova MV, Gmyl AP, Karganova GG, Lukashchev AN, Speranskaya AS, Neverov AD, et al. Genetic diversity of Kemerovo virus and phylogenetic relationships within the Great Island virus genetic group. *Ticks and Tick-borne diseases.* 2020; 11(2): 101333. doi: 10.1016/j.ttbdis.2019.101333

30. Zhang XA, Ma YD, Zhang YF, Hu ZY, Zhang JT, Han S, et al. A New Orthornairovirus associated with human febrile illness. *N Engl J Med.* 2024; 391(9): 821-831. doi: 10.1056/NEJMoa2313722

31. Карташов М.Ю., Кривошеина Е.И., Курушина В.Ю., Мошкин А.Б., Ханхареєв С.С., Бичеол Ч.Р., и др. Встречаемость и генетическое разнообразие вируса Алонгшан (Flaviviridae), выявленного в клещах на юге

Восточной Сибири. *Вопросы вирусологии.* 2024; 69(2): 151–161. [Kartashov MYu, Krivosheina EI, Kurushina VYu, Moshkin AB, Khankhareev SS, Bicheool ChR, Pelevina ON, Popov NV, Bogomozova OL, Ternovoy VA. Prevalence and genetic diversity of the Alongshanvirus (Flaviviridae) circulating in ticks in the south of Eastern Siberia. *Problems of virology (Voprosy virusologii).* 2024; 69(2): 151–161. (In Russ.). doi: 10.36233/0507-4088-223

32. Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Рар В.А., Сунцова О.В., Савинова Ю.С., Козлова И.В. Видовое и генетическое разнообразие представителей семейства *Anaplasmataceae*, выявленное в зоне симпатрии клещей родов *Ixodes*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*. *Acta Biomedica Scientifica.* 2019; 4(2): 127-135. [Doroshchenko EK, Lisak OV, Rar VA, Suntsova OV, Savinova YuS, Kozlova IV. Species and Genetic Diversity of Representatives of the *Anaplasmataceae* family found in the sympatry zone of the *Ixodes*, *Dermacentor* and *Haemaphysalis* Genera Ticks. *Acta Biomedica Scientifica.* 2019; 4(2): 127-135. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.18

33. Hamšíková Z, Kazimírová M, Haruštiaková D, Mahriková L, Slovák M, Berthová L, et al. *Babesia* spp. in ticks and wildlife in different habitat types of Slovakia. *Parasit Vectors.* 2016; 9(1): 292. doi: 10.1186/s13071-016-1560-z

34. Flaisz B, Sulyok KM, Kováts D, Kontschán J, Csörgő T, Csapak Á, et al. *Babesia* genotypes in *Haemaphysalis concinna* collected from birds in Hungary reflect phylogeographic connections with Siberia and the Far East. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017; 8(4): 666-670. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.04.013

Сведения об авторах

Сунцова Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: olga_syntsova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Рар Вера Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии, ФГБНУ «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН; e-mail: rarv@niboch.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5930-5306>

Лисак Оксана Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: lisak.liza@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Дорощенко Елена Константиновна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8209-616X>

Арефьева Надежда Александровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: arefieva.n4@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2222-4518>

Козлова Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

Information about the authors

Olga V. Suntsova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: olga_syntsova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Vera A. Rar – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: rarv@niboch.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5930-5306>

Oksana V. Lisak – Junior Research Officer at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: lisak.liza@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Elena K. Doroshchenko – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8209-616X>

Nadezhda A. Arefieva – Junior Research Officer at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: arefieva.n4@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2222-4518>

Irina V. Kozlova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ДИСБАЛАНС ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

**Яцков И.А.,
Белоглазов В.А.,
Агеева Е.С.,
Репинская И.Н.,
Усеинова Р.Х.,
Саенко Ю.С.**

Ордена Трудового Красного
Знамени Медицинский институт
им. С.И. Георгиевского Федеральное
государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»
(295000, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина, 5-7)

Автор, ответственный за переписку:
Яцков Игорь Анатольевич,
e-mail: egermd@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Количество пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) в Российской Федерации составляет 277,1 тысяч человек, и это число продолжает расти. Нарушение гликемии приводит к развитию окислительного стресса и повреждению стенок сосудистого русла, увеличивая сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД1. Поражение эндотелия и энтероцитов приводит к транслокации в системный кровоток бактериальных компонентов, в частности липополисахарида (ЛПС), и развитию состояния «метаболической эндотоксинемии», поддерживающей воспаление.

Цель исследования. Оценить уровень всех основных ЛПС-связывающих систем и уровня С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с СД1.

Материалы и методы. В исследование было включено 92 пациента с верифицированным диагнозом – сахарный диабет 1-го типа. Также была сформирована группа контроля из 42 практически здоровых респондентов, которые по возрастному и половому признаку были сопоставимы с группой СД1. Пациентам обеих групп было проведено исследование биоматериала (плазмы крови) методом иммуноферментного анализа (ИФА) для определения уровня липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), бактерицидного белка, повышающего проницаемость (ВРП) и sCD14, а также маркера системного воспаления – СРБ.

Результаты. У пациентов с СД1 наблюдалось статистически значимое увеличение уровней ЛСБ и sCD14 по сравнению с соответствующими показателями группы контроля ($p < 0,001$). Уровень ВРП был значительно ниже в группе пациентов с СД1, чем в группе контроля ($p < 0,001$). В группе СД1 был зарегистрирован статистически более высокий уровень СРБ – 0,81 (0,43–2,07) по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют о нарушении регуляции и наличии дисбаланса ЛПС-связывающих систем у пациентов с СД1. Также выявлен значительно более высокий уровень СРБ у пациентов с СД1, что подтверждает наличие низкоинтенсивного воспаления у данных пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, эндотоксин, липополисахарид, дисбаланс, воспаление

Статья поступила: 06.05.2024
Статья принята: 12.05.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Репинская И.Н., Усеинова Р.Х., Саенко Ю.С. Дисбаланс эндотоксин-связывающих систем у пациентов с диабетом 1-го типа. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 91-98. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.9

IMBALANCE OF ENDOTOXIN-BINDING SYSTEMS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES

**Yatskov I.A.,
Beloglazov V.A.,
Ageeva E.S.,
Repinskaya I.N.,
Useinova R.Kh.,
Saenko Yu.S.**

Order of Labor Red Banner Medical
Institute named after S.I. Georgievsky,
V.I. Vernadsky Crimean Federal University
(Lenin Blvd., 5-7, Simferopol, 295000,
Republic of Crimea, Russian Federation)

Corresponding author:
Igor A. Yatskov,
e-mail: egermd@yandex.ru

RESUME

Rationale. The number of patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) in the Russian Federation is 277.1 thousand people, and this number continues to grow. Disturbance of glycemia leads to the development of oxidative stress and damage to the walls of the vascular channel, increasing cardiovascular risk in patients with DM1. Endothelial and enterocyte damage leads to translocation of bacterial components, particularly lipopolysaccharide (LPS), into the systemic bloodstream and the development of a state of “metabolic endotoxemia” that supports inflammation.

The aim of the study. To evaluate the levels of all major LPS-binding systems and C-reactive protein (CRP) levels in patients with DM1.

Materials and methods. The study included 92 patients with a verified diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A control group of 42 practically healthy respondents, who were comparable to the DM1 group in terms of age and gender, was also formed. Patients in both groups were examined for biomaterial (blood plasma) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to determine the level of lipopolysaccharide-binding protein (LBP), bactericidal permeability-increasing protein (BPI) and sCD14, as well as a marker of systemic inflammation – CRP.

Results. In patients with DM1, there was a statistically significant increase in the levels of LBP and sCD14 compared to the corresponding indicators of the control group ($p < 0.001$). BPI levels were significantly lower in the group of patients with DM1 than in the control group ($p < 0.001$). The DM1 group had a statistically higher CRP level of 0.81 (0.43–2.07) compared to the control group ($p < 0.001$).

Conclusion. Our results indicate the dysregulation and imbalance of LPS-binding systems in patients with DM1. We also found a significantly higher level of SRB in patients with DM1, which confirms the presence of low-intensity inflammation in these patients.

Key words: type 1 diabetes mellitus, endotoxin, lipopolysaccharide, imbalance, inflammation

Received: 06.05.2024
Accepted: 12.05.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Repinskaya I.N., Useinova R.Kh., Saenko Yu.S. Imbalance of endotoxin-binding systems in patients with type 1 diabetes. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 91-98. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.9

Согласно последним данным, количество пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) в Российской Федерации составляет 277,1 тысяч человек, и это число продолжает расти [1]. Наблюдается ухудшение тенденций в показателях динамики смертности, особенно в женской популяции, где средний возраст умерших с СД1 за период с 2010 по 2022 гг. снизился с 62,1 до 56,0 лет [1]. СД1 характеризуется абсолютным дефицитом инсулина, вызванным потерей инсулин-продуцирующих бета-клеток поджелудочной железы, наличием микро- и макрососудистых осложнений вследствие гликозилирования белков и других структурных молекул, что приводит к нарушению функции органов и тканей [2]. Безусловно, золотым стандартом лечения данной патологии является заместительная терапия препаратами инсулина [2]. Однако не всем пациентам по ряду причин удается достичь целевых показателей гликированного гемоглобина. Нарушение гликемии в дополнение к низкоинтенсивному воспалению и дислипидемии приводит к развитию окислительного стресса и повреждению стенок сосудистого русла, увеличивая сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД1 [3]. Поражение органов – «барьеров», таких как тонкий кишечник, а также нарушение микробного состава в тонком кишечнике, приводит к увеличению транслокации в лимфу и системный кровоток бактериальных компонентов, в частности, липополисахарида (ЛПС, эндотоксин) грамотрицательной флоры и развитию состояния «метаболической эндотоксинемии» [4, 5, 6]. «Метаболическая эндотоксинемия» характеризуется повышенным уровнем ЛПС в плазме крови на уровне в 10–50 раз ниже, чем при септических состояниях [7]. Несмотря на низкий уровень ЛПС, происходит постоянная активация пути, опосредованного растворимыми рецепторами CD14 (sCD14) и толл-подобным рецептором 4-го типа (TLR4), что сопровождается персистирующим низкоинтенсивным воспалением, изменением архитектоники экстрацеллюлярного матрикса поджелудочной железы, развитием эндотелиальной дисфункции и сосудистого воспаления [7, 8]. Отечественные авторы в 2011 году выявили практически десятикратное повышение ЛПС в крови пациентов на момент манифестации СД1 по сравнению с группой здоровых субъектов, свидетельствующее о наличии эндотоксиновой агрессии у пациентов с СД1 [9]. На данный момент существуют единичные публикации, проливающие свет на состояние эндотоксинемии и ЛПС-связывающих систем у пациентов с СД1, и они по большей части сконцентрированы на описании уровня ЛПС и антител к ЛПС (EndoCAb) [10, 11].

Вышеизложенное обосновывает интерес к изучению не только самого ЛПС, но и связывающих его систем в совокупности, как факторов, влияющих на воспаление при СД1.

В связи с этим нами была предпринята попытка оценки всех основных ЛПС-связывающих систем и уровня маркера системного воспаления – С-реактивного белка у пациентов с СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 92 пациента с верифицированным диагнозом – сахарный диабет 1-го типа, – поступивших на лечение в эндокринологическое отделение Республиканской Клинической больницы им. Н.А. Семашко в г. Симферополь. Всем пациентам при поступлении в стационар был проведен забор биологического материала (плазмы крови). Также была сформирована группа контроля из 42 практически здоровых респондентов, которые по возрастному и половому признаку были сопоставимы с группой пациентов с СД1. Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Критерием включения в группу пациентов СД1 был верифицированный диагноз – сахарный диабет 1-го типа.

Критериями включения в контрольную группу были нормальный метаболизм глюкозы, определяемый как уровень глюкозы натощак $\leq 5,6$ ммоль и HbA1c $\leq 5,7$ %, а также отсутствие известных или документированных аутоиммунных, сердечно-сосудистых или других хронических заболеваний.

Критериями исключения для обеих групп исследования были возраст старше 50 лет, беременность, наличие онкологических заболеваний, воспалительные заболевания кишечника в анамнезе, клинические признаки острого воспаления и лихорадка.

Данные о наличии сопутствующих заболеваний были получены из предшествующей госпитализации медицинской документации (амбулаторные карты пациентов).

Пациентам обеих групп было проведено исследование биоматериала (плазмы крови) методом иммуноферментного анализа (ИФА) для определения уровня основных липополисахарид-связывающих систем (липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), бактерицидного белка, повышающего проницаемость (BPI) и sCD14) и маркера системного воспаления – СРБ.

Содержание таких показателей как ЛСБ (нг/мл), BPI (пг/мл), sCD14 (пг/мл), СРБ (мг/л) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA производства Cloud Clone corp. (Ухань, Хубей, Китай).

Исследования проводились с соблюдением правил Хельсинкской декларации 1975 года, пересмотренной в 2013 году. Перед началом исследования все респонденты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», (г. Симферополь) 23 января 2024 г., протокол № 1.

Статистический анализ полученных данных производился с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Для сравнения частот качественных признаков использовался тест χ^2 Пирсона, либо точный критерий Фишера при минимальном значении ожидаемого явления менее 10. Все изучаемые количественные показатели проверяли на нормальность

распределения с помощью W-критерия Шапиро – Уилка; за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял $p \geq 0,1$, за ненормальное распределение принимали значение W-критерия $p < 0,1$. При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$. Был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена r и p -значение значимости связи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что у пациентов с СД1 наблюдалось статистически значимое увеличение уровней ЛСБ и sCD14 по сравнению с соответствующими показателями группы контроля ($p < 0,001$) (рис. 1, 2).

Уровень ВРІ был значительно ниже (в 6,9 раз) в группе пациентов с СД1, чем в группе контроля ($p < 0,001$) (рис. 3).

ТАБЛИЦА 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Признаки	Группа № 1 СД1 (n = 92)	Группа № 2 Контроль (n = 42)	p
Пол	Муж. абс. (%)	45 (48,91)	0,244
	Жен. абс. (%)	47 (51,09)	
Возраст, полных лет Me (Q1-Q3)	34,5 (23,0–47,0)	29 (18–36)	0,082
ИМТ, кг/м ² Me (Q1-Q3)	23,0 (21,0–26,7)	22,5 (20,5–25)	0,432
ИБС: стенокардия напряжения, абс. (%)	6 (6,52)	0 (0,0)	> 0,05
АГ, абс. (%)	32 (34,78)	0 (0,0)	< 0,001
Стаж заболевания, полных лет Me (Q1-Q3)	9,0 (4,0–19,0)	–	–
Прием статинов, абс. (%)	3 (3,3)	–	–
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, абс. (%)	15 (16,3)	–	–
Прием антагонистов кальция, абс. (%)	7 (7,6)	–	–
Прием диуретических препаратов, абс. (%)	11 (12,0)	–	–
Прием бета-блокаторов, абс. (%)	7 (7,6)	–	–

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия.

TABLE 1

CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

ТАБЛИЦА 2

ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С СД1 И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ (ME (Q1-Q3))

Маркеры	Группа № 1 СД1 (n = 92)	Группа № 2 Контроль (n = 42)	p
ЛСБ, мг/л	5,76 (4,37–8,65)	1,05 (0,33–1,78)	< 0,001*
ВРІ, пг/мл	57,0 (56,0–136,5)	395,0 (145,0–895,0)	< 0,001*
sCD14, пг/мл	10,4 (7,0–24,3)	1,36 (0,88–2,41)	< 0,001*
СРБ, мг/л	0,81 (0,43–2,07)	0,15 (0,09–0,31)	< 0,001*

Примечание: * – результаты достоверны при $p < 0,05$.

TABLE 2

INDICATORS OF ENDOTOXIN-BINDING SYSTEMS IN PATIENTS WITH DM1 AND CONTROL GROUPS (ME (Q1-Q3))

Уровень СРБ в обеих группах был ниже 5 мг/л, что соответствует нормальным значениям. Однако в группе СД1 был зарегистрирован статистически более высокий уровень СРБ – 0,81 (0,43–2,07) по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) (рис. 4).

Корреляционный анализ выявил наличие статистически значимой прямой корреляционной связи между показателями ЛСБ и СРБ ($\rho = 0,511$; $p < 0,001$) в группе контроля. Связь оценивалась как заметная по шкале Чеддока. В группе пациентов с СД1 статистически значимых корреляционных связей зарегистрировано не было (табл. 3).

Полученные нами данные подтверждают наличие значимых различий в состоянии ЛПС-связывающих систем у пациентов с СД1 и у относительно здоровых людей. Повышенные по сравнению с контрольной группой уровни ЛСБ и sCD14 являются косвенными

признаками усиленной транслокации ЛПС в системный кровоток и развития эндотоксинемии у пациентов с СД1. Данное состояние ведет к активации транскрипционных факторов, в частности, ядерного фактора «каппа-би» (NF-kB), ассоциированного с формированием провоспалительного ответа, что подтверждается зарегистрированным у пациентов статистически более высоким уровнем основного маркера системного воспаления – СРБ, а также развитию аутоиммунных реакций, способных усугублять течение аутоиммунной патологии, частным случаем которой и является СД1 [10]. Примечательным является факт отсутствия корреляционной связи между ЛСБ в группе пациентов с СД1, хотя данная связь прослеживается в группе контроля. Данная находка может свидетельствовать о наличии некоего дисбаланса и дисрегуляции в формировании ответа на транслокацию эндотоксина у пациентов с СД1.

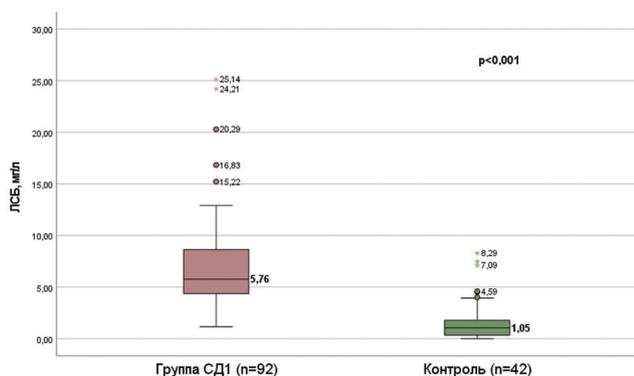


РИС. 1.
Уровень ЛСБ в плазме пациентов с СД1 и группы контроля
FIG. 1.
The level of LBP in the plasma of patients with DM1 and the control group

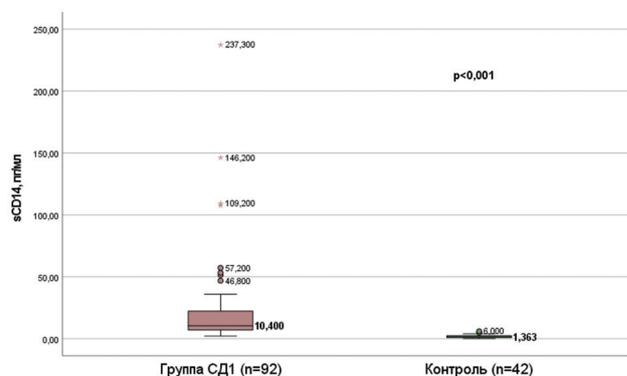


РИС. 2.
Уровень sCD14 в плазме пациентов с СД1 и группы контроля
FIG. 2.
Plasma level of sCD14 in patients with DM1 and control groups

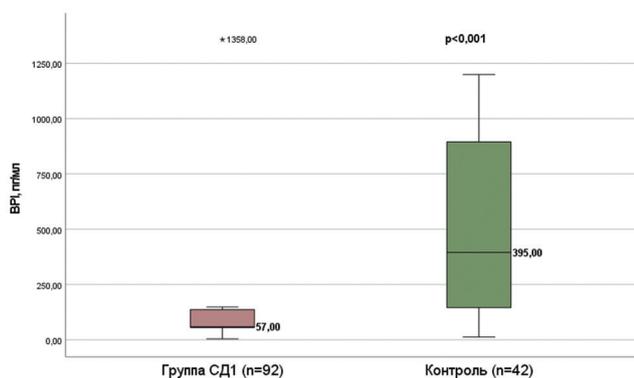


РИС. 3.
Уровень BPI в плазме пациентов с СД1 и группы контроля
FIG. 3.
Plasma level of BPI in patients with DM1 and control group

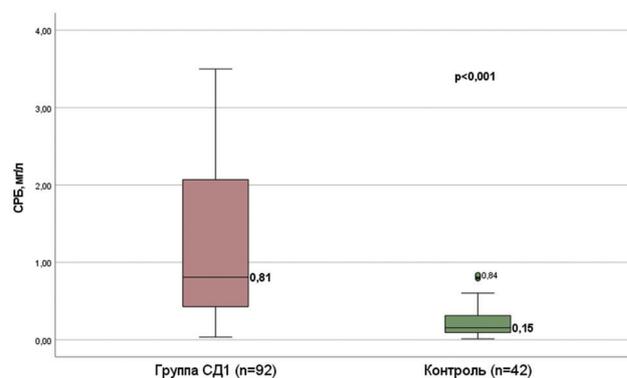


РИС. 4.
Уровень СРБ в плазме пациентов с СД1 и группы контроля
FIG. 4.
Plasma level of CRP in patients with DM1 and control groups

ТАБЛИЦА 3

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ИЗУЧАЕМЫМИ МАРКЕРАМИ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА И ГРУППЕ КОНТРОЛЯ

TABLE 3

CORRELATIONS BETWEEN THE STUDIED MARKERS IN THE GROUP OF PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND THE CONTROL GROUP

	СРБ, мг/л	ЛСБ, мг/л	ВР1, пг/мл	sCD14, пг/мл
СРБ, мг/л	-	-0,032 (0,511*)	0,05 (0,107)	0,056 (-0,147)
ЛСБ, мг/л	-0,032 (0,511*)	-	0,078 (-0,64)	-0,065 (0,184)
ВР1, пг/мл	0,05 (0,107)	0,078 (-0,64)	-	0,196 (0,212)
sCD14, пг/мл	0,056 (-0,147)	-0,065 (0,184)	0,196 (0,212)	-

Примечание: * – результаты достоверны при $p < 0,01$; в скобках указан коэффициент ранговой корреляции Спирмена для группы контроля.

Ранее в работе Aravindhan V. с соавт. был выявлен значительно более высокий уровень циркулирующего в крови ЛПС у пациентов с СД1 по сравнению со здоровыми субъектами ($p = 0,03$) [11]. Однако, в отличие от показателей, зарегистрированных в нашем исследовании, авторы не выявили статистических отличий в уровнях sCD14 между группами ($p = 0,61$), а показатель ЛСБ был значительно ниже в группе пациентов с СД1 ($p < 0,001$). Также в работе отмечается повышение уровней провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) у пациентов с СД1 и наличие прямой корреляционной связи между уровнем ЛПС и ФНО- α ($r = 0,312; p = 0,009$), ИЛ-6 ($r = 0,245; p = 0,041$) и ИЛ-1 β ($r = 0,428; p < 0,001$) [11]. Оценка связи уровня ЛСБ и СРБ в данной работе не проводилась.

В недавней работе Fedulovs A. с соавт. был проведен анализ уровня ЛПС, ЛСБ, антиэндотоксиновых коровых антител (EndoCAb IgG и IgM), и СРБ в крови у 74 пациентов с СД1 в зависимости от наличия признаков метаболического синдрома (МС), а также у 33 здоровых респондентов [12]. Авторы сообщили о более высоком уровне ЛПС у пациентов с СД1 и признаками МС по сравнению с пациентами без МС (0,42 (0,35–0,56) и 0,34 (0,3–0,4), соответственно, $p = 0,009$). Аналогично нашему исследованию были выявлены более высокие уровни СРБ ($p = 0,002$) у пациентов с СД1 по сравнению с группой контроля. В отличие от ситуации в контрольной группе, уровень ЛПС не коррелировал с уровнем ЛСБ в группе СД1. Интересным является факт выявленной корреляции между СРБ и ЛСБ ($r = 0,36, p = 0,002$) в группе СД1, и отсутствии данной связи в контрольные группы, что полностью противоречит полученным нами данным [12].

В исследовании Lassenius M.I. с соавт. активность ЛПС в сыворотке пациентов с СД1 положительно коррелировала с уровнем СРБ в трех исследуемых когортах, что позволяет предположить, что «низкоинтенсивное

воспаление» в некоторой степени объясняется воздействием структурных компонентов грамотрицательных бактерий у данных пациентов [13]. Состояние ЛПС-связывающих систем в работе не проводилось.

Devaraj S. с соавторами также сообщили о значительном повышении у пациентов с СД1 уровня циркулирующего ЛПС по сравнению с таковыми в контрольной группе. В дополнение было выявлено увеличение концентрации белка теплового шока 60 (Hsp60) и группового блока высокой подвижности 1 (HMGB1) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) [14].

В работе Гордиенко А.И. с соавт. описано нарушение гуморального антиэндотоксинового иммунитета. Авторами установлено, что у 40,8 % больных СД1 повышенная концентрация СРБ ассоциирована с существенным снижением уровней сывороточных антиэндотоксиновых антител классов А, М и G [15].

Особый интерес представляют результаты определения уровня ВР1 у пациентов с СД1, представленные в нашем исследовании. По данным литературы, ВР1 способен влиять на неоангиогенез, замедляя развитие новых сосудов микроциркуляторного русла и подавлять сигнальный путь ЛПС-sCD14-TLR4, запускающий провоспалительный каскад [16]. Выявленное нами снижение ВР1 у пациентов с СД1 может способствовать развитию микроангиопатий и низкоинтенсивного воспаления, что существенно дополняет существующие механизмы взаимодействия ЛПС-связывающих систем при СД1. Так как ВР1 является своего рода антагонистом ЛСБ, конкурируя с ним за связывание ЛПС и нивелируя провоспалительный ответ на эндотоксин, его снижение ведет к смещению баланса в сторону воспаления [17].

Некоторые противоречия между полученными ранее в работах данных и результатах нашего исследования можно объяснить возможным наличием полиморфного ответа на ЛПС среди пациентов с СД1, и наличием иммунологических ЛПС-ассоциированных эндотипов

заболевания. Однако практически все работы сходны в одном: уровень ЛПС в крови пациентов с СД1 значительно превышает данный показатель у здоровых людей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о нарушении регуляции и наличии дисбаланса ЛПС-связывающих систем у пациентов с СД1. Также выявлен значительно более высокий уровень СРБ у пациентов с СД1, что подтверждает наличие низкоинтенсивного воспаления у данных пациентов. Учитывая некоторую противоречивость в представленных ранее зарубежных данных, перспективным является более детальное и углубленное изучение ЛПС-связывающих систем у пациентов с СД1, включающее изучение полиморфизмов генов рецепторов и молекул, участвующих в метаболизме эндотоксина, а также факторов, способствующих увеличению или снижению транслокации ЛПС в системный кровоток через кишечный барьер.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20052, <https://rscf.ru/project/24-25-20052/>.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023; 26(2): 104-123. doi: 10.14341/DM13035
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Introduction and Methodology: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023; 46(1): S1-S4. doi: 10.2337/dc23-Sint
3. Huang Q, Yang D, Deng H, Liang H, Zheng X, Yan J, et al. Association between Metabolic Syndrome and Microvascular Complications in Chinese adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2022; 46(1): 93-103. doi: 10.4093/dmj.2020.0240
4. Del Chierico F, Rapini N, Deodati A, Matteoli MC, Cianfarani S, Putignani L. Pathophysiology of Type 1 diabetes and gut microbiota role. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(23): 14650. doi: 10.3390/ijms232314650
5. Monsted MO, Falck ND, Pedersen K, Buschard K, Holm LJ, Haupt-Jorgensen M. Intestinal permeability in type 1 diabetes: an updated comprehensive overview. *J Autoimmun*. 2021; 122: 102674. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102674
6. Gomes JMG, Costa JA, Alfenas RCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism*. 2017; 68: 133-144. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.009
7. Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Половинкина В.В. Метаболическая эндотоксемия: возможные причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(3): 320-326. [Beloglazov VA, Yatskov IA, Kumelsky ED, Polovinkina VV. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences. *Obesity and metabolism*. 2021; 18(3): 320-326. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12750
8. He Y, Ou Z, Chen X, Zu X, Liu L, Li Y, et al. LPS/TLR4 Signaling Enhances TGF- β Response through downregulating BAMBI during Prostatic Hyperplasia. *Sci Rep*. 2016; 31(6): 27051. doi: 10.1038/srep27051
9. Okorokov PL, Anikhovskaia IA, Volkov IE, Yakovlev MI. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus. *Hum Physiol*. 2011; 37(2): 247-249. doi: 10.1134/S0362119711020137
10. Tang J, Xu L, Zeng Y, Gong F. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2021; 91: 107272. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107272
11. Aravindhan V, Mohan V, Arunkumar N, Sandhya S, Babu S. Chronic Endotoxemia in subjects with Type-1 Diabetes is seen much before the onset of Microvascular Complications. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0137618. doi: 10.1371/journal.pone.0137618
12. Fedulovs A, Pahirko L, Jekabsons K, Kunrade L, Valeinis J, Riekstina U, et al. Association of Endotoxemia with Low-Grade Inflammation, Metabolic Syndrome and Distinct Response to Lipopolysaccharide in Type 1 Diabetes. *Biomedicines*. 2023; 11(12): 3269. doi: 10.3390/biomedicines11123269
13. Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K, Pussinen PJ, Syrjänen J, Forsblom C, et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011; 34(8): 1809-1815. doi: 10.2337/dc10-2197
14. Devaraj S, Dasu MR, Park SH, Jialal I. Increased levels of ligands of Toll-like receptors 2 and 4 in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52(8): 1665-1668. doi: 10.1007/s00125-009-1394-8
15. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В. Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксического иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа. *Пат. Физ. Эксп. Тер*. 2016; 60(3): 61–67. [Gordienko AI, Beloglazov VA, Kubyshkin AV. Imbalance of humoral antiendotoxin immunity and low-intensity inflammation in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Pat. Phys. Exp. Ter*. 2016; 60(3): 61-67. (In Russ.)].
16. Sun Q, Li T, Li Y, Wei L, Zhang M, Deng S. Bactericidal / Permeability-increasing protein improves cognitive impairment in diabetic mice via blockade of the LPS-LBP-TLR4 signaling pathway. *Front Physiol*. 2021; 11: 718. doi: 10.3389/fphys.2020.00718
17. Weiss J. Bactericidal / permeability-increasing protein (BPI) and lipopolysaccharide-binding protein (LBP): structure, function and regulation in host defence against Gram-negative bacteria. *Biochem Soc Trans*. 2003; 31(4): 785-790. doi: 10.1042/bst0310785

Сведения об авторах

Яцков Игорь Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: egermd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Белоглазов Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: biloglazov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Агеева Елизавета Сергеевна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой биологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: ageevaeliz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Репинская Ирина Николаевна – ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: repinskaya.irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6200-1699>

Усеинова Реан Хайриевна – ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: rean98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>

Саенко Юлия Сергеевна – студент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: julia.saenko@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5304-6112>

Information about authors

Igor A. Yatskov – Cand. Sc. (Med.), Associate professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: egermd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Vladimir A. Beloglazov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: biloglazov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Elizaveta S. Ageyeva – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Biology of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: ageevaeliz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Irina N. Repinskaya – Assistant of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: repinskaya.irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6200-1699>

Rean Kh. Useinova – Assistant of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: rean98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>

Yulia S. Saenko – Student of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: julia.saenko@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5304-6112>

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Долгих В.Т.¹,
Иванов К.П.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2., Россия)

² Институт медико-биологических проблем РАН (123007, г. Москва, ул. Хорошевское шоссе, д. 76А, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Долгих Владимир Терентьевич,
e-mail: prof_doljih@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Ишемические инсульты являются одной из ведущих причин первичной инвалидизации с полной и частичной утратой трудоспособности. Реабилитационные мероприятия, начатые в самые ранние сроки от возникновения инсульта, способствуют более быстрому и полному восстановлению нарушенных функций центральной нервной системы.

Цель исследования. Установить патогенетические факторы функционально-метаболических нарушений сердечно-сосудистой системы при ишемическом инсульте и оценить эффективность реабилитационных мероприятий.

Методы. Холтеровское мониторирование ЭКГ и артериального давления (АД) при поступлении и на 10-е сутки пребывания в отделении реабилитации. Пациенты ежедневно получали сухие углекислые ванны, низкоинтенсивную магнитотерапию на шейно-воротниковую область, лечебный массаж шейно-воротниковой области, этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) по 50 мг. Использовали методы описательной и математической статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0.

Результаты. На 10-е сутки реабилитационного лечения у пациентов отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), уменьшение наджелудочковой эктопической активности и количества пауз > 2500 мс, снижение систолического и диастолического АД, увеличение индекса функциональных изменений у 65 % пациентов, вегетативного индекса Кердо у 59 %, коэффициента выносливости у 85 %, пульсового артериального давления у 80 %, адаптационного потенциала у 80 % пациентов.

Заключение. Результаты исследования указывают на отчетливую тенденцию к нормализации функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов при проведении реабилитационного лечения в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта и могут свидетельствовать об адекватной компенсаторной реакции этой системы и мобилизации адаптационных возможностей организма. Полученные результаты могут послужить основой для формирования рекомендаций по проведению дальнейших реабилитационных мероприятий в позднем восстановительном периоде после ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, холтеровское мониторирование ЭКГ и АД, кардиоваскулярная реабилитация

Статья поступила: 04.02.2025
Статья принята: 17.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Долгих В.Т., Иванов К.П. Изучение роли функционально-метаболических нарушений сердечно-сосудистой системы при реабилитации больных с ишемическим инсультом. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 99-105. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.10

STUDING OF THE ROLE OF FUNCTIONAL-METABOLIC DISORDERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Dolgikh V.T.¹,
Ivanov K.P.^{1,2}

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Petrovka St., 25, building 2, Moscow 107031, Russian Federation)

² Institute of Medical and Biological Problems of the Russian Academy of Sciences (Khoroshevskoe Shosse St., 78A, Moscow 123007, Russian Federation)

Corresponding author:
Vladimir T. Dolgikh,
e-mail: prof_dolgih@mail.ru

RESUME

Background. Ischemic strokes are one of the leading causes of primary disablement with complete and partial disability. Rehabilitation measures initiated at the earliest possible time from the onset of stroke contribute to a faster and more complete recovery of impaired functions of the central nervous system.

The aim. To establish the pathogenetic factors of functional and metabolic disorders of the cardiovascular system in ischemic stroke and to evaluate the effectiveness of rehabilitation measures.

Methods. Holter monitoring of ECG and blood pressure upon admission and on the 10th day of stay in the rehabilitation department. Patients daily received dry carbon dioxide baths, low-intensity magnetic therapy on the cervical-collar region, therapeutic massage of the cervical-collar region, ethylmethylhydroxypyridine succinate 50 mg. Descriptive and mathematical statistics methods were used with the Statistica 10.0 software package.

Results. On the 10th day of rehabilitation treatment, patients showed an increase in heart rate, a decrease in supraventricular ectopic activity and the number of pauses > 2500 ms, a decrease in systolic and diastolic blood pressure, an increase in the index of functional changes in 65 % of patients, the Kerdo autonomic index in 59 %, the endurance coefficient in 85 %, pulse arterial pressure in 80 %, and the adaptation potential in 80 % of patients.

Conclusion. The results of the study indicate a clear tendency towards normalization of the functional state of the cardiovascular system in patients during rehabilitation treatment in the early recovery period after ischemic stroke and may indicate an adequate compensatory response of this system and mobilization of the body's adaptive capabilities. The results obtained can serve as a basis for developing recommendations for further rehabilitation measures in the late recovery period after ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke, holter electrocardiography, blood pressure monitoring, cardiovascular rehabilitation

Received: 04.02.2025
Accepted: 17.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Dolgikh V.T., Ivanov K.P. Studing of the role of functional-metabolic disorders of the cardiovascular system in rehabilitation of patients with ischemic stroke. *Acta bio-medica scientifica*. 2025; 10(3): 99-105. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.10

ВВЕДЕНИЕ

Ишемические цереброваскулярные заболевания являются одной из основных причин инвалидизации и летальности населения [1]. Доля ишемического инсульта (ИИ) в структуре острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) составляет 70–85 % [2]. Инвалидность с утратой трудоспособности наблюдается у 20 % пациентов, частичная утрата трудоспособности у 56 % заболевших, и только 8 % лиц, перенёвших острое нарушение мозгового кровообращения, способны вернуться к трудовой деятельности [1, 3]. Реабилитационные мероприятия с ранних сроков от начала инсульта способствуют более быстрому частичному восстановлению нарушенных функций центральной нервной системы, улучшению клинического и социального прогноза у пациентов, повышению качества их жизни и уменьшению осложнений и летальности.

Сердечно-сосудистая система является индикатором адаптационных реакций организма человека. В настоящий момент функциональное состояние и адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы при проведении постинсультной реабилитации недостаточно исследованы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить патогенетические факторы функционально-метаболических нарушений сердечно-сосудистой системы при ишемическом инсульте и оценить эффективность реабилитационных мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИ реабилитологии им. проф. Пряникова И.В. ФНКЦ РР обследовали 66 пациентов в возрасте от 41 года до 83 лет (средний возраст – 63,6 лет) в раннем восстановительном периоде после ИИ (II этап реабилитации). В исследование включено 34 женщины и 32 мужчины, распределённые на 3 возрастные группы: 41–59 лет, 60–68 лет и 69–83 года. Все пациенты поступали на реабилитационное лечение II этапа с результатами МРТ-обследования головного мозга. В 56,1 % ($n = 37$) случаев выявляли полушарные повреждения головного мозга, из них в бассейне левой средней мозговой артерии – 54,1 % ($n = 20$), в бассейне правой средней мозговой артерии – 40,5 % ($n = 15$), в бассейне левой передней мозговой артерии – 2,7 % ($n = 1$), в бассейне правой задней мозговой артерии – 2,7 % ($n = 1$).

Осуществляли холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД) при поступлении и на 10-е сутки пребывания в отделении медицинской реабилитации. Программа реабилитационного лечения включала 10 ежедневных физиотерапевтических процедур: сухие углекислые ванны («Реабокс», Россия) со скоростью подачи CO_2 20 л/мин, температурой газовой смеси

30 °С продолжительностью 15 минут; низкоинтенсивную магнитотерапию («Полюс-2М», ТИАРА-МЕДИКАЛ, Россия) на шейно-воротниковую область с частотой 50 Гц, режим непрерывный, магнитная индукция до 25 мТл, продолжительностью 15 минут; 10 ежедневных занятий лечебной физкультурой в индивидуальном режиме продолжительностью 45 минут с дополнительным использованием механотерапевтического оборудования (30 минут на велотренажере «Bremshey», Германия) и 30 минут силовых тренировок на тренажере «Body-Solid EXM-2000/S» (США). Кроме того, осуществляли ежедневное выставление у шведской стенки продолжительностью 20 минут; 10 ежедневных процедур лечебного массажа шейно-воротниковой области продолжительностью 30 минут, а также внутривенное капельное введение ЭМГПС 50 мг/1000 мл/сутки в течение 10 дней.

При анализе ЭКГ оценивали следующие параметры: среднюю, максимальную и минимальную ЧСС; количество нормальных и аберрантных комплексов QRS; динамику ST-сегмента; желудочковую эктопическую активность с подсчетом общего количества желудочковых экстрасистол (ЖЭС), одиночных и парных ЖЭС, эпизодов бигимении; наджелудочковую эктопическую активность с подсчетом количества одиночных и парных наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) и пробежек наджелудочковой тахикардии (НЖТ); частоту и длительность пауз ($\text{RR} > 2500$ мс или увеличение RR на 40 %).

При анализе данных суточного мониторирования АД определяли систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление: среднее, максимальное, минимальное САД и ДАД, как в целом за сутки, так и отдельно за дневной и ночной интервалы времени, также оценивали показатели среднесуточного АД (среднее САД и среднее ДАД). С учетом полученных данных ЧСС и АД для количественной оценки функционального состояния ССС рассчитывали следующие индексы:

1. Индекс функциональных изменений (ИФИ), являющийся интегральным показателем, отражающим структуру функциональных взаимосвязей, характеризующих уровень функционирования ССС [4, 5].

2. По величине «двойного произведения» (ДП), рассчитываемого по индексу Робинсона [6], определяли потребность миокарда в кислороде и энергетический потенциал организма.

3. Вегетативный индекс Кердо (ВИК) рассчитывали по формуле [7] $\text{ВИК} = (1 - \text{ДАД}/\text{ЧСС}) \times 100$, где ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений. Значения ВИК более 11 баллов свидетельствует о преобладании симпатических влияний ВНС, менее 11 баллов – о преобладании парасимпатических влияний, от –11 до +11 – о вегетативном равновесии.

4. По формуле Кваса [7] рассчитывали коэффициент выносливости (КВ): $\text{КВ} = \text{ЧСС} \times 10/\text{ПД}$, где КВ – коэффициент выносливости; ЧСС – частота сердечных сокращений, ПД – пульсовое давление. Полученные результаты трактовали следующим образом: нормальное значение КВ от 1200 до 1600 баллов, увеличение

показателя характерно для усиления функции сердечно-сосудистой системы, уменьшение – об ослаблении ее функции.

5. Адаптационный потенциал (АП) определяли по уравнению Л.А. Коневских [8]: АП считался удовлетворительным при значении менее 7,2. При АП от 7,21 до 8,24 балла – напряжение механизмов адаптации, при АП от 8,25 до 9,85 балла – неудовлетворительная адаптация; АП более 9,86 балла – срыв механизмов адаптации.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФНКЦ РР (протокол № 12/24 от 20.12.2024). От каждого пациента получено письменное информированное добровольное согласие на участие в данном исследовании.

Статистическую обработку проводили методами описательной и математической статистики с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения (Mean) и стандартного отклонения (SD). При сравнении двух связанных признаков использовали непараметрический *t*-критерий Уилкоксона (The Wilcoxon Rank-Sum Test). При проверке гипотез статистически значимыми считали результаты при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе индивидуальных параметров ЭКГ в целом по группе отмечали увеличение средней ЧСС в 48 % наблюдений, максимальной ЧСС в 56 % наблюдений, минимальной ЧСС в 55 % наблюдений. Выявляли снижение показателей в процентах от общего числа НЖЭС/сутки в 35 % случаев, увеличение – в 33 % случаев, без изменений между данными 1-го и 10-го дня – в 32 % случаев. Пробежки НЖТ оказались сниженными в 13 %, увеличенными в 30 %, без изменений остались в 57 %. Паузы RR > 2500 мс оказались уменьшенными в 42 %, увеличенными в 45 %, без изменений остались у 13 %.

При анализе индивидуальных данных пациентов, по данным среднего САД и ДАД за сутки, можно отметить, что на 1-е сутки пребывания оптимальное АД отмечали у 54 % пациентов, нормальное зарегистрировано у 27 %, высокое нормальное – у 6 %, АГ 1-й степени у 8 %, АГ 2-й степени – у 1 % пациентов, изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) у 5 %. На 10-е сутки лечения отмечали следующую динамику показателей среднесуточного АД: оптимальное АД отмечалось у 62 % пациентов, нормальное АД зарегистрировано у 17 % пациентов, высокое нормальное – у 11 %, АГ 1-ой степени – у 2 %, АГ 2-ой степени – у 1 % пациентов, изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) – у 6 %.

Таким образом, при анализе параметров гемодинамики на 10-е сутки реабилитационного лечения получено статистически значимое уменьшение систолического АД в дневные и ночные часы и в целом за сутки, что является положительным фактором. Кроме того, выявлено статистически значимое увеличение среднесуточной и максимальной ЧСС в дневные часы, что обусловлено

компенсаторной реакцией сердца, усилением сократительной функции миокарда в ответ на проводимое реабилитационное лечение. Относительно данных ЧСС, следует заметить, что показатели, полученные при обработке данных холтеровского мониторирования ЭКГ и суточного мониторирования АД, различаются.

Определение адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы

Для оценки её адаптационного потенциала использовали следующие индексы.

В таблице содержится информация о влиянии реабилитационного лечения на динамику индексов, отражающих функционирование сердечно-сосудистой системы у пациентов с ишемическим инсультом об изменении индексов.

В целом, по данным количественной и качественной оценки индексов функционирования ССС и адаптационного потенциала у 66 пациентов к 10-му дню реабилитации положительную динамику изменений можно констатировать: по показателю ИФИ – у 65 %, ВИК – у 59 %, КВ – у 85 %, ДП – у 80 %, АП – у 80 % пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, независимо от причины, вызвавшей ишемическое повреждение, в головном мозге при развитии инсульта возникает каскад метаболических изменений, приводящих к повреждению нервной ткани по механизму некроза и апоптоза вследствие снижения мозгового кровотока, глутаматной эксайтотоксичности, внутриклеточным накоплениям ионов кальция, активации внутриклеточных ферментов, повышению синтеза NO и развитию оксидантного стресса, экспрессии генов раннего реагирования [9, 10].

Степень ишемического повреждения находится в зависимости от глубины и длительности снижения церебрального кровотока [11]. Полноценные церебрально-перфузионные отношения в головном мозге определяются гемодинамической стабильностью и зависят от сохранной нормодинамической реакции системной гемодинамики [12, 13]. Определение активности компенсаторных механизмов ССС, их напряжения или истощения позволяют прогнозировать течение и исход инсульта, адекватность и эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий, способствуют корректировке плана лечения для достижения оптимальных результатов реабилитации и снижения инвалидизации у пациентов [11].

В доступных поисковых базах (РИНЦ, PubMed) по ключевым словам «ишемический инсульт», «ранний восстановительный период», «сердечно-сосудистая система», «холтеровское мониторирование электрокардиограммы», «суточное мониторирование», «артериальное давление», «индексы гемодинамики», «индексы кровообращения», «постинсультная реабилитация», «ischemic stroke», «early recovery», «cardiovascular system», «post stroke rehabilitation», «hemodynamics» найдено более 1000 источников.

ТАБЛИЦА

ИЗМЕНЕНИЕ ПО ГРУППАМ ИНДЕКСОВ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ХОДЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ (MEAN, (SD))

Параметры	Ж (n = 7)			М (n = 13)			Ж (n = 15)			М (n = 10)		
	1-е сутки	10-е сутки	p	1-е сутки	10-е сутки	p	1-е сутки	10-е сутки	p	1-е сутки	10-е сутки	p
ИФИ, балл	2,85 (0,44)	2,73 (0,37)	0,176	2,71 (0,26)	2,75 (0,25)	0,152	2,90 (0,34)	2,84 (0,31)	0,152	2,92 (0,31)	2,95 (0,32)	0,214
ДП, ед	81 (14,2)	79 (10,9)	0,398	77 (8,2)	80 (10,1)	0,046*	82 (15,2)	80 (16,0)	0,286	83 (11,1)	83 (13,2)	0,260
ВИК, балл	-32,5 (31,22)	-22,0 (21,52)	0,075	-18,1 (19,60)	-14,9 (23,40)	0,272	-12,8 (11,78)	-9,9 (12,02)	0,074	-16,4 (19,32)	-21,5 (25,01)	0,374
КВ, балл	1716 (302)	1782 (231)	0,310	1711 (437)	1863 (514)	0,046**	1711 (425)	1684 (333)	0,722	1717 (185)	1858 (365)	0,110
АП, балл	6,9 (0,91)	7,0 (0,73)	0,406	6,9 (0,46)	7,2 (0,79)	0,040**	7,1 (0,73)	7,2 (0,70)	0,962	7,2 (1,00)	7,2 (0,53)	0,861

Параметры	Ж (n = 12)			М (n = 9)			Ж (n = 15)			М (n = 10)		
	1-е сутки	10-е сутки	p	1-е сутки	10-е сутки	p	1-е сутки	10-е сутки	p	1-е сутки	10-е сутки	p
ИФИ, балл	2,87 (0,41)	2,86 (0,36)	0,638	2,84 (0,32)	2,82 (0,26)	0,735	2,85 (0,34)	2,83 (0,31)	0,369	2,85 (0,34)	2,83 (0,31)	0,369
ДП, ед	71 (19,7)	71 (15,4)	0,388	73 (11,8)	73 (11,1)	1,000	78, (14,3)	78 (13,5)	0,952	78, (14,3)	78 (13,5)	0,952
ВИК, балл	-18,2 (14,37)	-15,4 (16,62)	0,583	-18,2 (11,86)	-14,6 (10,22)	0,091	-18,2 (18,00)	-15,6 (18,40)	0,025*	-18,2 (18,00)	-15,6 (18,40)	0,025*
КВ, балл	1490 (356)	1518 (383)	0,937	1662 (497)	1881 (754)	0,043**	1666 (403)	1753 (456)	0,023**	1666 (403)	1753 (456)	0,023**
АП, балл	6,5 (0,77)	6,6 (0,69)	0,501	6,7 (0,64)	6,9 (0,72)	0,050**	6,9 (0,69)	7,0 (0,71)	0,030**	6,9 (0,69)	7,0 (0,71)	0,030**

Примечания: ИФИ – индекс функциональных изменений, ДП – двойное произведение, ВИК – вегетативный индекс Кердо, КВ – коэффициент выносливости, АП – адаптационный потенциал; *Wilcoxon (p ≤ 0,05); ** t-test (p ≤ 0,05).

Однако в представленных источниках отсутствует информация, посвященная исследованию функционального состояния ССС, индексов функционирования ССС, адаптационных возможностях и реабилитационном потенциале пациентов при проведении реабилитационных мероприятий в раннем восстановительном периоде после перенесенного ишемического инсульта.

В данной работе для определения функционального состояния ССС у пациентов различных возрастов с ишемическим инсультом после проведенных реабилитационных мероприятий были оценены интегральные индексы, имеющие высокую информативность.

Использованные методы исследования ССС являются целесообразными, так как по их результатам уже на 10-е сутки постинсультной реабилитации проводимые мероприятия показали значимый терапевтический эффект, подтвержденный регистрацией параметров ССС современными инструментальными методами и о мобилизации адаптационных ресурсов организма пациентов.

Наблюдаемое постепенное снижение систолического и диастолического АД, наджелудочковой эктопической активности и уменьшение пауз в работе миокарда свидетельствует о нормализации параметров центральной гемодинамики и сократимости сердца. Увеличение ЧСС на протяжении суток следует рассматривать как компенсаторную реакцию ССС в ответ на проводимые реабилитационные мероприятия. Увеличение интенсивности функционирования ССС обеспечивает повышение сердечного выброса, увеличение оксигенации крови и улучшение церебральной перфузии, что имеет важное значение для восстановления функций ССС и ЦНС у пациентов. Улучшение параметров ИФИ, ВИК, ДП, КВ, АП свидетельствует о повышении адаптационного потенциала у пациентов и адекватности нагрузки на организм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплекс методов исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов в восстановительном периоде после ишемического инсульта позволяет оценивать адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы и эффективность использованной в течение 10 дней разработанной системы реабилитационных мероприятий: наибольшая эффективность наблюдается в группе женщин 60–67 лет; наименьшая – в группах мужчин 41–59 и 60–67 лет, что указывает на необходимость корректировки плана реабилитации. Кроме того, использование индексов функциональных изменений для оценки сердечно-сосудистой системы у пациентов в восстановительном периоде после ишемического инсульта патогенетически обосновано и позволяет объективно оценивать адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы. На основе полученных результатов могут быть сформированы рекомендации для пациентов по проведению

дальнейших мероприятий в позднем восстановительном периоде (III этап реабилитации).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашиан М.М. Инсульт, пошаговая инструкция. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 272. [Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashian MM. Stroke, step by step instructions. A Guide for Physicians. M.: GEOTAR-Media. 2019; 272. (In Russ.).]
2. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки. 2024. [Clinical recommendations. Management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. 2024. (In Russ.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1 [date of access: January 20, 2025].]
3. Wafa HA. Long-term trends in death and dependence after ischaemic strokes: a retrospective cohort study using the South London Stroke Register (SLSR). *PLoS Med.* 2020; 17(3): e1003048. doi: 10.1371/journal.pmed.1003048
4. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Донозологическая диагностика в оценке состояния здоровья. Валеология, диагностика, средства и практика обеспечения здоровья. – СПб., Наука. 1993; 33–47. [Baevsky RM, Berseneva AP. Pre-clinical diagnostics in health assessment. *Valeology, diagnostics, means and practice of health provision.* – St. Petersburg, Nauka. 1993; 33–47. (In Russ.).]
5. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. – М., Медицина. 1997; 234. [Baevsky RM, Berseneva AP. Assessment of the adaptive capabilities of the organism and the risk of developing diseases. – M., Medicine. 1997; 234. (In Russ.).]
6. Юсупова Н.З., Лядова И.В., Хайруллина Л.Р., Фролова О.А. Оценка функционального состояния организма работников общественного питания. *Вестник новых медицинских технологий.* 2023; 2: 98–104. [Yusupova NZ, Lyadova IV, Khairullina LR, Frolova OA. Assessment of the functional state of the organism of public catering workers. *Journal of new medical technologies.* 2023; 2: 98–104. (In Russ.). doi: 10.24412/2075-4094-2023-2-2-4
7. Мокашева Е.Н., Мокашева Е.Н., Гребенникова И.В., Земскова В.А., Болотских В.И. Быстрая оценка показателей сердечно-сосудистой системы с помощью кардиореспираторных индексов. *Успехи современной биологии.* 2023; 143(2): 144–150. [Mokasheva EN, Mokasheva EN, Grebennikova IV, Zemskova VA, Bolotskikh VI. Rapid assessment of cardiovascular system parameters using cardiorespiratory indices. *Uspekhi sovremennoyi biologii.* 2023; 143(2): 144–150. (In Russ.). doi: 10.31857/S0042132423020072
8. Коневских Л.А., Оранский И.Е., Лихачева Е.И. Способ оценки адаптационного потенциала. Патент РФ № 2314019. 2009. [Konevskikh LA, Oransky IE,

Likhacheva EI. Method for assessing adaptive potential. Patent RF No. 2314019. 2009. (In Russ.).

9. Shin KY, Chang KA. Potential biomarkers for post-stroke cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(2): 602. doi: 10.3390/ijms23020602

10. Lavu N, et al. Oxidative stress-induced downregulation of glycogen synthase kinase 3 beta in fetal membranes promotes cellular senescence. *Biol Reprod.* 2019; 101(5): 1018-1030. doi: 10.1093/biolre/iox119

11. Kleindorfer DO, Towfighi A. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association. *American Stroke Association.* 2021; 52(7): e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375

12. Steliga A, et al. Neurovascular unit as a source of ischemic stroke biomarkers-limitations of experimental studies and perspectives for clinical application. *Translational Stroke Research.* 2020; 11(4): 553-579. doi: 10.1007/s12975-019-00744-5

13. Тынтерова А.М., Моисеева Е.М., Голубев А.М., Шушарина Н.Н. Роль эндотелинергических и нитроксидергических реакций в прогнозировании пациентов с различной степенью тяжести ишемического инсульта. *Общая реаниматология.* 2023; 19(5): 13-20. [Tynterova AM, Moiseeva EM, Golubev AM, Shusharina NN. The role of endotelinergic and nitroxidergic reactions in predicting the functional outcome in patients with ischemic stroke of different severity. *General Reanimatology.* 2023; 19(5): 13-20. (In Russ.)]. doi: 10.15360/1813-9779-2023-5-2354

Сведения об авторах

Долгих Владимир Терентьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, заведующий кафедрой общей патологии Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки РФ; e-mail: prof_dolgih@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

Иванов Кирилл Петрович – аспирант кафедры общей патологии Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки РФ; научный сотрудник Института медико-биологических проблем РАН; e-mail: kpivanov95@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-9569-2246>

Information about the authors

Vladimir T. Dolgikh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher at the V.A. Negovsky Research Institute of General Intensive Care, Head of the Department of General Pathology at the Institute of Higher and Additional Professional Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Intensive Care and Rehabilitation of the Ministry of Education and Science organization e-mail: prof_dolgih@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

Kirill P. Ivanov – postgraduate student of the Department of General Pathology at the Institute of Higher and Additional Professional Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Intensive Care and Rehabilitation of the Ministry of Education and Science; research scientist at the Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences; e-mail: kpivanov95@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-9569-2246>

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

**Крюкова В.В.,
Цепелев В.Л.,
Терешков П.П.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, г. Чита, ул. Горького 39 а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Цепелев Виктор Львович,
e-mail: viktorcepelev@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Исследование субпопуляционного состава цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии на их поверхности ко-ингибирующих белков в регионарных лимфатических узлах необходимо для разработки новых методов таргетной терапии колоректального рака (КРР).

Цель. Оценка субпопуляционного состава цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии на их поверхности ко-ингибирующих молекул в регионарных лимфатических узлах у больных раком толстой кишки.

Методы. Методом проточной цитометрии определено относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах, субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов, а также экспрессия CD8-позитивными клетками иммунных контрольных точек (CTLA-4, PD-1, TIM-3) у 105 больных колоректальным раком III стадии. Контрольную группу составили 75 пациентов, которым выполнена операция на толстой кишке по поводу неопухолевых заболеваний.

Результаты исследования. У пациентов с КРР в регионарных лимфатических узлах в 1,6 раза уменьшается количество наивных CD8⁺ лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CCR7⁺), в 2,6 раза увеличивается относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁻CCR7⁻), а также в 2,6 раза возрастает относительное содержание CD8-позитивных клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD57. У больных с КРР на поверхности CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов регионарных лимфатических узлов в 4,5 раза увеличивается экспрессия ко-ингибирующей молекулы CTLA-4, в 2,2 раза – PD-1 и в 1,7 раза – белка TIM-3.

Заключение. У больных КРР в регионарных лимфатических узлах изменяется субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов, что выражается в уменьшении доли наивных клеток и увеличении относительного содержания клеток эффекторной памяти. При КРР увеличивается экспрессия ко-ингибирующих молекул (CTLA-4, PD-1 и TIM-3) на цитотоксических Т-лимфоцитах в регионарных лимфатических узлах.

Ключевые слова: колоректальный рак, лимфатический узел, клеточный иммунитет, цитотоксические Т-лимфоциты, ко-ингибирующие молекулы

Статья поступила: 20.12.2024
Статья принята: 04.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Цитотоксические Т-лимфоциты в регионарных лимфатических узлах при раке толстой кишки. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 106-113. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.11

CYTOTOXIC T LYMPHOCYTES IN REGIONAL LYMPH NODES IN COLON CANCER

Kryukova V.V.,
Tsepelev V.L.,
Tereshkov P.P.

Chita State Medical Academy
(Gorky St. 39a, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Viktor L. Tsepelev,
e-mail: viktorcepelev@mail.ru

RESUME

Background. The study of the subpopulation composition of cytotoxic T lymphocytes and the expression of co-inhibitory proteins on their surface in regional lymph nodes is necessary for the development of new methods of targeted therapy for colorectal cancer (CRC).

The aim. To assess the subpopulation composition of cytotoxic T lymphocytes and the expression of co-inhibitory molecules on their surface in regional lymph nodes in patients with colon cancer.

Methods. The relative content of cytotoxic T lymphocytes in regional lymph nodes, the subpopulation composition of cytotoxic T lymphocytes, and the expression of immune checkpoints (CTLA-4, PD-1, TIM-3) by CD8-positive cells in 105 patients with stage III colorectal cancer were determined using flow cytometry. The control group consisted of 75 patients who underwent colon surgery for non-neoplastic diseases.

Results. In patients with CRC, the number of naive CD8⁺ lymphocytes (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CCR7⁺) in regional lymph nodes decreases by 1.6 times, the relative content of cytotoxic T lymphocytes of effector memory (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁻CCR7⁻) increases by 2.6 times, and the relative content of CD8-positive cells expressing CD57 on their surface increases by 2.6 times. In patients with CRC, on the surface of CD3⁺CD8⁺ lymphocytes of regional lymph nodes, the expression of the co-inhibitory molecule CTLA-4 increases by 4.5 times, PD-1 by 2.2 times, and TIM-3 protein by 1.7 times.

Conclusion. In patients with colorectal cancer, the subpopulation composition of cytotoxic T lymphocytes in regional lymph nodes changes, which is expressed in a decrease in the proportion of naive cells and an increase in the relative content of effector memory cells. In CRC, the expression of co-inhibitory molecules (CTLA-4, PD-1 and TIM-3) on cytotoxic T lymphocytes in regional lymph nodes increases.

Keywords: colorectal cancer, lymph node, cellular immunity, cytotoxic T lymphocytes, co-inhibitory molecules

Received: 20.12.2024
Accepted: 04.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. Cytotoxic T lymphocytes in regional lymph nodes in colon cancer. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 106-113. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.11

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее часто встречающихся форм злокачественных новообразований [1]. В последние годы перспективным направлением лечения данной категории больных следует считать таргетную иммунотерапию, основанную на применении ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ). Таргетная терапия внесла существенный вклад в лечение некоторых видов рака, таких как меланома и немелкоклеточный рак легких [2]. Однако существенная доля пациентов, в том числе больные КРР, не дает ответа на подобное лечение. Это, вероятно, связано с низким уровнем инфильтрирующих иммунных клеток первичного очага злокачественного роста. Таким образом, очевидна необходимость поиска биомаркеров для персонализации лечения больных [3]. В качестве подобных критериев может выступать уровень инфильтрации опухоли и регионарных лимфатических узлов цитотоксическими Т-лимфоцитами, а также экспрессия последними ко-ингибирующих молекул, которые являются мишенью для таргетной терапии.

Цитотоксические Т-лимфоциты играют ведущую роль в механизмах онкорезистентности. Последние являются эффекторными клетками, которые распознают онкоантигены, презентованные дендритными клетками в ассоциации с молекулами МНС класса I. Цитотоксические Т-лимфоциты продуцируют цитотоксические молекулы, такие как гранзим и перфорин. В лимфоузле, дренирующем опухоль, цитотоксические Т-лимфоциты подвергаются дополнительному ко-стимулирующему воздействию со стороны CD4⁺ Т-клеток. После прайминга в лимфатическом узле цитотоксические Т-лимфоциты мигрируют в первичный очаг опухолевого роста. Данные клетки в опухолевом микроокружении при КРР продуцируют эффекторные цитокины (IL-12 и IFN- γ), экспрессируют хемокины: CXCL-9, CXCL-10 и CXCL-11 [4]. В настоящее время недостаточно изучены вопросы антигензависимой дифференцировки данных клеток при КРР. Цитотоксические Т-лимфоциты представляют собой гетерогенную популяцию, включающую наивные клетки, лимфоциты центральной и эффекторной памяти, терминально-дифференцированные CD45RA-позитивные Т-клетки (TEMRA). В процессе антигензависимой дифференцировки при злокачественных новообразованиях в крови увеличивается количество эффекторных клеток и клеток памяти [5]. Между тем, данных по субпопуляционному составу данных клеток в регионарных лимфатических узлах недостаточно.

Ранее нами было установлено, что в опухолевой ткани и крови увеличивается концентрация растворимой формы ингибирующих молекул (LAG-3, TIM-3, CTLA-4), а также их лигандов, что свидетельствует об участии последних в патогенезе КРР [6, 7]. Данные исследования требуют дальнейшего продолжения в плане изучения экспрессии ИКТ на иммунных клетках. В настоящее время недостаточно изучена экспрессия ко-ингибирующих белков на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах при КРР.

Данные исследования необходимы для разработки новых методов таргетной терапии колоректального рака.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка субпопуляционного состава цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии на их поверхности ко-ингибирующих молекул в регионарных лимфатических узлах у больных раком толстой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 105 больных колоректальным раком III стадии, из них у 93 (88,6 %) имел место рак ободочной кишки, у 12 (11,4 %) – прямой кишки. Во всех случаях опухоль была представлена аденокарциномой. Критерии включения: диагностированный и морфологически верифицированный колоректальный рак, первичный статус заболевания. Критерии исключения: больные, получавшие химио- или лучевую терапию; аутоиммунные, инфекционные заболевания; хронические воспалительные заболевания толстой кишки. Контрольную группу составили 75 больных, которым выполнена операция на толстой кишке по поводу неопухолевых заболеваний. В данную группу включены пациенты с травмой толстой кишки, врожденными аномалиями развития, дивертикулами толстого кишечника, а также больные с колостомами, сформированными по поводу ранения кишки. Возраст пациентов основной группы составил 64,0 [56,0; 69,5] года. В основной группе было 66 (62,9 %) женщин и 39 (37,1 %) мужчин. Возраст обследуемых контрольной группы составил 62,0 [50,0; 68,0] года. В контрольной группе было 47 (62,7 %) женщин и 28 (37,3 %) мужчин. Основная и контрольная группа больных сопоставима по полу ($\chi^2 = 0,001$, $p = 0,979$) и возрасту ($U = 3448,0$, $p = 0,155$).

Лимфатические узлы брыжейки толстой кишки у больных основной и контрольной групп забирали во время оперативного вмешательства, помещали в пробирку со стерильным физиологическим раствором и транспортировали в иммунологическую лабораторию в течение 30 минут с соблюдением температурного режима (+4–6 °C). Далее лимфатические узлы гомогенизировали с применением реагентов Tumor Dissociation Kit на гомогенизаторе gentleMACS Dissociator (Германия). Для получения суспензии клеток применяли капроновый фильтр 70 мкм (Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Все исследования проводили в течение 6 часов после забора материала.

Исследование субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов осуществляли методом проточной цитометрии. Для этого использовали антитела против CD45 (клон J33); CD3 (клон UCNT1); CD8 (клон RPA-T8); CD45RA (клон 2H4LDH11LDB9) и CCR7 (клон G043H7). Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических

исследований [8]. На цитотоксических Т-лимфоцитах оценивали уровень поверхностных белков: CD57 (клон NC1), CD152 (CTLA-4) (клон BNI3), CD279 (PD-1) (клон EH12.2H7) и CD366 (Tim-3) (клон A18087E). Гистограммы распределения основных популяций цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессии маркеров активации и иммунных контрольных точек в регионарных лимфатических узлах у больных раком толстой кишки представлены на рисунке 1.

Протоколы окрашивания выполняли в соответствии с рекомендациями производителя. Суспензию выделенных клеток в объеме 100 мкл окрашивали вышеуказанными антителами при комнатной температуре в течение 15 мин. в темноте. После окрашивания антителами эритроциты лизировали, промывали дважды стерильным забуференным физиологическим раствором с использованием реактивов Beckman Coulter, США. Далее все образцы подвергли анализу на проточном цитометре CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США). Обработку данных выполняли при помощи программ CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (США).

Полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей. Попарное сравнение показателей основной и контрольной групп проводили с помощью критерия Манна – Уитни, поскольку в исследуемых группах наблюдалось распределение признаков, отличное от нормального [9]. Статистическую обработку проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США).

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании,

проведение которого одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол № 98, от 11.11.2019 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с КРР в регионарных лимфатических узлах не изменяется относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению с группой контроля (табл. 1). Между тем, в лимфоидной ткани происходят структурные изменения субпопуляционного состава данных иммунных клеток в зависимости от степени дифференцировки. Так, в 1,6 раза уменьшается количество наивных CD8⁺ лимфоцитов (27,1 [19,8; 38,4] – в основной группе и 43,7 [29,1; 55,4] – в контрольной группе, ($p < 0,001$)). Одновременно с этим, в 2,6 раза увеличивается относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти (22,5 [16,2; 33,2] – в основной группе и 8,7 [6,4; 14,3] – в группе контроля, ($p < 0,001$)). Количество клеток центральной памяти (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁻CCR7⁺) и терминально-дифференцированных Т-клеток (CD8⁺TEMRA) (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CCR7⁻) в регионарных лимфатических узлах при раке толстой кишки достоверно не изменялось по отношению к контрольной группе (табл. 1). У больных КРР в регионарных лимфатических узлах в 2,6 раза увеличивается относительное содержание CD3⁺CD8⁺ клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD57 (47,0 [33,5; 62,4] – в основной группе и 17,9 [11,6; 27,2] – в контрольной группе, ($p < 0,001$)).

ТАБЛИЦА 1

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

TABLE 1

CYTOTOXIC T LYMPHOCYTES IN REGIONAL LYMPH NODES IN PATIENTS WITH COLON CANCER

Субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, %	Группа контроля, n = 75			Колоректальный рак, n = 105			Тестовая статистика	
	Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃	U Манна – Уитни	Значение p
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	22,5	33,6	41,5	24,9	33,2	39,7	3843,5	0,785
CD8 ⁺ Naive (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁺)	29,1	43,7	55,4	19,8	27,1	38,4	2180,5	< 0,001
CD8 ⁺ CM (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RA ⁻ CCR7 ⁺)	9,8	12,6	17,4	9,2	13,6	16,4	3643,0	0,393
CD8 ⁺ EM (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RA ⁻ CCR7 ⁻)	6,4	8,7	14,3	16,2	22,5	33,2	945,0	< 0,001
CD8 ⁺ TEMRA (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁻)	22,9	33,9	44,4	19,0	29,4	43,9	3602,5	0,331
CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD57 ⁺	11,6	17,9	27,2	31,5	47,0	62,4	674,0	< 0,001

Примечание: U – критерий Манна – Уитни, p – уровень значимости различий показателей больных раком толстой кишки и контрольной группы.

Установлено, что у больных раком толстой кишки среди изученных иммунных контрольных точек, наибольший вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии на уровне функционирования цитотоксических Т-лимфоцитов регионарных лимфатических узлов вносит цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (CTLA-4) (табл. 2). Так, при КРР 35,0 % [16,9; 52,8] CD8-позитивных Т-лимфоцитов регионарных лимфатических узлов экспрессировали на своей поверхности CTLA-4, что превышало данный показатель группы контроля (7,8 % [3,5; 12,7]) в 4,5 раза ($p < 0,001$). Одновременно с этим, в 2,2 раза увеличивалась экспрессия ко-ингибирующей молекулы PD-1 ($p < 0,001$) на цитотоксических Т-лимфоцитах регионарных лимфатических узлов, и в 1,7 раза – иммунной контрольной точки TIM-3 ($p < 0,001$) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши исследования показали, что у больных колоректальным раком не изменяется относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах по сравнению с группой контроля. При изучении субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов в лимфоидной ткани установлено, что при КРР происходит уменьшение доли наивных клеток (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CCR7⁺). Последние идентифицируют опухолевые антигены, презентируемые вместе с молекулами главного комплекса гистосовместимости, циркулируют в периферических лимфоидных органах и крови. Особенностью наивных Т-лимфоцитов является экспрессия на своей поверхности CD45RA, CD62L и CD197 (или CCR7), способствующих миграции этих клеток в лимфатические узлы. На поверхности наивных клеток зарегистрирована высокая экспрессия ко-стимулирующих белков, в частности CD28 [10]. Данный тип клеток синтезирует интерлейкин-2 и не обладает эффекторными свойствами.

Одновременно с уменьшением количества наивных клеток нами зарегистрировано увеличение относительного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти в регионарных лимфатических узлах. Генерация Т-клеток памяти имеет ключевое значение в формировании противоопухолевого иммунного ответа. Следует отметить, что по мере дифференцировки CD8-позитивные клетки изменяют не только фенотип, но и свои функциональные характеристики [11]. Т-клетки эффекторной памяти имеют фенотип CD45RA⁻CD45RO⁺CD62L⁻CCR7⁻. Данный тип лимфоцитов секретирует ряд цитокинов, определяющих онкорезистентность и противоопухолевый иммунитет (IFN γ и IL-4) [4, 12]. Важнейшим отличием клеток эффекторной памяти является высокий уровень экспрессии адгезионных молекул, а также рецепторов для провоспалительных хемокинов, способствующих миграции данных клеток в первичный очаг опухолевого роста [13]. По мере утраты CCR7 и CD62 увеличивается способность клеток синтезировать эффекторные цитокины, проявлять цитотоксические свойства по отношению к злокачественным клеткам, при этом снижается способность к пролиферации.

До настоящего времени недостаточно изучены цитотоксические Т-лимфоциты опухолевого микроокружения, экспрессирующие CD57. Нами получены интересные данные, свидетельствующие о повышении экспрессии CD57 на цитотоксических Т-лимфоцитах (CD3⁺CD8⁺). Роль CD3⁺CD8⁺CD57⁺ лимфоцитов в патогенезе колоректального рака требует дальнейшего изучения. Между тем, уже в настоящее время известно, что Т-клетки CD57⁺PD-1⁻CD8⁺ секретируют перфорин и гранзимы, являющиеся ключевым фактором киллинга злокачественных клеток [14].

Цитотоксические Т-лимфоциты экспрессируют различные ко-ингибиторные молекулы, которые препятствуют ко-стимулирующему сигналу, необходимому для активации клеток. Нами изучена экспрессия трех ко-ингибирующих белков на цитотоксических

ТАБЛИЦА 2

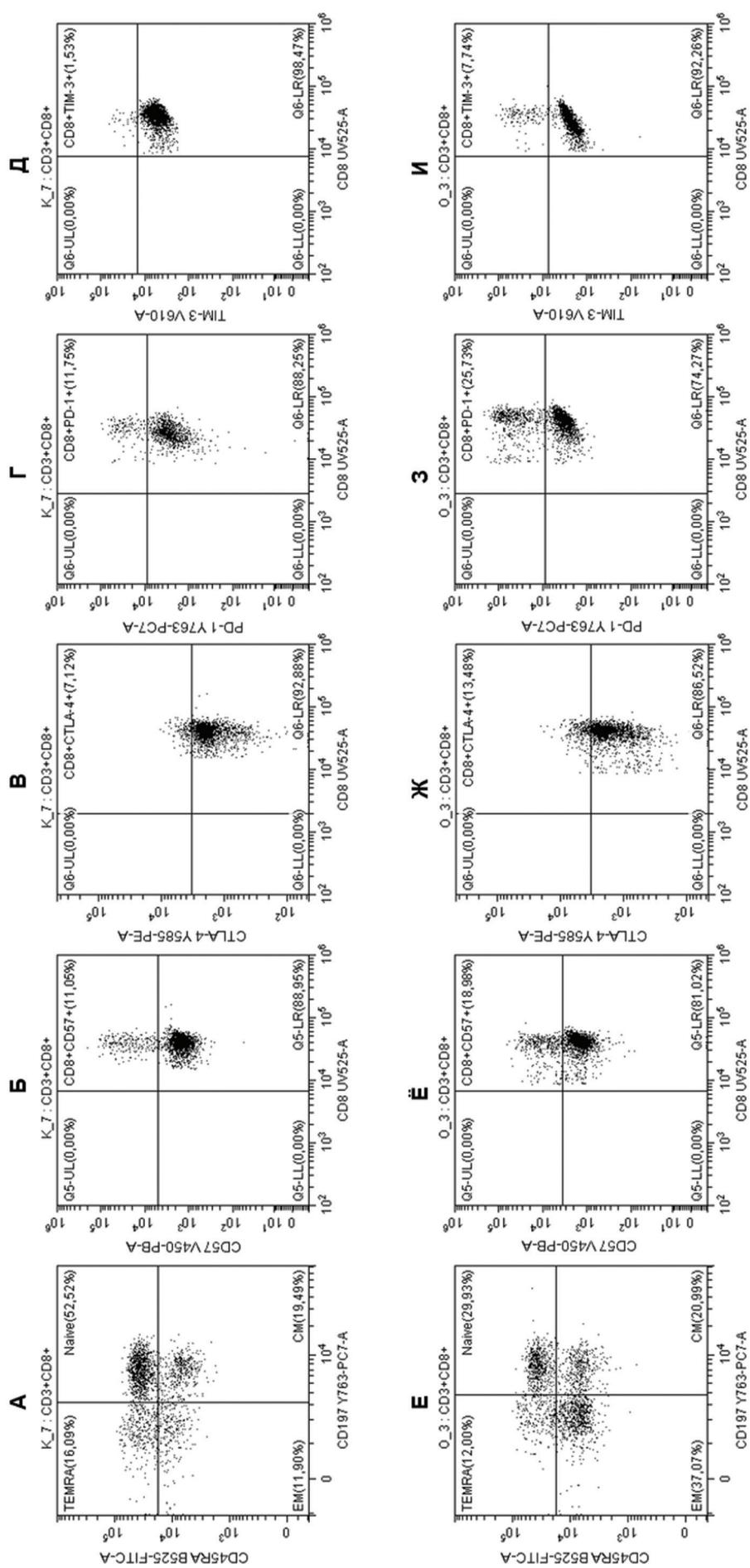
ЭКСПРЕССИЯ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ЦИТОТОКСИЧЕСКИМИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, %	Группа контроля, n = 75			Колоректальный рак, n = 105			Тестовая статистика	
	Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃	U Манна – Уитни	Значение p
CD8 ⁺ CTLA-4 ⁺	3,5	7,8	12,7	16,9	35,0	52,8	795,5	< 0,001
CD8 ⁺ PD-1 ⁺	12,9	19,2	37,5	26,2	41,8	51,2	1851,0	< 0,001
CD8 ⁺ TIM-3 ⁺	1,5	2,3	4,1	2,3	3,8	6,6	2626,5	< 0,001

Примечание: U – критерий Манна – Уитни, p – уровень значимости различий показателей больных раком толстой кишки и контрольной группы.

TABLE 2

EXPRESSION OF IMMUNE CHECKPOINTS BY CYTOTOXIC T LYMPHOCYTES IN REGIONAL LYMPH NODES OF COLORECTAL CANCER PATIENTS



Примечание: гистограммы А-Д – контрольная группа, Е-И – больные раком толстой кишки. Гистограммы – тактика «гейтирования», основная на оценке экспрессии CD45RA и CD197 в контрольной группе (А) и группе больных раком толстой кишки (Е). Оценка уровня экспрессии CD57, CTLA-4, PD-1, Tim-3 цитотоксическими Т-лимфоцитами в контрольной группе (гистограммы Б-Д) и группе больных раком толстой кишки (гистограммы Ж-И).

РИС. 1. Гистограммы распределения основных популяций цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессии маркеров активации и иммунных контрольных точек в регионарных лимфатических узлах у больных раком толстой кишки.

FIG. 1. Histograms of the distribution of the main populations of cytotoxic T lymphocytes, expression of activation markers and immune checkpoints in regional lymph nodes in patients with colon cancer.

Т-лимфоцитах регионарных лимфатических узлов. Установлено, что у больных КРР вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии на уровне функционирования CD8-позитивных клеток вносит цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (CTLA-4), также молекулы TIM-3 и PD-1. Повышение экспрессии молекул контрольных точек и их лигандов на CD8⁺ лимфоцитах регионарных лимфатических узлов приводит к подавлению пролиферации, продукции эффекторных цитокинов и, в конечном итоге, к дисфункции и истощению Т-клеток [15]. Полученные результаты имеют важное практическое значение при планировании иммунотерапии больных КРР, основанной на использовании моноклональных антител к указанным ко-ингибирующим белкам.

ВЫВОДЫ

У больных КРР в регионарных лимфатических узлах изменяется субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов, что выражается в уменьшении доли наивных клеток и увеличении относительного содержания клеток эффекторной памяти, а также возрастает относительное содержание CD8-позитивных клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD57. При КРР увеличивается экспрессия ко-ингибирующих молекул (CTLA-4, PD-1 и TIM-3) на цитотоксических Т-лимфоцитах в регионарных лимфатических узлах. Наибольший вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии на уровне функционирования цитотоксических Т-лимфоцитов вносит белок CTLA-4.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021; 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020; 5(1): 1-30. doi: 10.1038/s41392-020-0116-z
3. Тишина А.В., Владимирова Л.Ю., Сагакянц А.Б., Дженкова Е.А., Новикова И.А., Златник Е.Ю. Иммунологические аспекты прогрессирования колоректального рака. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2024; 5(1): 52-59. [Tishina AV, Vladimirova LYu, Sagakyants AB, Dzhenkova EA, Novikova IA, Zlatnik EYu. Immunologi-

cal aspects of colorectal cancer progression. *South-Russian Journal of Oncology*. 2024; 5(1): 52-59. (In Russ.)). doi: 10.37748/2686-9039-2024-5-1-6

4. Zheng Z, Wieder T, Mauerer B, Schäfer L, Kesselring R, et al. T Cells in Colorectal Cancer: unravelling the function of different T cell subsets in the tumor microenvironment. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24(14): 11673. doi: 10.3390/ijms241411673

5. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В., Кробинец И.И., Савченко А.А., и др. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(2): 227-240. [Kudryavtsev IV, Borisov AG, Vasilyeva EV, Krobinets II, Savchenko AA, et al. Phenotypic characteristics of cytotoxic T lymphocytes: regulatory and effector molecules. *Medical Immunology*. 2018; 20(2): 227-240. (In Russ.)). doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240

6. Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Уровень ко-ингибирующих иммунных контрольных точек в ткани опухоли у пациентов с новообразованиями толстой кишки. *Молекулярная медицина*. 2023; 21(1): 56-60. [Chetveryakov AV, Tsepelev VL. Level of co-inhibitory immune checkpoints in tumor tissue in patients with colon neoplasms. *Molecular Medicine*. 2023; 21(1): 56-60 (In Russ.)).

7. Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Концентрация ко-ингибирующих иммунных контрольных точек и их лигандов в крови у пациентов с опухолью толстой кишки. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67 (1): 56-62. [Chetveryakov AV, Tsepelev VL. Concentration of co-inhibitory immune checkpoints and their ligands in the blood of patients with colon tumor. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2023; 67(1): 56-62 (In Russ.)).

8. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К. Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии. *Медицинская иммунология*. 2015; 17(6): 525-538. [Kudryavtsev IV, Borisov AG, Krobinets II, Savchenko AA, Serebryakova MK. Determination of the main subpopulations of cytotoxic T lymphocytes by multicolor flow cytometry. *Medical Immunology*. 2015; 17 (6): 525-538 (In Russ.)).

9. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 1: 140-150. [Mudrov VA. Algorithms for statistical analysis of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2020; 1: 140-150 (In Russ.)).

10. Kawabe T, Yi J, Sprent J. Homeostasis of naive and memory T lymphocytes. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2021; 13(9): 037879. doi: 10.1101/cshperspect.a037879

11. Новик А.В., Кудрявцев И.В., Нехаева Т.Л., Емельянова Н.В., Данилова А.Б. и др. Прогностическое и предиктивное значение Т-клеток памяти в периферической крови у больных неоперабельной или метаста-

тической меланомой. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17(11): 10-14. [Novik AV, Kudryavtsev IV, Nekhaeva TL, Emelyanova NV, Danilova AB, et al. Prognostic and predictive value of memory T cells in the peripheral blood of patients with inoperable or metastatic melanoma. *Effective pharmacotherapy*. 2021; 17(11): 10-14 (In Russ.)].

12. Ratajczak W, Niedźwiedzka-Rystwej P, Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. Immunological memory cells. *Central European Journal of Immunology*. 2018; 43(2): 194-203. doi: 10.5114/ceji.2018.77390

13. Kwiecień I, Rutkowska E, Sokołowski R, Bednarek J, Raniszewska A, et al. Effector memory T cells and CD45RO+ Regulatory T cells in metastatic vs. Non-metastatic lymph

nodes in lung cancer patients. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13: 864497. doi: 10.3389/fimmu.2022.864497

14. Hossain MA, Liu G, Dai B, Si Y, Yang Q, Wazir J, et al. Reinvigorating exhausted CD8+ cytotoxic T lymphocytes in the tumor microenvironment and current strategies in cancer immunotherapy. *Medicinal Research Reviews*. 2021; 41(1): 156-201. doi: 10.1002/med.21727

15. Мерфи К., Уивер К. *Иммунобиология по Джанвэю; пер. с англ.; под ред. Игнатьевой Г.А., Свитич О.А., Дьякова И.Н.* - М.: Логосфера. 2020. [Murphy K, Weaver K. *Immunobiology according to Janway; lane from English; edited by G.A. Ignatieva, O.A. Svitich, I.N. Dyakova.* – М.: Logosphere. 2020 (In Russ.)].

Сведения об авторах

Крюкова Виктория Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; e-mail: oigen72@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2228-3351>

Цепелев Виктор Львович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; e-mail: viktorcepelev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2166-5154>

Терешков Павел Петрович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; e-mail: tpp6915@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Information about the authors

Victoria V. Kryukova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of hospital surgery with a course in pediatric surgery, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: oigen72@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2228-3351>

Viktor L. Tsepelev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of hospital surgery with a course in pediatric surgery, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: viktorcepelev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2166-5154>

Pavel P. Tereshkov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of experimental and clinical biochemistry and immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: tpp6915@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

Белоногов А.В.^{1,2,3},
Зубков Р.А.^{2,3},
Толмачёв К.В.^{2,3},
Сенькин Ю.Г.^{2,3},
Привалов Ю.А.¹,
Козырева А.А.³,
Мирочник М.В.³

¹ Иркутская государственная академия
постдипломного образования
– филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (664049, г. Иркутск,
м/р Юбилейный, 100, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский
университет» (664003, г. Иркутск,
ул. Красного восстания, 2, Россия)

³ ГБУЗ «Областной онкологический
диспансер» (664032, г. Иркутск,
ул. Фрунзе, д. 32, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Толмачёв Константин
Викторович,**
e-mail: mako-tolmachevs@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Злокачественные новообразования (ЗНО) кожи входят в тройку самых частых опухолей человека, несмотря на низкую смертность, проблема лечения остается актуальной, поскольку чаще всего, ЗНО кожи возникают в области головы и шеи, а лечение рецидивов является более сложной задачей. Учитывая социально значимую локализацию, появляется необходимость одномоментного радикального удаления опухоли с минимально доступным способом по определению границ опухоли кожи является УЗИ.

Цель. Сравнительный анализ параметров внутритканевого распространения базальноклеточного рака кожи, полученных при ультразвуковом и морфологическом исследованиях, оценка результатов хирургического лечения базальноклеточного рака с учетом данных предоперационного ультразвукового исследования.

Материалы и методы. В исследование включены 17 пациентов, находившихся на лечении на базе ГБУЗ ООД г. Иркутска в отделении хирургических методов лечения опухолей головы и шеи с декабря 2021 г. по сентябрь 2022 г. До операции им было проведено УЗИ опухоли кожи и разметка границ патологического очага.

Результаты. Всем пациентам выполнено хирургическое лечение и послеоперационное гистологическое исследование, в краях резекции опухоли не обнаружено, на контрольных осмотрах рецидива нет. Средняя толщина опухолей по УЗИ составила $2,55 \pm 0,32$ мм (ДИ 95% 1.87–3.22). Средняя толщина, определенная на микропрепарате, составила $2,49 \pm 0,3$ мм (ДИ 95% 1.82–3.15). Разница между средней толщиной, определенной гистологически, и средней толщиной, определенной УЗИ, составила 0,06 мм. Коэффициент корреляции (r) составил 0.993 ($p < 0.01$). Значение коэффициента интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока: связь между толщиной опухоли при УЗИ и патоморфологическом исследовании прямая, функциональная.

Заключение. УЗИ–оценка опухоли позволяет добиться радикального удаления опухоли и минимизировать излишний отступ от опухоли, который может повлиять на эстетический результат.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи (БКРК), границы хирургической резекции БКРК, УЗИ опухоли кожи

Статья поступила: 18.06.2024
Статья принята: 21.05.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Белоногов А.В., Зубков Р.А., Толмачёв К.В., Сенькин Ю.Г., Привалов Ю.А., Козырева А.А., Мирочник М.В. Ультразвуковое исследование базальноклеточного рака кожи при хирургическом лечении. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 114–121. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.12

ULTRASONIC STUDY OF BASAL CELL SKIN CARCINOMA IN SURGICAL TREATMENT

Belonogov A.V.^{1,2,3},
Zubkov R.A.^{2,3},
Tolmachev K.V.^{2,3},
Senkin Yu.G.^{2,3},
Privalov Yu.A.¹,
Kozyreva A.A.³,
Mirochnik M.V.³

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Yubileyny Microdistrict, 100, Irkutsk, 664049, Russian Federation)

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

³ Regional Oncology Dispensary (Frunze St., 32, Irkutsk 664032, Russian Federation)

Corresponding author:

Konstantin V. Tolmachev,

e-mail: mako-tolmachevs@mail.ru

RESUME

Background. Malignant neoplasms of the skin are among the three most common human tumors; despite the low mortality rate, the problem of treatment remains relevant, since most often, malignant neoplasms of the skin occur in the head and neck area, and treatment of relapses is a more difficult task. Considering the socially significant localization, there is a need for one-stage radical removal of the tumor, with the minimum available margin, to preserve aesthetics. A modern non-invasive method for determining the boundaries of a skin tumor is ultrasound.

The aim. Comparison of ultrasound sizes of skin tumors, evaluation of treatment results with the inclusion of preoperative ultrasound diagnostics of basal cell carcinoma (BCC).

Materials and methods. The study included 17 patients who were treated at the Regional Oncology Dispensary in the department of surgical methods for the treatment of head and neck tumors from December 2021 to September 2022. Before the operation, they underwent an ultrasound of the skin tumor and marking of the boundaries of the pathological focus.

Results. All patients underwent surgical treatment and postoperative histological examination; no tumor was found at the resection margins; there was no recurrence at follow-up examinations. The average tumor thickness according to ultrasound was 2.55 ± 0.32 mm (95% CI 1.87–3.22). The average thickness determined on a microslide was 2.49 mm ± 0.3 mm (95% CI 1.82–3.15). The difference between the mean thickness determined histologically and the mean thickness determined by ultrasound was 0.06 mm. The correlation coefficient (r) was 0.993 ($p < 0.01$). The value of the coefficient was interpreted in accordance with the Chaddock scale: the relationship between tumor thickness on ultrasound and pathomorphological examination is direct and functional.

Conclusion. Ultrasound assessment of the tumor makes it possible to achieve radical tumor removal and minimize unnecessary distance from the tumor, which can affect the aesthetic result.

Key words: basal cell carcinoma of the skin (BCSC), surgical resection margins of BCSC, ultrasound of skin tumor

Received: 18.06.2024

Accepted: 21.05.2025

Published: 17.07.2025

For citation: Belonogov A.V., Zubkov R.A., Tolmachev K.V., Senkin Yu.G., Privalov Yu.A., Kozyreva A.A., Mirochnik M.V. Ultrasonic study of basal cell skin carcinoma in surgical treatment. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 114-121. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.12

ВВЕДЕНИЕ

В 2023 году на учет поставлено 76081 пациентов с ЗНО кожи (исключая меланому) с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО, таким образом, заняв первое место. На втором месте ЗНО молочной железы (74008), а за период с 2013 по 2023 гг. распространенность ЗНО кожи выросла на 18,3 % [1].

Самым частым гистологическим типом рака кожи является базальноклеточный (БКРК). Его доля достигает 90 %, а заболеваемость, в последнее десятилетие, неуклонно увеличивается [2]. Его развитие является результатом взаимодействия между несколькими генами и факторами окружающей среды [3].

Перечень экзогенных факторов риска возникновения БКРК обширный, однако, превалирующим считается УФ излучение.

Факторы риска возникновения базальноклеточного рака включают возраст, воздействие ультрафиолетового излучения, тип кожи, наличие приема фармакологических препаратов, лучевую терапию, наследственность, длительное воздействие мышьяком, также выделяют синдромы, ассоциированные с БКРК [4-6]. Иммуносупрессивная терапия после трансплантации увеличивает риск возникновения БКРК в 10 раз, наличие серопозитивного ВИЧ удваивает риск [7].

Хирургическое лечение в настоящее время является одним из основных при БКРК. Оперативное вмешательство целесообразно планировать при возможности одномоментного и радикального иссечения, т.к. рецидив опухоли, как правило, протекает более агрессивно и требует включения дополнительных опций лечения.

В среднем частота рецидивов после иссечения первичного БКРК составляет от 0,5 % до 10,1 %, при повторном лечении от 2 % до 11,6 %. Для радикального удаления опухоли решающее значение имеет «граница резекции» в исследовании было обнаружено, что при опухоли размером до 2 см иссечение с отступом от края новообразования 4 мм дает «чистые края резекции» в 98 % случаев [8]. В исследованиях с 757 случаями БКРК обнаружили опухоль в крае резекции в 4,2 %, 4,1 % и 2,9 % случаев при иссечении с отступом от 1 до 2,5 мм, от 3 до 4 мм, и 5 мм соответственно [9].

В анализе, проведенном Emanuele Signa и соавт., приняли участие 1123 пациента с БКРК. Средний диаметр поражений составил 12,2 мм; самое большое поражение имело размер 5,3 см, самое маленькое 0,2 см. Отступы составляли от 3 до 5 мм на шейно-лицевой области, от 2 до 3 мм на «благородных» участках, таких как губы, уши и веки, и от 5 до 10 мм на других участках кожи. При не полностью иссеченных новообразованиях выполняли дополнительное иссечение 3 мм от края рубца. Рецидивы возникали в 30 случаях (2,67 %); 27 (90 %) из 30 рецидивов были локализованы в «благородных» областях, в которых исходный периферический край иссечения был < 3 мм. Еще два рецидива были локализованы на шее и один на коже спины [10].

Определение на предоперационном этапе границ опухоли остается актуальной проблемой, которую

позволяет решить УЗИ. «Картина», полученная сонографически, может уменьшить количество неполных или, наоборот, слишком широких иссечений, которые могут привести к эстетическим или функциональным проблемам, а в случае неинвазивной терапии, может использоваться для мониторинга терапевтической эффективности [11, 12].

Ультразвук позволяет использовать мультимодальный подход к лечению БКРК, который помогает провести более полную клиническую оценку и совершенствует планирование лечения [13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ параметров внутритканевого распространения базальноклеточного рака кожи, полученных при ультразвуковом и морфологическом исследованиях, оценка результатов хирургического лечения базальноклеточного рака с учетом данных предоперационного ультразвукового исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 17 пациентов, находившихся на лечении на базе ГБУЗ ООД г. Иркутска в отделении хирургических методов лечения опухолей головы и шеи с декабря 2021 г. по сентябрь 2022 г. В их предоперационное обследование было включено УЗИ опухоли кожи, для определения латеральных границ и толщины опухоли, с последующей разметкой патологического очага.

Критерии включения: наличие цитологически подтвержденного БКРК, либо клиническая картина БКРК, локализация в области головы и шеи, соответствующий размер T1 по классификации TNM 8 пересмотра.

Критерии исключения: цитологически подтвержденный плоскоклеточный рак кожи, размеры более 2 см (определяемые клинически).

Исследование выполняли на аппарате GE logiq-e, с помощью сверхвысокочастотного многополосного линейного датчика (L10-22) и апертурой 20,3 мм. Контактный гель наносили на образование в избыточном количестве, чтобы создать прослойку между сканируемой поверхностью и поверхностью датчика для улучшения фокусировки в ближней зоне сканирования и во избежание сдавления новообразования. Опухоль оценивалась во взаимоперпендикулярных плоскостях для выделения максимальных размеров. Использовался серошкальный В-режим, режим цветного доплеровского картирования и режим энергетического (усиленного) доплера. Наиболее показательные сканы фиксировались в DICOM формате. При исследовании оценивалась форма и контуры новообразования, его размеры в трех плоскостях, однородность, экзогенность, состояние окружающих тканей. По результатам УЗИ выполнялась разметка латеральных границ опухоли.

Оперативное вмешательство выполнялось не позднее чем через 60 минут после УЗИ и разметки латеральных краев. Удаление опухоли проводилось с использованием местной инфильтративной анестезии у всех пациентов.

Гистологическую проводку осуществляли в гистопротессоре замкнутого типа Excelsior AS. Материал заливали в блоки гомогенизированного парафина толщиной 5 мм. Гистологические срезы (толщиной 4–5 мкм) депарафинировали и окрашивали гематоксилином и эозином в автоматическом режиме с помощью системы Dako CoverStainer. Измерение толщины опухоли проводилось с помощью программного обеспечения ZEN системы визуализации ZEISS. Оценку изменений проводили с учетом WHO Classification of skin tumors 2018 и классификации TNM 8th edition.

После проведенного оперативного лечения и получения гистологической верификации, сравнивали данные, полученные на дооперационном этапе (УЗ-данные) с морфологическими.

Статистическая обработка основана на применении стандартных методов вариационной статистики: вычисление среднего значения, стандартной ошибки среднего, 95% доверительного интервала (ДИ). При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок, использовался парный *t*-критерий Стьюдента, корреляционный анализ по методу Пирсона. Все расчеты проведены в программе MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 17 пациентов, 9 (52,9 %) женщин и 8 (47,1 %) мужчин. Средний возраст 65,4 года, (от 41 года до 92 лет). По локализации опухоли, было следующее распределение: щека – 4, височная область – 4, заушная область – 2, шея – 2, нос – 2, лоб – 1, скуловая область – 1, подглазничная область – 1. У всех пациентов была I стадия, в краях резекции, по результатам гистологии, опухолевых клеток не выявлено. Через 3, 6, 12 месяцев, после проведенного лечения, всем пациентам проведен осмотр, обследования, по результатам которого рецидива не выявлено. В таблице 1 показаны гистологические подтипы БКРК, встретившиеся в исследовании.

Наиболее частым вариантом БКРК в данной работе был нодулярный. При определении степени инвазии было выявлено, что опухоли толщиной более 1 мм прорастают в ретикулярный слой, а менее одного миллиметра прорастали в сосочковый слой дермы (табл. 2).

По УЗИ опухоль, как правило, имела округлые или овальные очертания, с диффузно-неоднородной гипэхогенной структурой, с четкими неровными латеральными и нижними контурами, часть опухолей с гиперэхогенными включениями (рис. 1).

Ультразвуковое исследование БКРК позволило увидеть, что интрадермальное распространение опухоли может превышать её видимые границы. И выполнить хирургическое лечение исходя из новых данных (рис. 2).

ТАБЛИЦА 1

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ БКРК

TABLE 1

HISTOLOGICAL SUBTYPES OF BCC

Послеоперационное гистологическое заключение	Количество пациентов
Нодулярный	10 (58 %)
Микронодулярный	3 (18 %)
Инфильтративный	2 (12 %)
Базосквамозный	1 (6 %)
Пигментный	1 (6 %)
Всего:	17 (100 %)

ТАБЛИЦА 2

СРАВНЕНИЕ ТОЛЩИНЫ ОПУХОЛИ СО СТЕПЕНЬЮ ИНВАЗИИ

TABLE 2

COMPARISON OF TUMOR THICKNESS WITH THE DEGREE OF INVASION

Толщина опухоли, измеренная гистологически	Слои кожи	
	сосочковый слой	ретикулярный слой
≤ 1 мм	1	–
≥ 1,1	–	16

Во всех случаях было выявлено, что края роста, определенные по УЗИ, совпадали с гистологической картиной. Это позволило провести удаление радикально, с отступом от визуальных границ 5 мм. Визуальная УЗИ-картина имела сходство с микроскопической (рис. 3).

Также проведен анализ средней толщины опухолей, определенной на УЗИ, и гистологически. Средняя толщина опухолей по УЗИ среди исследуемых составила $2,55 \pm 0,32$ мм (ДИ 95% 1,87–3,22). Средняя толщина определенная гистологически $2,49$ мм $\pm 0,3$ мм (ДИ 95% 1,82–3,15). Разница между двумя вышеуказанными показателями составила 0,06 мм.

Помимо этого, по результатам толщин опухолей, определённых двумя вышеуказанными способами, было проведено распределение пациентов на 3 группы: 1 группа – толщина опухоли по УЗИ завышена по сравнению с гистологией: в 8-ми из 17 случаев (абсолютное значение завышения от 0,1 до 0,3 мм и относительное значение: от 5,3 % до 16,7 %); 2 группа – толщина опухоли

по УЗИ и гистологически равна: 6 из 17 случаев; 3 группа – результаты по УЗИ ниже, чем гистологические: 3 из 17 случаев (абсолютное значение занижения от 0,1 до 0,2 мм и относительное значение: от 4,0 % до 16,7 %), (табл. 3).

Рассчитанный парный *t*-критерий Стьюдента составил 4,5. Полученное значение *t*-критерия сравнили

с табличным критическим значением, которое при числе степеней свободы 16 и уровне значимости $p = 0,05$ составляет 2,120. Существенные изменения показателя признавались при значении рассчитанного *t* выше критического, это говорит о том, что зависимость между сравниваемыми критериями статистически достоверна.

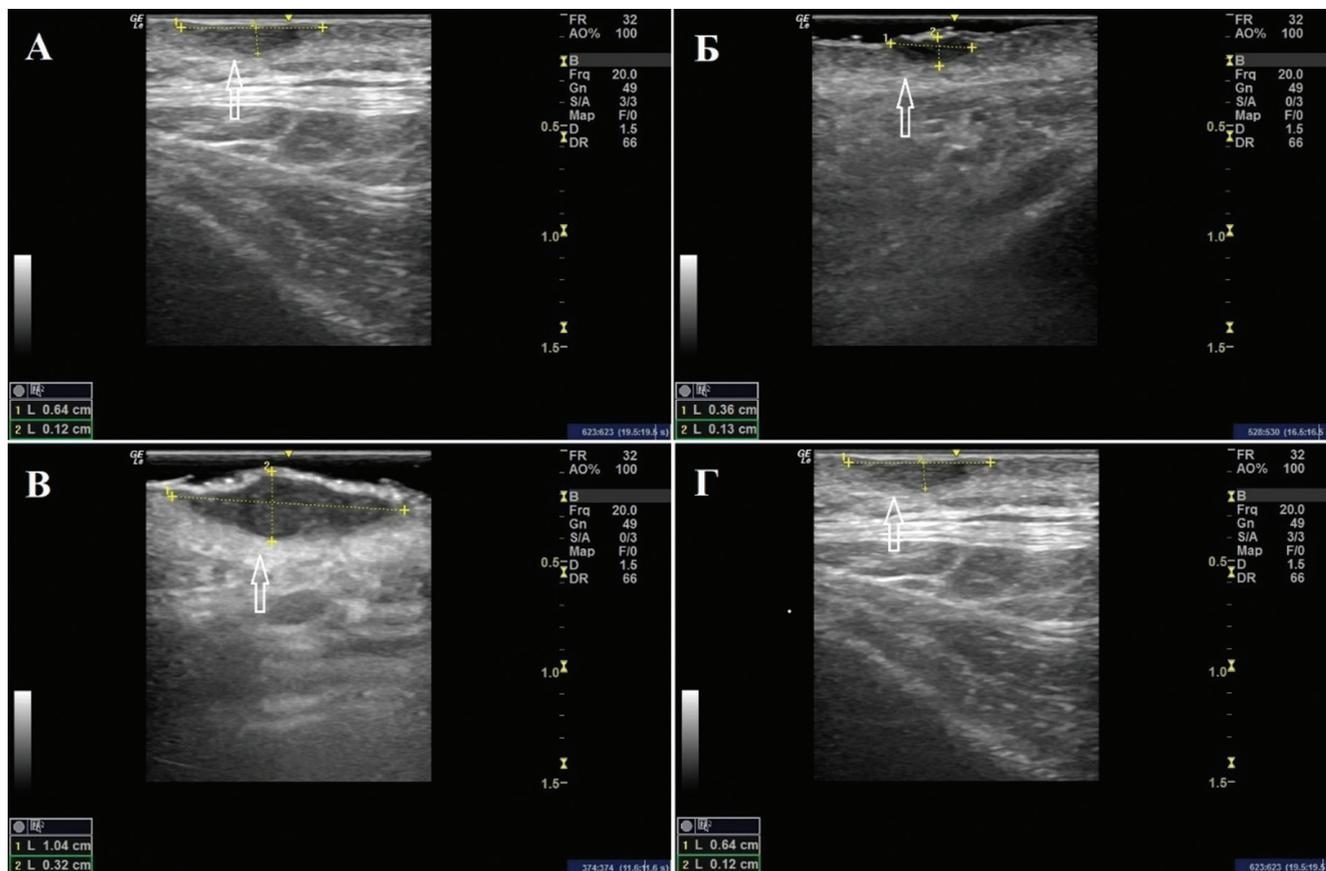


РИС. 1.
Ультразвуковая картина гистологических типов БКРК: нодулярный (А), микронодулярный (Б), базосквамозный (В), инфильтративный (Г)

FIG. 1.
Ultrasound image of histological types of BCRC: nodular (A), micronodular (Б), basosquamous (B), infiltrative (Г)

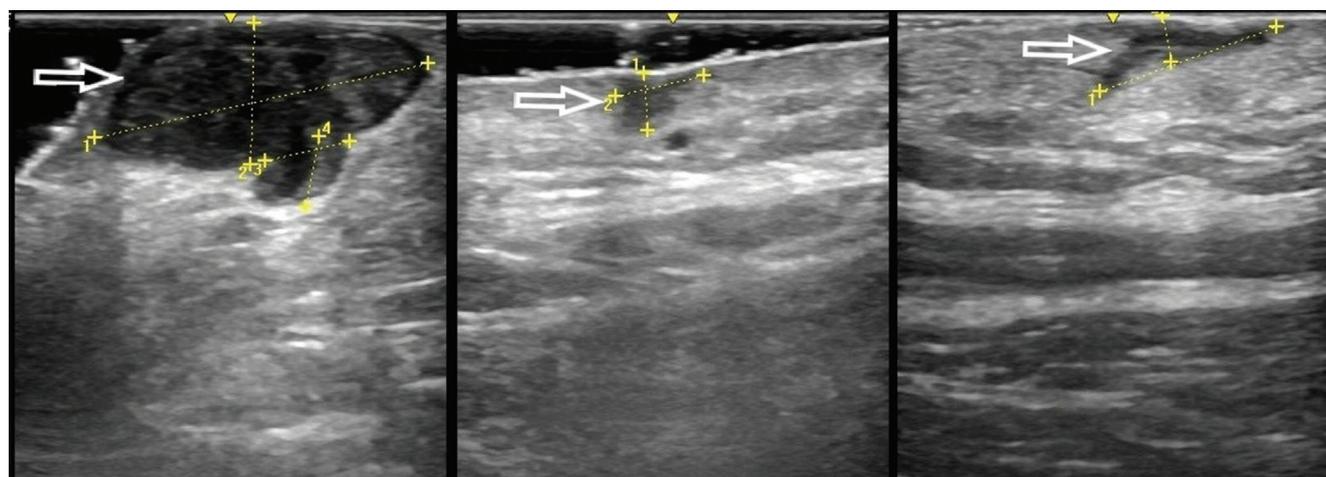


РИС. 2.
УЗИ картина БКРК с интрадермальным распространением, превышающим её размеры, определяемые клинически

FIG. 2.
Ultrasound image of BCC with intradermal spread exceeding its clinically determined dimensions

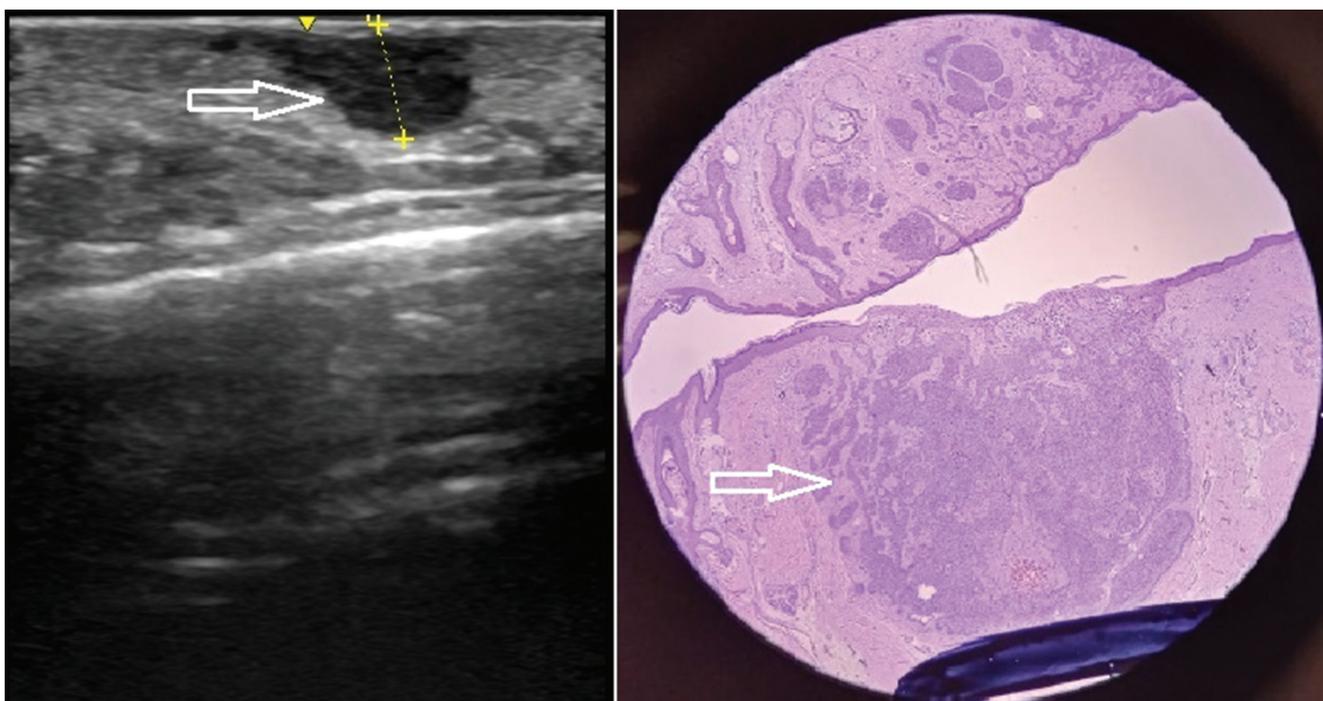


РИС. 3.
Сравнительное изображение УЗИ-картины и гистологического препарата. БКРК на коже лба. Толщина по УЗИ – 2,5 мм, толщина на микропрепарате – 2,5 мм

FIG. 3.
Comparative image of the ultrasound picture and histological preparation. BCC on the skin of the forehead. Thickness according to ultrasound is 2,5 mm, thickness on the micropreparation is 2,5 mm

ТАБЛИЦА 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ НА ГРУППЫ ПО СООТВЕТСТВИЮ ТОЛЩИНЫ ОПУХОЛИ НА УЗИ И НА МИКРОПРЕПАРАТЕ

TABLE 3

DISTRIBUTION OF PATIENTS INTO GROUPS ACCORDING TO THE THICKNESS OF THE TUMOR ON ULTRASOUND AND ON THE MICROSCOPE SLIDE

Группа	Толщина опухоли на УЗИ	Толщина опухоли на микропрепарате	Гистологический тип
1. Толщина опухоли по УЗИ больше, чем измеренная на микропрепарате	3,2	3	базосквамозный
	1,8	1,5	инфильтративный
	2	1,8	инфильтративный
	1,8	1,7	нодулярный
	2,5	2,4	кератотический вариант нодулярного БКРК
	1,3	1,2	микронодулярный
	4	3,8	нодулярный
	3	2,7	нодулярный
2. Толщина опухоли по УЗИ на микропрепарате идентичны	2,5	2,5	нодулярный
	5	5	микронодулярный
	1	1	микронодулярный
	2,5	2,5	нодулярный
	2	2	нодулярный пигментный
	5,8	5,8	нодулярный

ТАБЛИЦА 3 (продолжение)

Группа	Толщина опухоли на УЗИ	Толщина опухоли на микропрепарате	Гистологический тип
3. Толщина опухоли по УЗИ	1,9	2	нодулярный
меньше, чем измеренная на микропрепарате	1,8	2	нодулярный
	1,2	1,4	нодулярный

TABLE 3 (continued)

Коэффициент корреляции (r) равен 0,993 ($p < 0.01$). Значение коэффициента интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока: связь между толщиной опухоли при УЗИ и патоморфологическом исследовании прямая, функциональная (рис. 4).

ВЫВОДЫ

Оценка внутритканевых размеров БКРК УЗ-способом является достоверным методом определения параметров опухоли. Включение метода УЗИ в планирование хирургического лечения БКРК обеспечивает врача-хирурга объективной информацией о глубине и ширине патологического очага, дает представление об объеме оперативного вмешательства и позволяет спланировать и выполнить оперативное лечение радикально, улучшить косметический результат, при достаточном отступе от опухоли в 5 мм от боковых и глубоких краев резекции.

Сведения об этической экспертизе

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», выписка из протокола №4 от 19.11.2021.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М: 2024; 262. [Cancer care for the population of Russia in 2023. Ed. by Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow, 2024; 262. (in Russ.)].
2. Снарская Е.С. Молочков В.А. Базалиома. Общество с ограниченной ответственностью «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА». 2018; 184. [Snarskaya ES, Molochkov VA. Basalioma. Limited Liability Company "PRACTICAL MEDICINE". 2018; 184. (In Russ.)].
3. Montagna E, Lopes OS. Molecular basis of basal cell carcinoma. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017; 92(4): 517-520. doi: 10.1590/abd1806-4841.20176544
4. Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Di Pietro FR, et al. Basal Cell Carcinoma: from pathophysiol-

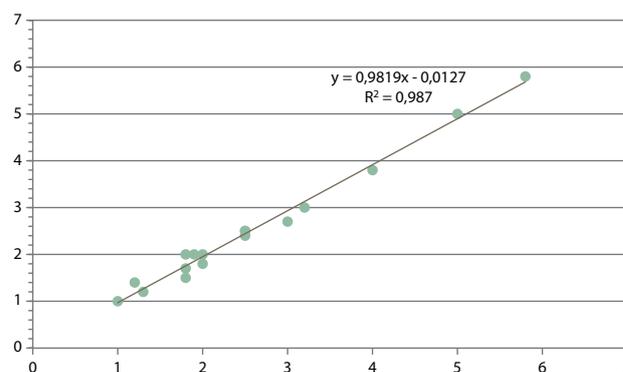


РИС. 4. Линейная корреляция между толщиной опухоли по УЗИ и патоморфологическом исследовании

FIG. 4. Linear correlation between tumor thickness according to ultrasound and pathomorphological examination

- ogy to novel therapeutic approaches. *Biomedicines*. 2020; 8(11): 449. doi: 10.3390/biomedicines8110449
5. Snaidr VA, Damian DL, Halliday GM. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. *Experimental dermatology*. 2019; 28(1): 15-22. doi: 10.1111/exd.13819
6. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case–case–control study. *Br J Cancer*. 2006; 94(5): 743–751. doi: 10.1038/sj.bjc.6602982
7. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *The Yale journal of biology and medicine*. 2015; 88(2): 167-179.
8. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1987 Mar;123(3):340-4. PMID: 3813602.
9. Kumar P, Watson S, Brain AN, Davenport PJ, McWilliam LJ, Banerjee SS, Bisset DL. Incomplete excision of basal cell carcinoma: a prospective multicentre audit. *Br J Plast Surg*. 2002 Dec;55(8):616-22. doi: 10.1054/bjps.2002.3948. PMID: 12550113.
10. Cigna E, Tarallo M, Maruccia M, Sorvillo V, Pollastrini A, Scuderiet N. Basal cell carcinoma: 10 years of experience. *Journal of skin cancer*. 2011; 2011(1): 476362. doi: 10.1155/2011/476362
11. Lassau N, Spatz A, Avril MF, Tardivon A, Margulis A, Mamelle G, et al. Value of high-frequency US for preopera-

tive assessment of skin tumors. *Radiographics*. 1997; 17(6): 1559-1565. doi: 10.1148/radiographics.17.6.9397463

12. Jambusaria-Pahlajani A, Schmults CD, Miller CJ, Shin D, Williams J, Kurd SK, et al. Test Characteristics of High-Resolution Ultrasound in the Preoperative Assessment of Margins of Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma in Patients Undergoing Mohs Micrographic Surgery.

Dermatologic Surgery. 2009; 35: 9-16. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34376.x

13. Crişan D, Badea AF, Crişan M, Rastian I, Solovastru LG, Badea R. Integrative analysis of cutaneous skin tumours using ultrasonographic criteria. Preliminary results. *Medical Ultrasonography*. 2014; 16(4): 285-290. doi: 10.11152/mu.201.3.2066.164.dcaf

Сведения об авторах

Белогов Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии Иркутской государственной академии постдипломного образования – филиала ФГБУ ДПО РМАНПО; врач-эндоскопист эндоскопического отделения ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; e-mail: belonogov1962@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9522-217X>

Зубков Роман Александрович – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»; e-mail: rzub@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-2695>

Толмачёв Константин Викторович – врач-онколог отделения хирургических методов лечения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; e-mail: mako-tolmachevs@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1974-8647>

Сенькин Юрий Геннадьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»; врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; e-mail: senkinster@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-3676-9610>

Привалов Юрий Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии Иркутской государственной академии постдипломного образования – филиала ФГБУ ДПО РМАНПО, e-mail: privalovigmapo@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2600-0450>

Козырева Анна Алексеевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения № 1 ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; e-mail: aakozyreva94@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-3057-0319>

Мирочник Максим Владимирович – заведующий отделением хирургических методов лечения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; e-mail: maxmir2008@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7247-1432>

Information about the authors

Aleksandr V. Belonogov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University; professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation); endoscopist of the endoscopic department of the Regional Oncology Dispensary; e-mail: belonogov1962@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9522-217X>

Roman A. Zubkov – Cand. Sc. (Med.), Chief Physician of the Regional Oncology Dispensary; assistant of the Department of oncology and radiation therapy, Irkutsk State Medical University; e-mail: rzub@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-2695>

Konstantin V. Tolmachev – oncologist of the Department of surgical methods of treatment of tumors of the head and neck, Regional Oncology Dispensary; e-mail: mako-tolmachevs@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1974-8647>

Yuri G. Senkin – Cand. Sc. (Med.), assistant of the Department of propaedeutics and internal diseases, Irkutsk State Medical University; ultrasound diagnostics physician of the Department of ultrasound diagnostics, Regional Oncology Dispensary; e-mail: senkinster@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-3676-9610>

Yuri A. Privalov – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Surgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation); e-mail: privalovigmapo@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2600-0450>

Anna A. Kozyreva – pathologist of the pathology department No.1 of the Regional Oncology Dispensary; e-mail: aakozyreva94@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-3057-0319>

Maksim V. Mirochnik – Head of the department of surgical methods for treating head and neck tumors of the Regional Oncology Dispensary; e-mail: maxmir2008@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7247-1432>

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPTALMOLOGY

ЛАМЕЛЛЯРНЫЙ РАЗРЫВ МАКУЛЫ: ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, МИКРОСТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЕГО РАЗВИТИИ

Стебнев С.Д.^{1,2},
Стебнев В.С.^{1,2},
Малов И.В.^{1,2},
Гуменникова Ю.В.³,
Складчикова Н.И.²,
Ващенко Т.Ю.²

¹ Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» (443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д.227, Россия)

² Частная офтальмологическая клиника «Хирургия глаза» (443020, г. Самара, ул. Самарская, д.25, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Приволжский государственный университет путей сообщения» (443066, г. Самара, ул. Свободы, 2В, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Стебнев Сергей Дмитриевич,
e-mail: stebnev2011@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Ламеллярный разрыв макулы является серьезным поражением витреомакулярного интерфейса. Современные технологические достижения оптической когерентной томографии заднего отдела глаза открывают новые аспекты этиологии и патогенеза этого заболевания.

Цель. Изучить микроструктурные и функциональные изменения при возникновении и развитии ламеллярных разрывов макулы, выделить критерии прогрессирования этого заболевания.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 47 глаз у 47 пациентов в возрасте $66,4 \pm 8,6$ лет с идиопатическими ламеллярными разрывами макулы (ЛРМ) в сроки $22,3 \pm 11,2$ мес. Изучены морфологические особенности ЛРМ, оценены функциональные изменения по остроте зрения и микропериметрии.

Результаты. В результате мониторинга установлен тракционный пусковой механизм развития ЛРМ у 38/47 (81 %) пациентов. Изучены и описаны основные морфологические и функциональные критерии прогрессирования данного заболевания, что позволяет оптимизировать тактику ведения данных пациентов.

Заключение. Проведенное исследование показало, что в настоящее время существуют четкие критерии диагностики ЛРМ по данным ОКТ. Длительный мониторинг за пациентами доказал, что заболевание имеет медленно прогрессирующее течение. При этом оценка прогрессирования ЛРМ должна быть комплексной, основываться на морфологических и функциональных результатах обследования, что позволит правильно выбрать и оптимизировать тактику ведения данных пациентов.

Ключевые слова: ламеллярный макулярный разрыв, эпиретинальная пролиферация, эпиретинальная мембрана, витреомакулярный интерфейс, естественное течение

Статья поступила: 22.10.2024
Статья принята: 19.05.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Стебнев С.Д., Стебнев В.С., Малов И.В., Гуменникова Ю.В., Складчикова Н.И., Ващенко Т.Ю. Ламеллярный разрыв макулы: причины возникновения, микроструктурные и функциональные изменения при его развитии. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 122-130. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.13

LAMELLAR MACULAR HOLE: CAUSES, MICROSTRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES DURING ITS DEVELOPMENT

Stebnev S.D.^{1,2},
Stebnev V.S.^{1,2},
Malov I.V.^{1,2},
Gumennikova J.V.³,
Skladchikova N.I.²,
Vashchenko T.Y.²

¹ Medical University «Reaviz»
(Chapaevskaya str. 227, Samara, 443001,
Russian Federation)

² "Eye Surgery clinic" (Samarskaya str. 25,
Samara, 443020, Russian Federation)

³ Volga State Transport University
(Svobody str. 2V, Samara, 443066,
Russian Federation)

Corresponding author:

Sergey D. Stebnev,
e-mail: stebnev2011@yandex.ru

RESUME

Background. Lamellar hole of the macula is a serious lesion of the vitreomacular interface. Modern technological advances in optical coherence tomography of the posterior part of the eye reveal new aspects of the etiology and pathogenesis of this disease.

The aim. To study microstructural and functional changes in the occurrence and development of lamellar ruptures of the macula, to identify criteria for the progression of this disease.

Material and methods. A retrospective analysis of 47 eyes was performed in 47 patients aged 66.4 ± 8.6 years with idiopathic lamellar macular hole (LMH) at a time of 22.3 ± 11.2 months. Morphological features of LMH were studied; functional changes in visual acuity and microperimetry were evaluated.

Results. As a result of monitoring, a traction trigger for the development of LMH was established in 38/47 (81 %) patients. The main morphological and functional criteria for the progression of this disease have been studied and described, which makes it possible to optimize the management tactics of these patients.

Conclusion. The study showed that currently there are clear criteria for the diagnosis of LMH according to OCT. Long-term monitoring of patients has proven that the disease has a slowly progressive course. At the same time, the assessment of the progression of LMH should be comprehensive, based on the morphological and functional results of the examination, which will make it possible to correctly select and optimize the tactics of managing these patients.

Key words: lamellar macular hole, epiretinal proliferation, epiretinal membranes, vitreomacular interface, natural course

Received: 22.10.2024

Accepted: 19.05.2025

Published: 17.07.2025

For citation: Stebnev S.D., Stebnev V.S., Malov I.V., Gumennikova J.V., Skladchikova N.I., Vashchenko T.Y. Lamellar macular hole: causes, microstructural and functional changes during its development. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 122-130. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.13

ВВЕДЕНИЕ

Ламеллярный разрыв макулы (ЛРМ) – специфическое нарушение витреомакулярного интерфейса, которое диагностируется у 1,1–3,6 % населения в возрасте 50–70 лет, двустороннее развитие ЛРМ фиксируется у 9 % пациентов [1, 2]. Впервые это заболевание описано в 1975 году Gass J.D. и наглядно документировано им на гистологическом препарате сетчатки пациента, у которого развившийся после экстракции катаракты макулярный отек осложнился ламеллярным разрывом макулы [3]. Это стало одним из мотивирующих факторов для пристального изучения этой патологии. Однако, используемые на первых порах только биомикроскопические, функциональные (острота зрения, периметрия, сетка Амслера, тест Ватцке-Аллена) и даже флуоресцентные исследования давали очень противоречивые результаты, что связано с широкой трактовкой самого понятия ЛРМ и включением в одну группу различных заболеваний с аномальным контуром фовеа [4, 5, 6]. Внедрение в клиническую практику оптической когерентной томографии [7, 8] привело к революционному прорыву в понимании патогенеза и особенностей развития этого заболевания [9, 10, 11]. Были описаны основные характеристики ЛРМ [12, 13]. Наиболее значимые: неправильный контур фовеолярной области, разрыв ее внутренней поверхности, диссоциация внутренних и наружных слоев сетчатки и отсутствие сквозного дефекта сетчатки при относительной сохранности фоторецепторного слоя [14, 15, 16]. ОКТ исследования позволили также связать причину и патогенез формирования ЛРМ с тракционными эпиретинальными мембранами (ЭРМ) и эпиретинальной пролиферацией (ЭП) [17, 18], и классифицировать ЛРМ соответственно на тракционные, дегенеративные и смешанные [19, 20]. Изучение ЭП показало ее кардинальное отличие от тракционных ЭРМ, специфические, морфологические и особые ОКТ-характеристики [21, 22]. Дальнейшие многочисленные исследования этого макулярного заболевания привели к твердому убеждению, что термин ЛРМ объединяет несколько различных нозологических форм отличающихся по этиологии, патогенезу, клиническому течению и показаниям к хирургическому лечению [15, 22]. Стало очевидным необходимость стандартизировать понятие ЛРМ, и в 2020 году международная группа ретинальных экспертов предложила терминологию с выделением «обязательных» и «необязательных» критериев для следующих трех ее форм: 1) эпиретинальная мембрана с фовеошизисом (epiretinal membrane foveoschisis), 2) ламеллярный макулярный разрыв (lamellar macular hole), 3) псевдомакулярный разрыв (macular pseudohole) [23]. Все это и определило актуальность данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить микроструктурные и функциональные изменения при возникновении и развитии ламеллярных

разрывов макулы, выделить критерии прогрессирования этого заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно изучены архивные материалы пациентов, проходивших обследование, а при необходимости, и хирургическое лечение в офтальмологической клинике «Хирургия глаза» в 2013–2023 гг. с диагнозом: «Ламеллярный разрыв макулы». Из отобранного клинического материала были исключены пациенты с диагнозом «Эпиретинальная мембрана с фовеошизисом» и «Псевдомакулярный разрыв» соответственно современной международной классификации 2020 года Hubschman J. et al (рис. 1). Из исследования исключены и пациенты, ранее перенесшие витреоретинальные вмешательства, а также имеющие любые другие клинически значимые заболевания переднего отрезка глаза и сетчатки (диабетическая ретинопатия, макулодистрофия любой этиологии, окклюзия сосудов сетчатки, миопия высокой степени, посттравматическая и постувеальная макулопатия).

В данное исследование вошли 47 пациентов (47 глаз), у которых ОКТ макулярной области соответствовали диагнозу «ламеллярный разрыв макулы»

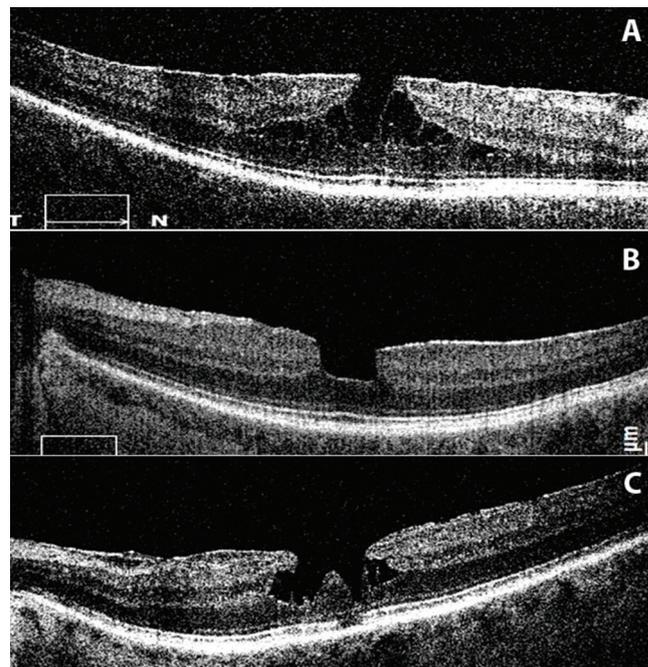


РИС. 1.

Клинические примеры ОКТ по классификации международной группы витреоретинальных экспертов [23]: **А** – эпиретинальная мембрана с фовеошизисом; **В** – псевдомакулярный разрыв; **С** – ламеллярный разрыв макулы

FIG. 1.

Clinical examples of OCT according to the classification of the international group of vitreoretinal experts [23]: **A** – epiretinal membrane (ERM) foveoschisis; **B** – macular pseudohole; **C** – lamellar macular hole

по новой международной классификации [23]. У всех отобранных пациентов, согласно ОКТ признакам, присутствовали три «обязательных критерия» для ЛРМ: 1 – неправильный контур фовеа, 2 – фовеолярная впадина с подрезанными краями (как правило в соотношении $\frac{1}{2}$), 3 – очевидная потеря фовеолярной ткани. Кроме того, у этих пациентов диагностировались и три «необязательных критерия»: 1 – эпиретинальная пролиферация, 2 – центральный фовеолярный бугорок, 3 – нарушение эллипсоидной зоны (рис. 2).

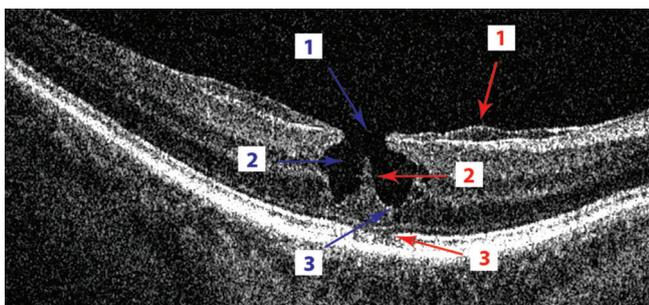


РИС. 2.

Пациент М., 66 лет с ЛРМ. На ОКТ синим цветом указаны «обязательные критерии» ЛРМ: 1 – неправильный контур фовеа, 2 – фовеолярная впадина с подрезанными краями, 3 – очевидная потеря фовеолярной ткани. Красным цветом – «необязательные критерии» ЛРМ: 1 – эпиретинальная пролиферация, 2 – центральный фовеолярный бугорок, 3 – нарушение эллипсоидной зоны

FIG. 2.

Patient M., 66 years old with LMH. On OCT, the “mandatory criteria” of LMH are indicated in blue: 1 – an irregular contour of the fovea, 2 – a foveolar depression with clipped edges, 3 – an obvious loss of foveolar tissue. In red are the “optional criteria” of LMH: 1 – epiretinal proliferation, 2 – central foveolar tubercle, 3 – violation of the ellipsoid zone

Из «необязательных» критериев наибольший академический, диагностический и хирургический интерес представляет эпиретинальная пролиферация (рис. 2). Мы суммировали весь наш ОКТ-материал по ЛРМ и выделили характерные признаки для эпиретинальной пролиферации. Это хорошо визуализируемое объемное образование (мембрана) на поверхности сетчатки, плотно прилежащее к внутренней поверхности сетчатки, не оказывающее на нее тракционного воздействия, имеющее среднюю плотность рефлексирования, ограниченное по протяженности, локализующееся концентрично вокруг разрыва сетчатки с возможным частичным распространением в полость ретинального разрыва и часто сочетающееся с классической ЭРМ.

Среди 47 пациентов женщин было 36, мужчин – 11 в возрасте $66,4 \pm 8,6$ (от 53 до 76) лет. Факичными были 39 (83 %) глаз, 8 (17 %) – артефактными. В среднем сроки наблюдения составили $23,3 \pm 11,2$ месяца (до 6 мес. – 4, до 1 года – 8, до 3 лет – 28, более 3 лет – 7 пациентов).

Пациенты находились под динамическим наблюдением. Один раз в три месяца им выполнялось комплексное обследование, которое включало в себя обратную

офтальмоскопию, авторефрактометрию (HUVITZ-HRK-1), визометрию (HUVITZ-7000), тонометрию (REICHERT), микропериметрию (MAIA, Centervue), оптическую когерентную томографию (COPERNICUS HR Canon-Optopol), фотофиксацию глазного дна (TRC-NW8F-Plus). На ОКТ фиксировали состояние макулярных микроструктур и витреомакулярного интерфейса (фовеолярный контур, задняя гиалоидная мембрана, эпимакулярные мембраны, эпимакулярная пролиферация, наличие и характер витреомакулярной адгезии). Наличие метаморфозий оценивали по сетке Амслера. Количественно измеряли минимальную (центральную) и максимальную (парафовеолярную) толщину сетчатки, диаметр и глубину ЛРМ, объем макулы, протяженность и целостность микроструктур внешнего фоторецепторного сегмента макулы – наружной пограничной мембраны (НПМ) и эллипсоидной зоны (ЭЗ).

У всех пациентов имелось письменное информированное согласие на проведение исследований.

Исходные демографические, морфологические и функциональные (в том числе и микропериметрические) характеристики исследуемых пациентов представлены в таблице 1.

Статистический анализ исходных и конечных данных пациентов проводился с использованием программы Polymatica (Полиматика Рус, Россия). Случайные величины (СВ) оценивались на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия хи-квадрат (Пирсона), с уровнем значимости $\alpha = 0,05$. СВ с нормальным распределением описывались статистическими точечными оценками $M(X)$ – математического ожидания и $\sigma(X)$ – среднеквадратичного отклонения с использованием интервала $(M(X) \pm 3\sigma(X))$. В случае отсутствия нормального распределения СВ характеризовались средним арифметическим M и статистическими отклонениями S , интервалом $(M \pm S)$. Так как объем выборки мал, статистическая значимость оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни. Степень значимости различий подтверждалась при пороговых значениях $p < 0,05$. Категориальные данные описывались абсолютным значением и процентным отношением к общему количеству пациентов. Доверительные интервалы (ДИ) построены для величин, асимптотически приближающихся к нормальному закону распределения, с доверительной вероятностью $p = 0,95$ и точностью оценки δ .

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате мониторинга морфоструктурных изменений фовеолярной области у пациентов с ЛРМ было установлено, что пусковым моментом развития заболевания служило, как правило, зафиксированное на ОКТ у 38/47 (81 %) пациентов тракционное воздействие на внутренние структуры фовеа. Из них у 9/47 (19 %) это была витреофовеолярная тракция, которая сформировалась из витреомакулярной адгезии протекавшей бессимптомно, а со временем трансформировавшейся в симптоматическую с выраженным тракционным компонентом и формированием ЛРМ (рис. 3).

ТАБЛИЦА 1

ИСХОДНЫЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОВ (N = 47)

TABLE 1

INITIAL DATA OF PATIENTS (N = 47)

Пациенты (М/Ж)	47 (36/11)
Возраст (лет)	66,4 ± 8,6**
Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ)	0,59 ± 0,17*
Метаморфопсии	39/47 (83 %)
Эпиретинальная мембрана (ЭРМ)	37/47 (79 %)
Эпиретинальная пролиферация (ЭП)	38/47 (81 %)
Минимальная (центральная) толщина сетчатки (мкм)	148,7 ± 52,6*
Максимальная (парафовеолярная) толщина сетчатки (мкм)	388,9 ± 44,2*
Объем макулы (мм ³)	8,01 ± 1,44*
Максимальный диаметр ЛРМ (мкм)	572,41 ± 138,64*
Глубина ЛРМ (мкм)	159,49 ± 85,32*
Дефект ЭЗ	13/47 (28 %)
Протяженность дефекта ЭЗ (мкм)	182,37 ± 177,87**
Дефект НПМ	15/47 (32 %)
Протяженность дефекта НПМ (мкм)	237,51 ± 226,27**
Фиксация: стабильная	31 (66 %)
Фиксация: относительно нестабильная	14 (30 %)
Фиксация: нестабильная	2 (4 %)
Фиксация фовеолярная (центральная)	42 (89 %)
Фиксация парафовеолярная	5 (11 %)
Средняя макулярная чувствительность (дБ)	27,42 ± 2,51*
Центральная фовеолярная чувствительность (дБ)	24,37 ± 2,38*

Примечание: *данные представлены в виде $(M(X) \pm 3\sigma(X))$, где $M(X)$ – математическое ожидание и σ – среднеквадратичное отклонение; **данные представлены в виде $(M \pm S)$, где M – среднее арифметическое, S – статистическое отклонение.

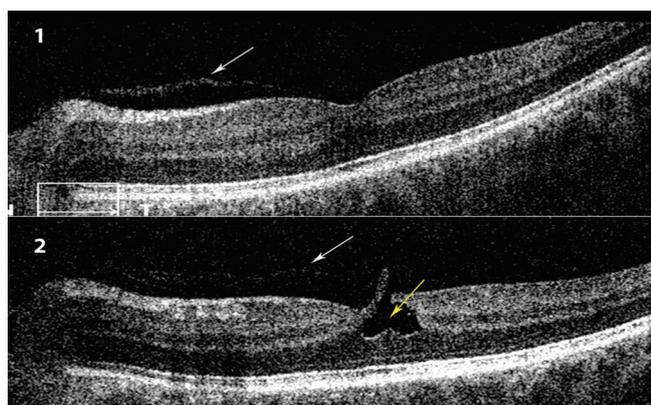


РИС. 3.

Пациент Б., 66 лет. **1** – на ОКТ бессимптомная витреомакулярная адгезия (белая стрелка) зафиксированная в 2017 году; структура макулы не нарушена, МКОЗ = 1,0. **2** – тот же глаз в 2020 году – симптоматическая витреомакулярная адгезия привела в разрыву внутренних слоев фовеа и формированию ЛРМ (желтая стрелка), МКОЗ = 1,0

FIG. 3.

Patient B., 66 years old. **1** – on OCT, asymptomatic vitreomacular adhesion (white arrow) was recorded in 2017; the structure of the macula is not broken, BCVA = 1.0. **2** – the same eye in 2020 – symptomatic vitreomacular adhesion led to rupture of the inner layers of the fovea and the formation of LRM (yellow arrow), BCVA = 1.0

У 29/47 пациентов пусковой механизм развития ЛРМ был отчетливо связан с классическими ЭРМ, тракционное воздействие которых приводило к разрыву внутренних слоев фовеа и формированию ЛРМ (рис. 4).

Ретроспективный анализ и динамическое наблюдение изменений на ОКТ пациентов с ЛРМ показали, что заболевание носит медленно прогрессирующее течение (рис. 5). Наиболее выраженные прогрессирующие изменения наступали через $18,6 \pm 13,7$ мес. с момента начала наблюдения.

В своей практике динамику дальнейшего развития ЛРМ мы оценивали по следующим основным параметрам:

1. Снижение МКОЗ и появление или усиление метаморфозий.

Стабильная МКОЗ за период наблюдения прослеживалась у 19/47 (40 %) пациентов, у остальных – снизилась с $0,59 \pm 0,17$ ($\delta = 0,004$; ДИ [0,586; 0,594]) до $0,41 \pm 0,23$ ($\delta = 0,005$; ДИ [0,405; 0,415]), $p = 0,04$. При этом в группе больных с вовлечением в патологический процесс внешнего фоторецепторного сегмента макулы (НПМ и ЭЗ) отмечены более существенные функциональные нарушения со снижением остроты зрения до $0,32 \pm 0,11$ по сравнению с исходной.

Число пациентов, предъявляющих жалобы на метаморфозии, возросло с 39/47 (83 %) до 42/47 (89 %).

2. Уменьшение минимальной (центральной) толщины сетчатки вследствие ее прогрессирующей атрофии.

За период наблюдения минимальная толщина сетчатки в проекции фовеа снизилась на 13% – с $148,7 \pm 52,6$ мкм ($\delta = 1,215$; ДИ [147,485; 149,915]) до $127,4 \pm 44,3$ мкм ($\delta = 1,023$; ДИ [126,377; 128,423]), $p = 0,04$.

3. Увеличение максимальной толщины сетчатки в парафовеолярной области.

Нарастающая тракция со стороны эпимакулярной мембраны, возникновение и прогрессирование интравитреального отека привело к утолщению сетчатки с $388,9 \pm 44,2$ мкм ($\delta = 1,021$; ДИ [387,879; 389,921]) до $417,4 \pm 50,5$ мкм ($\delta = 1,166$; ДИ [416,284; 418,516]) $p = 0,03$.

4. Расширение диаметра и глубины ЛРМ.

Замеры диаметра и глубины ЛРМ показали прогрессирующее увеличение на 21 % и 25 % – с $572,41 \pm 138,64$ мкм ($\delta = 3,202$; ДИ [569,208; 575,612]) до $691,35 \pm 112,55$ мкм ($\delta = 2,599$; ДИ [688,751; 693,949]), $p = 0,03$ и с $359,49 \pm 85,32$ мкм ($\delta = 1,970$; ДИ [357,520; 361,460]) до $449,64 \pm 77,28$ мкм ($\delta = 1,785$; ДИ [447,885; 451,425]), $p = 0,01$.

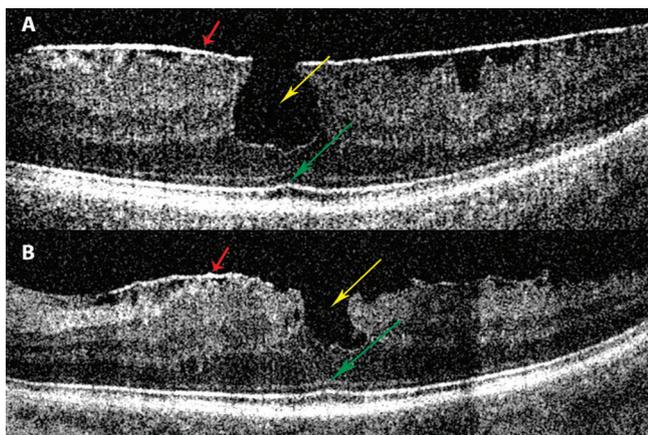


РИС. 4.

А – пациент М., 65 лет. **В** – пациент Б., 66 лет. На ОКТ эпимакулярные мембраны (красные стрелки) привели к «пиллообразной деформации» поверхности макулы с формированием в фовеолярной области ЛРМ (желтые стрелки). При этом сохранность наружной пограничной мембраны и эллипсоидной зоны (зеленые стрелки) обеспечивает высокие зрительные функции

FIG. 4.

A – patient M., 65 years old. **B** – patient B., 66 years old. On OCT, epimacular membranes (red arrows) led to a “sawtooth deformation” of the macular surface with the formation of LMH in the foveolar region (yellow arrows). At the same time, the preservation of the external limiting membrane and the ellipsoid zone (green arrows) ensures high visual functions

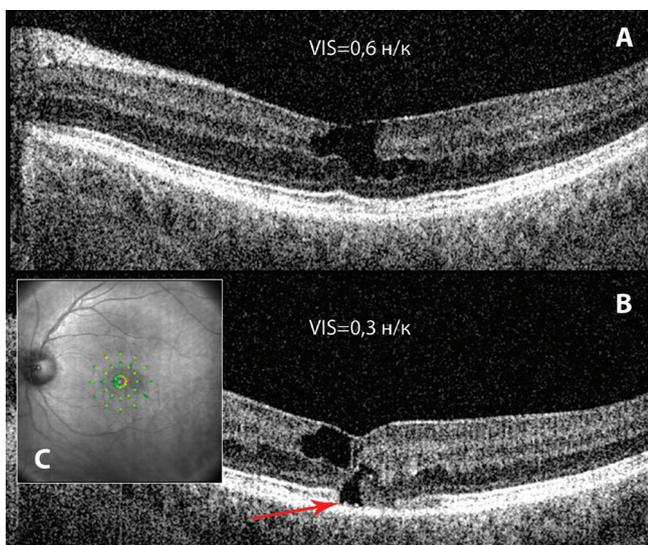


РИС. 5.

Пациент К., 65 лет. Прогрессирование ЛРМ по данным ОКТ и микропериметрии. **А** – ОКТ пациента с ЛРМ. Сохранность структур внешнего фоторецепторного сегмента макулы обеспечивало стабильное течение и высокие зрительные функции. **В** – через 6 месяцев – вовлечение в патологический процесс наружной пограничной мембраны и эллипсоидной зоны с резким снижением МКОЗ. **С** – по данным микропериметрии – снижение центральной фовеолярной чувствительности макулы с 23,1 дБ до 21,4 дБ и появление абсолютной скотомы

FIG. 5.

Patient K., 65 years old. Progression of LMH according to OCT and microperimetry data. **A** – OCT of a patient with LMH. The preservation of the structures of the external photoreceptor pigment of the macula ensured stable flow and high visual functions. **B** – after 6 months – involvement of the outer boundary membrane and the ellipsoid zone in the pathological process with a sharp decrease in BCVA. **C** – according to microperimetry data – a decrease in the central foveolar sensitivity of the macula from 23.1 dB to 21.4 dB and the appearance of an absolute scotoma

5. Увеличение объема макулы.

Объем макулы увеличился с $8,01 \pm 1,44 \text{ мм}^3$ ($\delta = 0,033$; ДИ [7,977; 8,043]) до $8,35 \pm 1,39 \text{ мм}^3$ ($\delta = 0,032$; ДИ [8,318; 8,382]), $p = 0,01$.

6. Вовлечение микроструктур внешнего фоторецепторного сегмента макулы (появление дефектов в наружной пограничной мембране и эллипсоидной зоне).

Исходно вовлечение в патологический процесс внешнего фоторецепторного слоя с развитием дефектов в НПМ и ЭЗ диагностировано у 15/47 (32 %) и 13/47 (28 %) пациентов соответственно; протяженность этих дефектов составила $237,51 \pm 226,27 \text{ мкм}$ и $182,37 \pm 177,87 \text{ мкм}$ соответственно. В процессе мониторинга количество пациентов с наблюдаемыми дефектами возросло до 21/47 (45 %) и 19/47 (40 %) соответственно с расширением их протяженности до $275,34 \pm 197,21 \text{ мкм}$ ($p = 0,01$) и $198,37 \pm 192,64 \text{ мкм}$ ($p = 0,05$) соответственно.

7. Отрицательная динамика показателей микропериметрии (изменение положения точки фиксации и ее стабильности, снижение порога чувствительности сетчатки, появление скотом).

Для микропериметрии использовали периметр «MAIA» (Centervue, Padova, Italy) в режиме «Expert test». За период наблюдения произошло смещение точки фиксации: фовеолярная фиксация уменьшилась с 42 (89 %) до 35 (74 %), парафовеолярная фиксация увеличилась с 5 (11 %) до 12 (26 %). Стабильность фиксации также претерпела изменения и оценивалась как: стабильная у 23 (49 %) пациентов, относительно нестабильная у 19 (40 %) и нестабильная у 5 (11 %). Средняя макулярная чувствительность по шкале «Average Threshold» практически не изменилась и составила $26,33 \pm 2,19 \text{ дБ}$ (исходная – $27,42 \pm 2,51 \text{ дБ}$), что по шкале соответствует «нормальным значениям – 25–36 дБ; различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Центральная фовеолярная чувствительность снизилась более значимо – до $21,87 \pm 2,38 \text{ дБ}$ (исходная – $24,37 \pm 2,38 \text{ дБ}$), что по шкале соответствует «низкому результату – ниже 22 дБ».

Совокупность всех результатов исследования и их анализ позволяли нам определяться с тактикой ведения пациентов с ЛРМ: дальнейшее динамическое наблюдение или хирургическое вмешательство.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что в настоящее время существуют четкие критерии диагностики ЛРМ по данным ОКТ. Длительный мониторинг за пациентами доказал, что заболевание имеет медленно прогрессирующее течение. При этом оценка прогрессирования ЛРМ должна быть комплексной, основываться на морфологических и функциональных результатах обследования, что позволит правильно выбрать и оптимизировать тактику ведения данных пациентов.

Финансирование

Авторы не получали финансирование на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Meuer S, Myers C, Klein B. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 2015; 122(4): 787-795. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.10.014
2. Wu L, Bradshaw R. Primary Lamellar Macular Holes: To Vit or Not to Vit. *J Clin Med*. 2022; 11(17): 5046. doi: 10.3390/jcm11175046
3. Gass J. Lamellar macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction: a clinicopathologic case report. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1975; 73: 231-250. doi: 10.1001/archophth.1976.03910030391008
4. Klein B, Hiner C, Glaser B, Murphy R, Sjaarda R, Thompson J. Fundus Photographic and Fluorescein Angiographic Characteristics of Pseudoholes of the Macula in Eyes with Epiretinal Membranes. *Ophthalmology*. 1995; 102: 768-774. doi: 10.1016/S0161-6420(95)30957-8
5. Parolini B, Schumann R, Cereda M. Lamellar macular hole: a clinicopathologic correlation of surgically excised epiretinal membranes. *Investigative ophthalmology and visual science*. 2011; 52(12): 9074-9083. doi: 10.1167/iovs.11-8227
6. Pang C, Maberley D, Freund K. Lamellar hole-associated epiretinal proliferation: a clinicopathologic correlation. *Retina*. 2016; 36(7): 1408-1412. doi: 10.1097/IAE.0000000000001069
7. Theodossiadi P, Grigoropoulos V, Emfietzoglou I. Evolution of lamellar macular hole studied by optical coherence tomography. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2009; 247(1): 13-20. doi: 10.1007/s00417-008-0927-z
8. Haouchine B, Massin P, Tadayoni R, Erginay A, Gaudric A. Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138(5): 732-739. doi: 10.1016/j.ajo.2004.06.088
9. Konidaris V, Androudi S, Alexandridis A, Dastiridou A, Brazitikos P. Optical coherence tomography-guided classification of epiretinal membranes. *Int Ophthalmol*. 2015; 35(4): 495-501. doi: 10.1007/s10792-014-9975-z
10. Clamp F, Wilkes G, Leis L, McDonald H, Johnson R, Jumper J, et al. En face spectral domain optical coherence tomography analysis of lamellar macular holes. *Retina*. 2014; 34(7): 1360-1366. doi: 10.1097/IAE.0000000000000115
11. Зиннатуллин А.А. Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М. ОКТ-диагностика ламеллярных макулярных разрывов. Обзор литературы. *Современные техноло-*

зии в офтальмологии. 2019; 3: 47-50. [Zinnatullin AA, Gilmanshin TR, Zajnullin RM. OCT diagnostics of lamellar macular holes. Literature review. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2019; 3: 47-50. (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2019-3-47-50

12. Шпак А.А., Шкворченко Д.О., Ведерникова О.Ю. Естественное течение пластинчатых макулярных отверстий. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136(4): 5-10. [Shpak AA, Shkvorchenko DO, Vedernikova OY. Natural history of lamellar macular holes. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020; 136(4): 5-10. (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma20201360415

13. Жоголев К.С., Байбородов Я.В., Панова И.Е. Особенности течения ламеллярных макулярных разрывов, сопровождающихся развитием эпиретинальной пролиферации. *Вестник офтальмологии*. 2022; 138(6): 20-25. [Zhogolev KS, Bajborodov YaV, Panova IE. Features of the course of lamellar macular holes, accompanied by the development of epiretinal proliferation. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2022; 138(6): 20-25. (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma202213806120

14. Witkin A, Ko T, Fujimoto J. Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: an ultrahigh-resolution optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2006; 113(3): 388-397. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.047

15. Duker J, Kaiser P, Binder S. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013; 120: 2611-2619. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042

16. Compera D, Entchev E, Haritoglou C. Correlative microscopy of Lamellar Hole Associated Epiretinal proliferation. *J. Ophthalmol*. 2015; 2015: 450212. doi: 10.1155/2015/450212

17. Govetto A, Dacquay Y, Farajzadeh M. Lamellar Macular Hole: Two Distinct Clinical Entities? *Am J Ophthalmol*. 2016; 164: 99-109. doi: 10.1016/j.ajo.2016.02.008

18. Vogt D, Bottoni F, Priglinger S. Lamellar macular holes with hyporeflexive epiretinal proliferation : OCT diagnostics and clinical course. *Ophthalmologe*. 2017; 114(12): 1100-1109. doi: 10.1007/s00347-017-0597-5

19. Столяренко Г.Е., Колчин Л.В., Диденко Л.В. Пористая коралловидная структура – новое представление о морфологии внутренней пограничной мембраны сетчатки? *Вестник офтальмологии*. 2016; 132(6): 70-77. [Stolyarenko GE, Kolchin LV, Didenko LV. Porous coral-like structure – a new understanding of the morphology of the internal limiting membrane of the retina? *Russian Annals of Ophthalmology*. 2016; 132(6): 70-77. (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2016132670-77

20. Mino M, Matoba R, Kanzaki Y, Kimura S, Hosokawa M, Shiode Y, et al. Quantitative analyses of retinal traction force and metamorphopsia in lamellar macular hole and related diseases. *Y. Ophthalmol Sci*. 2023; 3(3): 100305. doi: 10.1016/j.xops.2023.100305

21. Pang C, Spaide R, Freund K. Epiretinal proliferation seen in association with lamellar macular holes: A distinct clinical entity. *Retina*. 2014; 34: 1513-1523. doi: 10.1097/IAE.0000000000000163

22. Chehaibou I, Pettenkofer M, Govetto A. Identification of epiretinal proliferation in various retinal diseases and vitreoretinal interface disorders. *Int. J. Retin. Vitro*. 2020; 6: 31. doi: 10.1186/s40942-020-00233-0

23. Hubschman J, Govetto A, Spaide R, Schumann R, Steel D, Figueroa M, et al. Optical coherence tomography-based consensus definition for lamellar macular hole. *Br. J. Ophthalmol*. 2020; 104: 1741-1747. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315432

Сведения об авторах

Стебнев Сергей Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры «Клиническая медицина» частного учреждения образовательной организации высшего образования Медицинский университет «Реавиз»; директор клиники «Хирургия глаза»; e-mail: stebnev2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5497-9694>

Стебнев Вадим Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры «Клиническая медицина» частного учреждения образовательной организации высшего образования Медицинский университет «Реавиз»; хирург клиники «Хирургия глаза»; e-mail: vision63@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4539-7334>

Малов Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры «Клиническая медицина» частного учреждения образовательной организации высшего образования Медицинский университет «Реавиз»; хирург клиники «Хирургия глаза»; e-mail: i.v.malov@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2874-9585>

Гуменникова Юлия Валериевна – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры «Высшая математика» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский государственного университета путей сообщения»; e-mail: gumennikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8178-6353>

Складчикова Неонилла Ивановна – кандидат медицинских наук, врач клиники «Хирургия глаза»; e-mail: vision63@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4750-7661>

Вашченко Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, врач клиники «Хирургия глаза»; e-mail: tatyana.vashchenko.81@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7793-5477>

Information about the authors

Sergey D. Stebnev – Dr. Sc. (Med), professor of the Department of Clinical Medicine at the “Reaviz” Medical University; director of the “Eye Surgery clinic”; e-mail: stebnev2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5497-9694>

Vadim S. Stebnev – Dr. Sc. (Med), professor of the Department of Clinical Medicine at the “Reaviz” Medical University; surgeon of the “Eye Surgery clinic”; e-mail: vision63@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4539-7334>

Igor V. Malov – Dr. Sc. (Med), Professor of the Department of Clinical Medicine of the “Reaviz” Medical University; surgeon of the “Eye Surgery clinic”; e-mail: i.v.malov@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2874-9585>

Julia V. Gumennikova – Cand. Sc. (Phys. and Math.), Associate Professor of the Department of “Higher Mathematics”, Volga State Transport University; e-mail: gumennikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8178-6353>

Neonilla I. Skladchikova – Cand. Sc. (Med.), a doctor at the “Eye Surgery clinic”; e-mail: vision63@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4750-7661>

Tatyana Y. Vashchenko – Cand. Sc. (Med.), a doctor at the “Eye Surgery clinic”; e-mail: tatiana.vashchenko.81@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7793-5477>

Вклад авторов

Стебнев С.Д. - существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, окончательное утверждение версии;

Стебнев В.С. - разработка концепции и дизайна работы, редактирование текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;

Малов И.В. - редактирование текста, окончательное утверждение версии;

Гуменникова Ю.В. - статистическая обработка данных;

Складчикова Н.И. - редактирование текста, окончательное утверждение версии;

Ващенко Т.Ю. - сбор, анализ и обработка материала, редактирование текста, окончательное утверждение версии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ФЕМТО-ЛАСИК В КОРРЕКЦИИ ГИПЕРМЕТРОПИИ И ОЦЕНКА УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПОЛУЧЕННЫМ РЕФРАКЦИОННЫМ ЭФФЕКТОМ

**Фролова Т.Н.,
Хлебникова Л.С.**

Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Фёдорова» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации (664033, г. Иркутск,
ул. Лермонтова, д. 337, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Фролова Татьяна Николаевна,
e-mail: t.grebenuk@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Трудности в коррекции гиперметропии и прогнозировании рефракционного эффекта требуют оптимального выбора коррекции дальновидности средней и высокой степени. При этом не менее важным является адаптация пациента к новому качеству зрения.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ показателей рефракции, оптических аберраций и ретиальной остроты зрения у пациентов после Фемто-ЛАСИК в коррекции гиперметропии в группах с субъективной удовлетворенностью и неудовлетворенностью полученным результатом.

Материалы и методы. В исследование было включено 68 пациентов от 18 до 37 лет ($27,52 \pm 7,3$) с гиперметропией средней и высокой степени. Всем пациентам проведено стандартное обследование с оценкой зрительных функций до и после операции. Степень удовлетворенности проверяли с помощью тестов для оценки качества зрения и астенопических жалоб.

Результаты. В послеоперационном периоде зрение улучшилось у всех пациентов (коэффициент Штреля увеличился в 4 раза, визоконтрастометрия в 2 раза, снижение аберраций хрусталика, роговицы и всей оптической системы глаза в 3 раза). Анкетирование показало повышение качества зрения в 3 раза, симптомы астенопии уменьшились в 2 раза. 14 пациентов (20 %) были недовольны результатом. Возраст этих пациентов превышал на $5,2 \pm 0,61$ лет в сравнении с возрастом удовлетворенных пациентов.

Заключение. Фемто-ЛАСИК является высокоэффективной в коррекции гиперметропии средней и высокой степени в 83 % случаев. Неудовлетворенность полученным результатом наблюдалась при сдвиге рефракционного эффекта в сторону миопии, а также у пациентов старше 30 лет.

Ключевые слова: Фемто-ЛАСИК, гиперметропия, удовлетворенность пациентов, рефракционный эффект

Статья поступила: 11.12.2024
Статья принята: 27.05.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Фролова Т.Н., Хлебникова Л.С. Результаты Фемто-ЛАСИК в коррекции гиперметропии и оценка удовлетворенности пациентов полученным рефракционным эффектом. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 131-140. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.14

THE RESULTS OF FEMTO-LASIK IN THE CORRECTION OF HYPERMETROPIA AND EVALUATION OF PATIENT SATISFACTION WITH THE EFFECT OBTAINED

Frolova T.N.,
Khlebnikova L.S.

Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye
Microsurgery Federal State Institution,
Ministry of health of the Russian
Federation (Lermontov str., 337, 664033
Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana N. Frolova,
e-mail: t.grebenuk@rambler.ru

RESUME

Difficulties in correcting hypermetropia and predicting the refractive effect require an optimal choice of correction of medium and high degree hyperopia. At the same time, it is also important for the patient to adapt to the new quality of vision.

The aim. To perform a comparative analysis of refractive indices, optical aberrations and retinal visual acuity in patients after Femto-LASIK for hyperopia correction in groups with subjective satisfaction and dissatisfaction with the result obtained.

Materials and methods. The study included 68 patients aged 18 to 37 years (27.52 ± 7.3) with moderate to high degree hypermetropia. All patients underwent a standard ophthalmological examination. The assessment of changes in visual functions was carried out before surgery, a day later, 1 and 12 months after surgery. The degree of subjective satisfaction was assessed by using tests of the quality of vision and asthenopic complaints. The severity of asthenopic complaints was determined using the questionnaire "Symptoms of asthenopia with insufficient convergence". The results were processed using standard methods using Statistica 10 programs.

Results. In the postoperative period, vision improved in all patients (Strehl coefficient increased by 4 times, visiocontrastometry by 2 times, reduction of aberrations of the lens, cornea and the entire optical system of the eye by 3 times). The survey showed an increase in the quality of vision by 3 times, the symptoms of asthenopia decreased by 2 times. 14 patients (20 %) were dissatisfied with the result. The age of these patients was 5.2 ± 0.61 years higher than the age of satisfied patients.

Conclusion. Femto-LASIK is highly effective in correcting moderate and high degree hypermetropia in combination with astigmatism in 83 % of cases. Dissatisfaction with the obtained result was observed when the refractive effect shifted towards myopia, as well as in patients over 30 years of age.

Keywords: Femto-LASIK, hypermetropia, patient satisfaction, refractive effect

Received: 11.12.2024
Accepted: 27.05.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Frolova T.N., Khlebnikova L.S. The results of Femto-LASIK in the correction of hypermetropia and evaluation of patient satisfaction with the effect obtained. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 131-140. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.14

Гиперметропическая рефракция достаточно распространена по всему миру, и по данным разных авторов составляет в среднем 30,9 % [1, 2]. Установлено, что наличие слабой рефракции ведет к снижению качества зрения вдаль и вблизи даже у пациентов молодого возраста. При отсутствии адекватной коррекции, попытки получить четкое ретиальное изображение сопровождаются формированием привычного избыточного напряжения аккомодации, в большинстве случаев – амблиопией (25–95 %), дезадаптацией и расстройством бинокулярных функций, развитием косоглазия и появлением астенопических и психоэмоциональных нарушений [3-6]. Все это определяет стремление пациентов к адекватной коррекции, однако далеко не все из них готовы пользоваться очками или линзами, несмотря на сложности фокусировки и астенопические жалобы. Достаточно часто молодым пациентам даже с высокой степенью гиперметропии удается компенсировать большую часть аномалии рефракции с сохранением высоких зрительных функций благодаря аккомодационным способностям глаза [7, 8].

В коррекции гиперметропии до 5 дптр наиболее распространены рефракционные лазерные операции методом ЛАСИК и Фемто-ЛАСИК, так как именно в этих случаях результат считается наиболее предсказуемым. При аметропии высокой степени некоторые хирурги считают операцией выбора интраокулярную коррекцию с имплантацией ИОЛ [9-12], однако, этот подход является достаточно дискуссионным и неоднозначным.

Помимо достижения желаемого рефракционного эффекта, не менее важным является адаптация пациента к новому качеству зрения. Часто пациенты бывают не удовлетворены результатом в ранние или отдаленные сроки после операции, что сложно объяснить с позиции оптики. Такие трудности в коррекции гиперметропии и прогнозировании рефракционного

результата объясняют продолжающиеся поиски оптимального выбора коррекции дальновидности средней и высокой степени [11, 13-15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ показателей рефракции, оптических аберраций и ретиальной остроты зрения у пациентов после Фемто-ЛАСИК в коррекции гиперметропии в группах с субъективной удовлетворенностью и неудовлетворенностью полученным результатом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия и пересмотренной в октябре 2000 г.) (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено локальным Этическим комитетом (Протокол от 11.12.2023 г. № 11). От каждого пациента получено информированное согласие.

В исследование было включено 68 пациентов в возрасте от 18 до 37 лет $27,52 \pm 7,3$) соотношение женщин: мужчин – 54 % : 46 %. Основным критерием включения было наличие гиперметропической рефракции, которая варьировала от 4,0 до 8,25 дптр ($5,87 \pm 1,04$) и гиперметропического астигматизма от 0,5 до 3,0 дптр ($1,25 \pm 0,83$) (табл. 1).

Стандартное обследование пациентов включало в себя: оценку некоррегированной остроты зрения вдаль и вблизи, коррегированной остроты зрения вдаль, рефрактометрию, визоконтрастометрию, функцию рассеивания точки (коэффициент Штреля), симуляцию зрения по оптотипам таблицы Снеллена

ТАБЛИЦА 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Показатели	M ± σ
Сила преломления роговицы, дптр	42,34 ± 1,22
Аксиальная длина глаза, мм	22,08 ± 0,32
НКОЗ вдаль	0,51 ± 0,26
КОЗ вдаль	0,83 ± 0,19
НКОЗ вблизи	0,24 ± 0,17
Толщина роговицы, мкм	536 ± 48,8
Сферический компонент рефракции, дптр	5,87 ± 1,04
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	1,25 ± 0,84
Объем абляции	98,61 ± 24,7

Примечания: НКОЗ – некоррегированная острота зрения; КОЗ – коррегированная острота зрения.

TABLE 1

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS

и среднеквадратичное число аберраций на приборе «Sirius Piramis»; оценку параметров роговицы проводили с помощью Шаймпфлюг-камеры «Pentacam» и ОСТ переднего отрезка. Оценка изменения зрительных функций, структурных показателей роговицы и степень удовлетворенности пациентов проводилась 4 раза: до операции, через день, через 1 и 12 месяцев после операции. Степень субъективной удовлетворенности оценивали с помощью тестов для оценки качества зрения и астенопических жалоб. Опросник «Качество зрения» (Quality of vision, QoV), который модифицировали до 18 пунктов, включал оценку 6 симптомов: блики, ореолы, затуманенное зрение, двойные изображения, колебание зрения, трудности с оценкой восприятия расстояния, и степень их выраженности по трем шкалам (частота, тяжесть и степень беспокойства). Результаты оценивали от 0 до 100 баллов, где более высокие значения указывают на ухудшение качества зрения.

Наличие и степень выраженности астенопических жалоб определяли с помощью опросника «Симптомы астенопии при недостаточности конвергенции» (Convergence Insufficiency Symptom Survey, CISS, США). Анкета состояла из 15 пунктов, которые оценивали различные симптомы, возникающие во время работы на близком расстоянии, например, при чтении или выполнении задач на близком расстоянии. Каждый пункт оценивали по 5-ти бальной шкале, где степень выраженности симптомов астенопии соответствовала: 1 балл – «никогда» и 5 баллов – «всегда». Сумма баллов 21 и выше свидетельствовала о наличии астенопии.

Операция Фемто-ЛАСИК проводилась по стандартной технологии. Первым этапом с помощью фемтолазера VisuMax (Германия) формировался роговичный клапан диаметром 9,5 мм и толщиной 110 мкм, вторым этапом проводилась абляция роговицы на эксимерном лазере Schwind Amaris 1050RS (Германия), с диаметром оптической зоны $6,69 \pm 0,05$ мм и переходной – $8,51 \pm 0,13$ мм. Расчет параметров лазерной абляции проводился с учетом общепринятых правил: остаточная толщина роговичного ложа не должна быть менее

300 мкм (правило Барракера), объем одномоментной абляции не должен превышать 140 мкм, расчетные показатели кератометрии не более 48,0 дптр [7, 12].

Основываясь на данных, представленных разными авторами и с учетом сложившейся клинической практики, расчет планируемого сферического компонента делали на остаточную гиперметропию в пределах 1 дптр, принимая во внимание разницу манифестной и циклоплегической рефракции, а также субъективной КОЗ до операции. Однако, в зависимости от исходных показателей кератометрии и степени гиперметропии, рефракция цели планировалась индивидуально для каждого отдельного случая. Если при планировании расчетные значения кератометрии могли превысить 48,0 дптр пациента предупреждали об остаточном эффекте с целью соблюдения «безопасной» кривизны роговицы в послеоперационном периоде.

Полученные результаты исследования заносились в базу данных и обрабатывались стандартными методами математической статистики с помощью программ Statistica 10, (США) и Microsoft Office Excel, 2007 (США). Результаты представлены в виде средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (σ), также использовался критерий Манна – Уитни и Уилкоксона, данные считались статистически значимыми при уровне показателя $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было установлено, что в раннем послеоперационном периоде (1 сутки) некорректированная острота зрения вдаль незначительно повысилась в среднем с $0,51 \pm 0,26$ до $0,59 \pm 0,25$ ($p = 0,06$) (табл. 2). Через 12 месяцев после операции некорректированная острота зрения составила в среднем $0,74 \pm 0,24$, превышая исходные показатели на 30 %, однако, корректированная острота зрения в среднем не достигла дооперационных значений $0,75 \pm 0,23$ по сравнению с $0,83 \pm 0,19$ ($p = 0,02$).

ТАБЛИЦА 2

ДИНАМИКА НКОЗ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРМЕТРОПИИ МЕТОДОМ ФЕМТО-ЛАСИК

Сроки наблюдения	НКОЗ вдаль $M \pm \sigma$	НКОЗ вблизи $M \pm \sigma$
До операции (1)	$0,51 \pm 0,26$	$0,24 \pm 0,17$
1 сутки (2)	$0,59 \pm 0,25$	$0,52 \pm 0,2$
1 месяц (3)	$0,65 \pm 0,28$	$0,53 \pm 0,18$
12 месяцев (4)	$0,74 \pm 0,24$	$0,54 \pm 0,19$
p	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{1-4} < 0,0001$	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$

TABLE 2

UCVA DYNAMICS AFTER HYPERMETROPIA CORRECTION BY FEMTO-LASIK

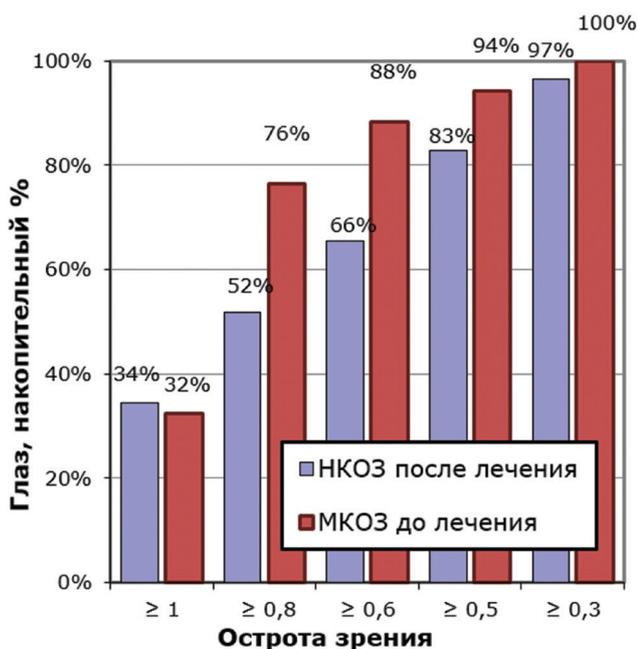


РИС. 1.
Оценка эффективности рефракционной операции Фемто-ЛАСИК в отдаленный послеоперационный период у пациентов с гиперметропией

FIG. 1.
Femto-LASIK refractive surgery efficacy evaluation in a long-term postoperative period in patients with hypermetropia



РИС. 2.
Гистограмма соотношения послеоперационной НКОЗ к исходной КОЗ у пациентов с гиперметропией после Фемто-ЛАСИК

FIG. 2.
Ratio histogram of postoperative UCVA to baseline CVA in patients with hypermetropia after Femto-LASIK

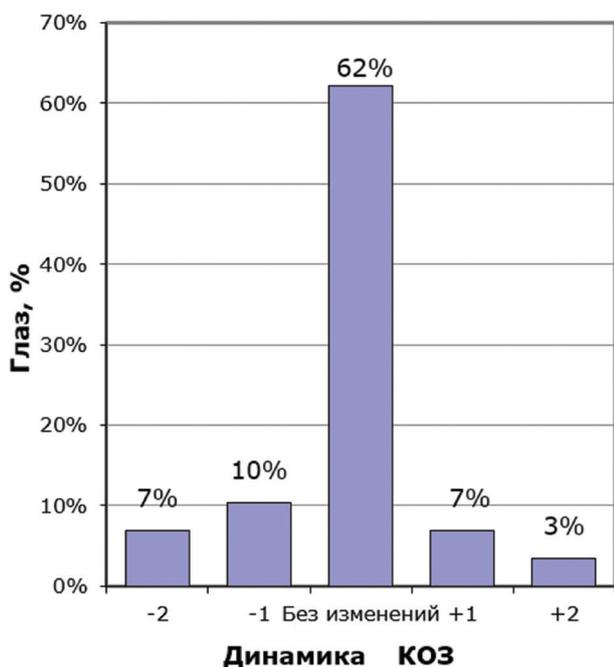


РИС. 3.
Гистограмма изменения корригированной остроты зрения у пациентов с гиперметропией после Фемто-ЛАСИК в отдаленном периоде

FIG. 3.
Corrected visual acuity changes histogram in patients with hypermetropia after Femto-LASIK in the long-term follow up period

От 0,8 до 1,0 НКОЗ была получена в 86 % случаев (рис. 1), при этом в 76 % НКОЗ достигла дооперационных значений КОЗ или была лучше (рис. 2). В то же время у 24 % НКОЗ была ниже предоперационных значений КОЗ: в 7 % на одну строчку, в 17 % на две и более (рис. 2). Важно отметить, что у этих пациентов в послеоперационном периоде была получена миопическая рефракция от 0,5 до 0,75 дптр, что возможно частично обуславливало недостаточный рефракционный результат.

В целом индекс эффективности, представляющий собой соотношение НКОЗ к исходной КОЗ, составил 0,89. Важным показателем рефракционной хирургии является индекс безопасности, представляющий собой соотношение КОЗ исходной к КОЗ после операции. В проведенном исследовании индекс безопасности составил 0,91, при этом в 10 % случаев послеоперационная КОЗ превышала исходные значения (рис. 3).

Предоперационный расчет планируемого сферического компонента делали на остаточную гиперметропию в пределах от 0,5 до 1,25 ($1,1 \pm 0,2$). Несмотря на это, клиническая рефракция в послеоперационном периоде в первые сутки варьировала от миопической до слабой гиперметропической в пределах от -2,0 до +1,5 дптр, составив в среднем $-0,04 \pm 0,89$ дптр, через месяц после операции $0,59 \pm 1,01$ дптр и к 12 месяцам $0,84 \pm 0,65$ дптр, с вариабельностью от -0,75 до +2,5 дптр (рис. 4).

Рефракция $\pm 1,0$ дптр была получена в 56 % случаях, из них $\pm 0,5$ дптр – в 38 % случаев. Миопический компонент отмечался в 9 % случаях, гиперметропия более 1,0 дптр в 44 % (рис. 5).

Оценка качества зрения в послеоперационном периоде проводилась с учетом функции рассеивания точки (коэффициент Штреля), симуляции зрения по оптотипам таблицы Снеллена, визоконтрастометрии, абберрометрии роговицы, хрусталика и всей оптической системы глаза. Повышение качества зрения было отмечено у всех пациентов, о чем свидетельствовало увеличение значений коэффициента Штреля в 4 раза,

визоконтрастометрии в 2 раза, снижение aberrаций хрусталика и всей оптической системы глаза в 3 раза (табл. 3).

По данным анкетирования в послеоперационном периоде было выявлено повышение качества зрения в 3 раза, с 25,9 до 7,8 баллов, симптомы астенопии, связанные с недостаточностью конвергенции, уменьшились в 2 раза (табл. 4).

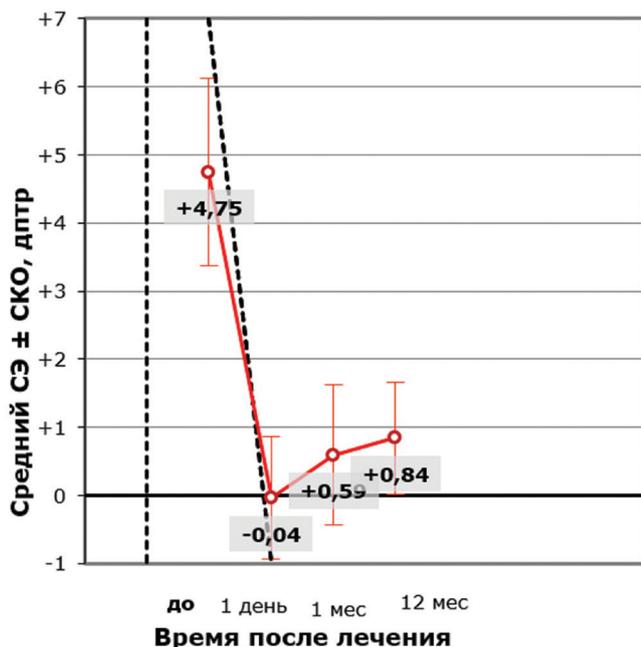


РИС. 4.
Динамика изменения сферического эквивалента рефракции в различные сроки после операции

FIG. 4.
Changes dynamics in the spherical equivalent of refraction at various times after surgery

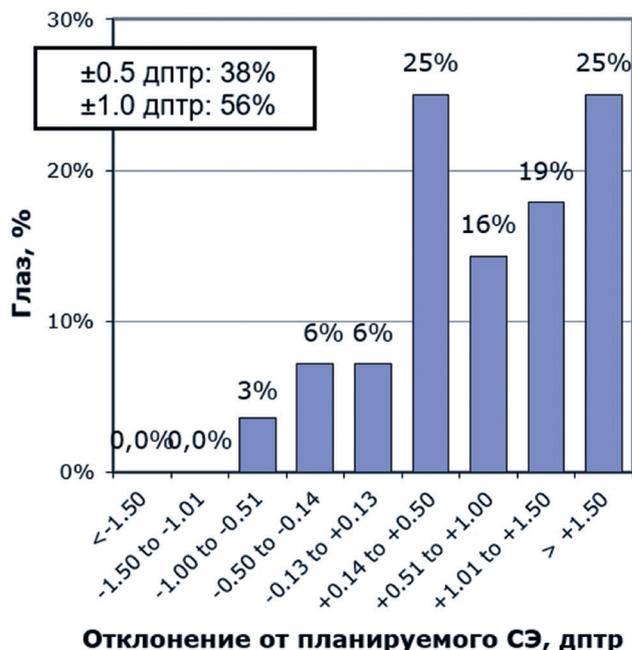


РИС. 5.
График распределения пациентов в зависимости от сферического эквивалента в отдаленном периоде

FIG. 5.
The distribution graph of patients depending on the spherical equivalent in the long-term follow up period

ТАБЛИЦА 3

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЗРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРМЕТРОПИЕЙ ДО И В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ФЕМТО-ЛАСИК, M ± σ

Сроки наблюдения	Функция рассеивания точки (коэффициент Штреля)	Визоконтрастометрия (MTF)	Аберрации оптической системы глаза	Аберрации роговицы	Аберрации хрусталика
До операции (1)	0,06 ± 0,06	0,33 ± 0,15	4,04 ± 1,3	1,15 ± 0,58	3,51 ± 1,36
1 сутки (2)	0,19 ± 0,12	0,78 ± 0,12	1,47 ± 0,75	0,81 ± 1,0	1,7 ± 1,03
1 месяц (3)	0,28 ± 0,14	0,61 ± 0,13	1,18 ± 0,7	0,87 ± 0,43	1,14 ± 0,67
12 месяцев (4)	0,23 ± 0,08	0,6 ± 0,1	1,21 ± 0,39	0,82 ± 0,44	1,13 ± 0,64
p	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{1-4} = 0,0003$	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$

TABLE 3

VISION QUALITY DYNAMICS IN PATIENTS WITH HYPERMETROPIA BEFORE AND AT DIFFERENT FOLLOW UP PERIOD AFTER FEMTO-LASIK, M ± σ

Однако 14 пациентов (20 %) были недовольны полученной НКОЗ вдаль. Сравнительный анализ полученных данных у этой категории пациентов установил более низкую НКОЗ вдаль и больший разброс полученной рефракции (табл. 5).

Установлено, что разброс полученной рефракции в первой группе находился в пределах от -0,25 до +2,5 дптр, во второй группе от -0,75 до 2 дптр. При этом сдвиг миопической рефракции переносился хуже и наблюдался в большем проценте случаев во второй группе.

Сравнительный анализ кератотопограмм (Sirius Piramis) оптической системы глаза при диаметре зрачка 3 мм по данным функции рассеивания точки (коэффициента Штреля), симуляции зрения по оптотипам таблицы Снеллена, визоконтрастометрии, аберрометрии роговицы, хрусталика и всей оптической системы глаза не выявили различий в группах удовлетворенных и недовольных пациентов (рис. 6).

В то же время анализ кератотопограмм (Sirius Piramis) при максимально широком зрачке у пациентов недовольных качеством зрения выявил снижение коэффициента Штреля в 2 раза в отличие от группы сравнения.

Кроме того было установлено, что пациенты недовольные качеством зрения вдаль были в среднем старше на $5,2 \pm 0,61$ лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности оптической системы глаза с гиперметропической рефракцией продолжают исследовать во всем мире [16, 17]. Известно, что лазерная коррекция данного вида аметропии отличается сложностью прогнозирования рефракционного результата.

Анализ полученных нами результатов показал, что формирование рефракционного эффекта

ТАБЛИЦА 4

СТЕПЕНЬ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРМЕТРОПИЕЙ КАЧЕСТВОМ ЗРЕНИЯ ПОСЛЕ ФЕМТО-ЛАСИК, М ± σ

Сроки наблюдения	Анкета «качество зрения», баллы	Анкета «симптомы астенопии при недостаточности конвергенции», баллы
До операции (1)	25,9 ± 5,71	24,73 ± 4,54
1 сутки (2)	18,45 ± 4,05	15,7 ± 5,2
1 месяц (3)	10,36 ± 4,6	16,35 ± 4,05
12 месяцев (4)	7,8 ± 6,8	13,13 ± 4,47
<i>p</i>	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$

TABLE 4

THE HYPERMETROPIA PATIENTS' SATISFACTION DEGREE WITH THE QUALITY OF VISION AFTER FEMTO-LASIK, M ± σ

ТАБЛИЦА 5

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НКОЗ И РЕФРАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, УДОВЛЕТВОРЕННЫХ И НЕУДОВЛЕТВОРЕННЫХ ОСТРОТОЙ ЗРЕНИЯ ВДАЛЬ ПОСЛЕ ФЕМТО-ЛАСИК, М ± σ

Группы пациентов	НКОЗ до операции (1)	КОЗ до операции (2)	Сферический компонент до операции (3)	НКОЗ через 12 мес (4)	КОЗ через 12 мес (5)	Сферический компонент через 12 мес (6)	<i>p</i>
1 группа Пациенты, удовлетворенные зрением вдаль	0,52 ± 0,27	0,83 ± 0,19	5,86 ± 1,09	0,78 ± 0,21	0,82 ± 0,2	1,01 ± 0,73	$p_{1-4} < 0,0001$ $p_{2-5} = 0,74$ $p_{3-6} < 0,0001$
2 группа Пациенты, недовольные зрением вдаль	0,47 ± 0,2	0,81 ± 0,16	5,92 ± 0,77	0,43 ± 0,08	0,51 ± 0,07	0,68 ± 0,95	$p_{1-4} = 0,31$ $p_{2-5} < 0,0001$ $p_{3-6} < 0,0001$

TABLE 5

UCVA AND REFRACTION COMPARATIVE ASSESSMENT IN PATIENTS SATISFIED AND DISSATISFIED WITH DISTANT VISUAL ACUITY AFTER FEMTO-LASIK, M ± σ

происходит постепенно с достижением максимальной остроты зрения к году после операции. При этом на недостаточный функциональный результат вдаль оказывает влияние получение миопической рефракции, особенно в ранние сроки после операции, которая постепенно нивелируется к году, что согласуется с данными литературы [18, 19].

Независимо от полученного рефракционного эффекта уже в ранние сроки после Фемто-ЛАСИК отмечается значительное улучшение зрения, о чем свидетельствует увеличение коэффициента Штреля, показателей визоконтрастности и снижение aberrаций роговицы, хрусталика и всей оптической системы глаза.

Известно, что гиперметропия сопровождается наличием астенопии, нарушениями аккомодации

и бинокулярных функций [16] и это, в свою очередь, оказывает влияние на качество зрения. И даже те пациенты, которые в юном возрасте, благодаря аккомодационным способностям глаза, не испытывали особых проблем при зрительной нагрузке, уже к ближе к 30 годам начинают активно предъявлять астенопические жалобы.

Возможно, что снижение аккомодации, ассоциированное с возрастом пациентов, обуславливает и неудовлетворенность рефракционным эффектом в коррекции гиперметропии после Фемто-ЛАСИК.

Было установлено, что возраст неудовлетворенных пациентов варьировал от 30 до 35 лет, и в среднем превышал на $5,2 \pm 0,61$ лет пациентов группы сравнения, что необходимо учитывать на этапе планирования операции.

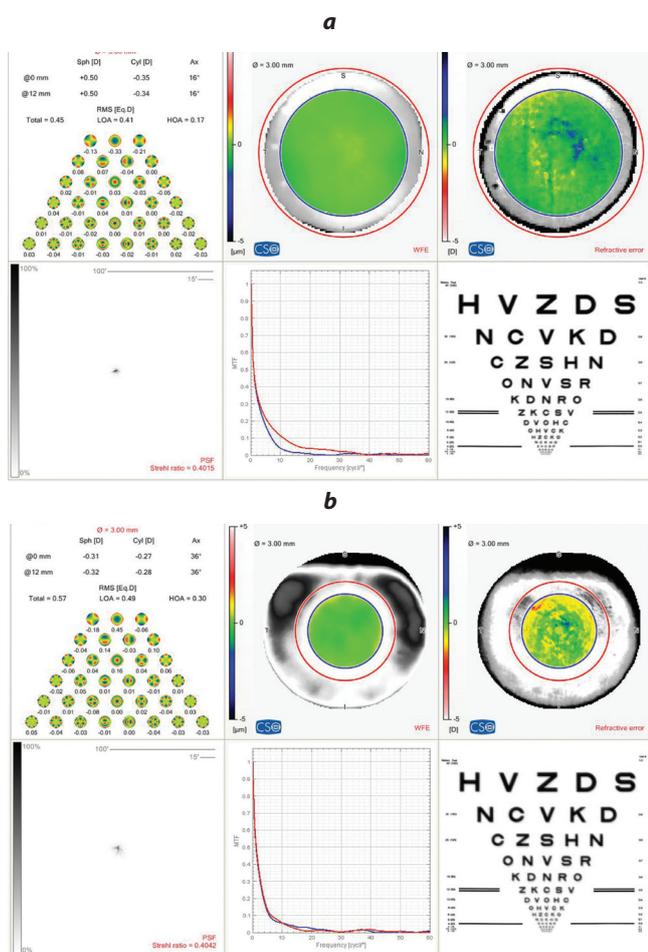


РИС. 6. *Протокол состояния оптической системы после операции: а) пациента, удовлетворенного качеством зрения вдаль, с субъективной оценкой качества зрения в 2 балла; коэффициент Штреля 0,4; б) пациента неудовлетворенного зрением вдаль, с субъективной оценкой качества зрения в 14 баллов; коэффициент Штреля 0,4*

FIG. 6. *Protocol of the optical system after surgery: a) a patient satisfied with distant vision quality, with a subjective assessment of the vision quality in 2 points; Strehl coefficient 0.4 b) a patient unsatisfied with distant vision quality, with a subjective assessment of the vision quality in 14 points; Strehl coefficient 0.4*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Операция Фемто-ЛАСИК является высокоэффективной в коррекции гиперметропии средней и высокой степени в сочетании с астигматизмом в 83 % случаев, несмотря на возможность получения рефракционного эффекта $\pm 1,0$ дптр лишь в 56 % случаев. Удовлетворенность пациентов полученным результатом в 80 % характеризовалась повышением качества зрения вблизи, уменьшением или отсутствием астенопических жалоб при работе на среднем расстоянии.

Неудовлетворенность полученным результатом вдаль наблюдалась при сдвиге рефракционного эффекта в сторону миопии, а также у пациентов в возрасте старше 30 лет.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hashemi H, Fotouhi A, Yekta A, et al. Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis. *J Curr Ophthalmol*, 2017; 30(1): 3-22. doi: 10.1016/j.joco.2017.08.009
2. Куликова И.Л., Пикусова С.М., Авершина Л.А. Результаты коррекции гиперметропии с помощью лазерного *in situ* кератомилеза с фемтолазерным сопровождением (Фемто-ЛАЗИК). *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 5: 200-203. [Kulikova IL, Pikusova SM, Avershina LA. Results of hypermetropia correction using laser *in situ* keratotomy with femtolaser accompaniment (Femto-LASER). *Modern technologies in ophthalmology*. 2019; 5: 200-203. (In Russ.)].
3. Овечкин И.Г., Трубилин В.Н., Грищенко И.В., и др. Научное обоснование, разработка и оценка клинической эффективности методики лечения аккомодационной астенопии у пациентов с гиперметропией. *Современная оптометрия*. 2017; 5(105): 22-29. [Ovechkin IG, Trubilin VN, Grishchenko IV, et al. Scientific sub-

stantiation, development and evaluation of the clinical effectiveness of the treatment of accommodative asthenopia in patients with hypermetropia. *Modern optometry*. 2017; 5(105): 22-29. (In Russ.).

4. Катаргина Л.А., Тарутта Е.П., Проскурина О.В. и др. Аккомодация: к вопросу о терминологии. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 4(3): 93-94. [Katargina LA, Tarutta EP, Proskurina OV, et al. Accommodation: on the issue of terminology. *Russian Ophthalmological Journal*. 2011; 4(3): 93-94. (In Russ.).]

5. Мушкова И.А., Майчук Н.В., Маркова Е.Ю. и др. Современный взгляд на проблему послеоперационного астенопического синдрома у пациентов после кераторефракционной операции. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2018; 15(4): 374-381. [Mushkova IA, Maichuk NV, Markova EYu, et al. A modern view on the problem of postoperative asthenopic syndrome in patients after keratorefractive surgery. Literature review. *Ophthalmology*. 2018; 15(4): 374-381. (In Russ.).]

6. Ивашина А.И. Хирургическая коррекция гиперметропии. Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл. М., 2000. [Ivashina AI. *Surgical correction of hypermetropia*. Congress of Ophthalmologists of Russia, 7th: Tez. dokl. M., 2000. (In Russ.).]

7. Балашевич Л.И. Клиническая корнеотопография и aberromетрия. М.: Наука, 2008. [Balashevich LI. *Clinical corneotopography and aberrometry*. M.: Nauka, 2008. (In Russ.).]

8. Розенблюм Ю.З. Рефракция, аккомодация и зрение. *Клиническая физиология зрения*. М., 1993. [Rosenblum YZ. *Refraction, accommodation and vision. Clinical physiology of vision*. M., 1993. (In Russ.).]

9. Strenk SA, Strenk LM, Koretz JF. The mechanism of presbyopia. *Prog Retin Eye Res*. 2005; 24(3): 379-393. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.11.001

10. Schallhorn SC, Teenan D, Venter JA, Schallhorn JM, et al. Monovision LASIK Versus Presbyopia-Correcting IOLs: Comparison of Clinical and Patient-Reported Outcomes. *J Refract Surg*. 2017; 33(11): 749-758. doi: 10.3928/1081597X-20170721-03

11. Bourne RA, Flaxman SR, Braithwaite T, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Glob Health*. 2017; 13(9): 888-897. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30293-0

12. Майчук Н.В., Мушкова И.А., Малышев И.С., Образцова М.Р. Дискуссионные вопросы лазерной коррекции при гиперметропии: анализ литературы и реальная клиническая практика. *Офтальмология*. 2022;

19(2): 350-358. [Maichuk NV, Mushkova IA, Malyshev IS, Obratsova MR. Controversial issues of laser correction in hypermetropia: literature analysis and real clinical practice. *Ophthalmology*. 2022; 19(2): 350-358. (In Russ.).] doi: 10.18008/1816-5095-2022-2-350-358

13. Чупров А.Д., Илюхин Д.А. Анализ результатов лазерной коррекции гиперметропии методом Фемто-ЛАЗИК. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016; 5: 203-204. [Chuprov AD, Ilyukhin DA. Analysis of the results of laser correction of hypermetropia by femtolasic. *Modern technologies in ophthalmology*. 2016; 5: 203-204. (In Russ.).]

14. Wolffsohn JS, Davies LN. Presbyopia: Effectiveness of correction strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2019; 68: 124-143. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.09.004

15. El-Naggar MT, Hovaghimian DG. Assessment of refractive outcome of femtosecond-assisted LASIK for hyperopia correction. *Electron Physician*. 2017; 9(3): 3958-3965. doi: 10.19082/3958

16. Розанова О.И., Мищенко Т.С., Щуко А.Г., Юрьева Т.Н. Аккомодационный ответ в норме и при аметропии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016; 3: 52-55. [Rozanova OI, Mishchenko TS, Shchuko AG, Yuryeva TN. Accommodation response in norm and with ametropia. *Modern technologies in ophthalmology*. 2016; 3: 52-55. (In Russ.).]

17. Щуко А.Г., Новожилова Е.Т., Розанова О.И., Шолохов Л.Ф. Оценка изменения цилиарной мышцы у пациентов с гиперметропией с помощью методов математического моделирования. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(4): 113-118. [Shchuko AG, Novozhilova ET, Rozanova OI, Sholokhov LF. Evaluation of changes in the ciliary muscle in patients with hyperopia using mathematical modeling methods. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(4): 113-118. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2019-4.4.17

18. Tăbăcaru B, Stanca HT, Pîrvulescu RA, et al. Femtosecond-LASIK outcomes using the VisuMax®-MEL® 80 platform for hyperopia and hyperopic astigmatism refractive surgery. *Exp Ther Med*. 2021; 21(3): 288. doi: 10.3892/etm.2021.9719

19. Кузнецова О.С., Балалин С.В., Солодкова Е.Г. Послеоперационный синдром ложной миопизации у пациентов с гиперметропией после Фемто-ЛАЗИК. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020; 4(15): 330. [Kuznetsova OS, Balalin SV, Solodkova EG. Postoperative false myopization syndrome in patients with hypermetropia after femtolasics. *Modern technologies in ophthalmology*. 2020; 4(15): 330. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Фролова Татьяна Николаевна – врач-офтальмолог Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России; e-mail: t.grebenuk@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7183-5345>

Хлебникова Лариса Сергеевна – врач-офтальмолог Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России; e-mail: khlebnikovals@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0364-072X>

Information about the authors

Tatiana N. Frolova – ophthalmologist of Irkutsk branch of S.N. Fyodorov “Eye microsurgery” Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: t.grebenuk@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7183-5345>

Larisa S. Khlebnikova – ophthalmologist of Irkutsk branch of S.N. Fyodorov “Eye microsurgery” Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: khlebnikoals@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0364-072X>

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ И НЕДОНОШЕННОСТЬ В РАЗВИТИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ

**Зиганшин А.М.¹,
Цитерева Э.З.¹,
Фролов А.Л.²**

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Россия)

² ГБУЗ МЗ РБ «Республиканский клинический перинатальный центр» (450106, Респ. Башкортостан, Уфа, ул. Батырская, 41, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Зиганшин Айдар Миндиярович,
e-mail: zigaidar@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Проблема невынашивания беременности актуальна с точки зрения перинатальной и неонатальной заболеваемости и смертности, а также растущими затратами для экономики страны. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год в мире около 15 миллионов детей рождаются раньше положенного срока, причем в течение последних десятилетий этот показатель имеет тенденцию к росту во всех странах. Неонатальная смертность недоношенных детей составляет по данным различных авторов 28 %, при этом около 50–70 % общей перинатальной смертности связано исключительно с осложнениями, обусловленными недоношенностью. В обзоре проведен систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению последствий перенесенных преждевременных родов у недоношенных детей. В исследовании использованы информационные базы данных: eLibrary.ru, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane и на момент написания статьи в сентябре 2024 г. Проанализированы источники последних 10 лет. Поиск производился по ключевым словам: «недоношенность», «детский церебральный паралич», «расстройства аутистического спектра», «синдром гиперактивности и дефицита внимания», «неонатальные судороги», «задержка психического развития». Рассмотрены вопросы распространенности, существующие классификации, влияние факторов риска на организм матери и плода в возникновении преждевременных родов, рождению недоношенных детей и развитие неврологических расстройств.

Статистически подтверждено, что вероятность негативных исходов и смертность значительно снижаются с увеличением гестационного возраста и массы тела при рождении. Чем больше ребёнок находится в утробе матери и больше его вес при рождении, тем выше шансы на благоприятный исход. Проведение профилактики невынашивания беременности, включающей модификацию образа жизни в группах высокого риска, позволит увеличить срок беременности, массу тела плода при рождении и снизит частоту преждевременных родов и количество недоношенных детей, улучшив перинатальные исходы.

Ключевые слова: недоношенность, детский церебральный паралич, расстройства аутистического спектра, синдром гиперактивности и дефицита внимания, неонатальные судороги, задержка психического развития

Статья поступила: 24.09.2024
Статья принята: 16.05.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Зиганшин А.М., Цитерева Э.З., Фролов А.Л. Преждевременные роды и недоношенность в развитии неврологических расстройств у детей. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 141-153. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.15

PREMATURE BIRTH AND PREMATURITY IN THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN CHILDREN

Ziganshin A.M.¹,
Tsitereva E.Z.¹,
Frolov A.L.²

¹ Bashkir State Medical University (Lenina str. 3, Ufa 450008, Russian Federation)

² Republican Clinical Perinatal Center (450106, Republic of Bashkortostan, Ufa, Batyrskaya st., 41, Russian Federation)

Corresponding author:

Aidar M. Ziganshin,
e-mail: zigaidar@yandex.ru

RESUME

The problem of miscarriage is relevant from the point of view of perinatal and neonatal morbidity and mortality, as well as the growing costs to the country's economy. According to the World Health Organization, about 15 million children are born prematurely every year, and over the past decades this figure has tended to increase in all countries. The review provides a systematic analysis of modern domestic and foreign literature devoted to the study of the consequences of premature birth in premature infants. At the time of writing, September 2024, the following information databases were used in the study: eLibrary.ru, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane. The sources of the last 10 years have been analyzed. The search was performed by keywords: "prematurity", "cerebral palsy", "autism spectrum disorders", "Attention deficit hyperactivity disorder", "neonatal seizures", "mental retardation". The issues of prevalence, existing classifications, the influence of risk factors on the mother and fetus in the occurrence of premature birth, premature babies in the development of neurological disorders were considered.

It has been statistically confirmed that the probability of negative outcomes and mortality significantly decrease with an increase in gestational age and birth weight. The longer the child was in the womb and the greater its birth weight – the higher the chances of a favorable outcome. Carrying out the prevention of miscarriage, including lifestyle modification in high-risk groups, will increase the duration of pregnancy, the weight of the fetus at birth, and reduce the frequency of premature birth and the number of premature babies, improving perinatal outcomes.

Key words: prematurity, cerebral palsy, autism spectrum disorders, Attention deficit hyperactivity disorder, neonatal seizures, mental retardation

Received: 24.09.2024
Accepted: 16.05.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Ziganshin A.M., Tsitereva E.Z., Frolov A.L. Premature birth and prematurity in the development of neurological disorders in children. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 141-153. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.15

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации недоношенным плодом считается ребенок, рожденный при сроке беременности от 22 до полных 37 недель, имеющий признаки незрелости жизненно важных органов и систем организма. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год в мире около 15 миллионов детей рождаются раньше срока, причем в течение последних десятилетий этот показатель имеет тенденцию к росту во всех странах. Проблема невынашивания беременности актуальна с точки зрения перинатальной и неонатальной заболеваемости, смертности, а также растущими затратами для экономики страны.

По данным ВОЗ (2020) недоношенными в мире родилось свыше 13,4 млн. детей, что составляет больше одной десятой всех родившихся детей, при этом умерло примерно 900 000 детей (2019) в результате осложнений, связанных с невынашиванием беременности и недоношенностью [1].

Распространённость данной патологии различна в разных странах и связана она с уровнем жизни, качеством оказания медицинской помощи, наличием технологий и методов выхаживания маловесных детей. В начале XXI века данный показатель составлял в США 10,1 %, Англии – 7,8 %, Франции – 7,2 %, Германии – 10 %, Норвегии – 7 % [2]. Уровень преждевременных родов (ПР) в Америке вырос на 12 % в период с 2014 по 2022 год, до 8,67 %, что означает, более 1 из 12 детей рождаются преждевременно [3]. В РФ данный показатель составляет по данным Росстата в среднем 6 % [4].

Неонатальная смертность недоношенных детей (НД) составляет по данным различных авторов 28 %, при этом около 50–70 % общей перинатальной смертности связано исключительно с осложнениями, обусловленными недоношенностью [5]. Заболеваемость НД многократно превышает таковую у доношенных, почти каждый третий ребёнок, родившийся недоношенным, страдает детским церебральным параличом (ДЦП), тяжесть и частота осложнений у них прямо пропорциональна сроку наступления ПР. Рождение детей с экстремально низкой массой тела зачастую заканчивается инвалидностью, которая может не только выражаться в нарушении общего психомоторного развития, но и сопровождаться слепотой, глухотой, церебральными нарушениями, хроническими заболеваниями лёгких и т.д. В связи с этим проблема ПР становится одной из актуальных проблем современного здравоохранения [6].

В мировой практике существуют несколько классификаций для определения срока беременности НД. По сроку беременности: 1-ой степени соответствует 37–35 недель, 2-ой – 34–32, 3-ей – 31–29 и 4-ой – 28 и 22 недели гестации [7]. В клинической практике рекомендована классификация детей по массе тела при рождении, где массе тела 2500–1500 г соответствуют дети с низкой массой тела (НМТ); 1500–1000 г – с очень низкой массой (ОНМТ) и с массой 1000 г и 500 г. с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ).

В отечественной и зарубежной литературе принято выделять группы факторов риска (ФР), позволяющих рассчитать вероятность развития ПР [8, 9]. Рекомендуется разделять модифицируемые, немодифицируемые и потенциально-модифицируемые ФР, что позволяет своевременно выделять группы риска для проведения лечебно-профилактических мероприятий [10]. Различают ФР, связанные с перенесенными в прошлой беременности патологическими состояниями и/или операциями (наличие в анамнезе ПР, поздних выкидышей, двух и более медицинских аборт, более четырёх родов, конизации или ампутации шейки матки). Также ФР, относящиеся к настоящей беременности (низкий социально-экономический уровень жизни, алкогольная/никотиновая/лекарственная зависимость, стрессовая ситуация на работе и/или в семье, возраст беременной менее 18 или более 34 лет, наличие пародонтита). ФР, способствующие развитию ПР при данной беременности: инфекции мочеполовых путей, гипертермия, маточные кровотечения, предлежание плаценты, многоводие, преждевременное «созревание» шейки матки, тяжёлые формы сахарного диабета и различной экстрагенитальной патологии, травмы и хирургические вмешательства во время беременности, наличие ПР в анамнезе [11].

При наличии ФР необходимо учитывать наличие врожденной патологии и пороков развития у плода, генетических и хромосомных аномалий, влияние внутриутробных инфекционных заболеваний. Необходимо учитывать адаптационные возможности недоношенного ребенка, которые напрямую зависят от гестационного срока и массы тела. На сегодня дети с массой тела 1500 г и ниже, сроком беременности <30-31 недели составляют 1 % случаев от всех живорожденных, однако на них приходится 70 % случаев смерти в неонатальном периоде (за исключением детей с врожденными аномалиями) [12].

Существует множество исследований, посвящённых изучению возможностей диагностики и прогнозирования спонтанных преждевременных родов. Прогностически ценной в диагностике угрозы ПР считают оценку длины ШМ (цервикометрию). При длине ШМ 2,5 см и менее риск ПР повышается в 6 раз. При длине ШМ менее 15 мм риск наступления родов до 32 недели беременности составляет 50 %, при длине более 30 мм вероятность начала родов в течение ближайшей недели составляет около 1 %. Наиболее достоверным методом диагностики, по мнению В.Е. Радзинского (2017), служит комбинация цервикометрии (основной метод) и биохимических методов (дополнительных). С целью повышения диагностической ценности цервикометрии некоторые исследователи предлагают оценивать новый критерий — железистый индекс. Исследование слюны на содержание прогестерона: его концентрация была значительно ниже у женщин с развившимися ПР в сравнении с родами в срок ($p = 0,0009$). Увеличение уровня эстриола в слюне более 2,3 нг/мл также может сопровождать развитие угрожающих ПР (специфичность 77 %, чувствительность 71 %). Биохимическое

исследование плазмы периферической венозной крови позволяет определить концентрацию норадреналина. Согласно данным А.И. Малышкиной и соавт. (2017), при её значении 167,6 пг/мл или менее на сроке беременности 24–34 недели следует диагностировать угрожающие ПР. Чувствительность выявленной закономерности составляет 80,3 %, специфичность – 78,4 %, точность – 79,6 %. Увеличение водородного показателя (рН) влажностной среды более 4,4 (ощелачивание) также считают достаточно значимым прогностическим признаком ПР [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обзоре проведен систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению последствий перенесенных преждевременных родов у недоношенных детей. В исследовании использованы информационные базы данных: eLibrary.ru, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane. Поиск производился по ключевым словам: «недоношенность», «детский церебральный паралич», «расстройства аутистического спектра», «синдром гиперактивности и дефицита внимания», «неонатальные судороги», «задержка психического развития». В результате детальной проверки достоверности источников непосредственно для цитирования было отобрано 59 статей, включённых в обзор для исследования.

Особенностью НД, родившихся при ПР, являются: дыхательная недостаточность, нарушения психического развития, неврологические, нейроповеденческие расстройства, трудности в адаптации, социализации, обучении, проблемы со слухом, зрением, инвалидизация от ДЦП [13, 14, 15].

У недоношенного ребенка головка относительно больших размеров, мозговой отдел черепа преобладает над лицевым, наблюдаются открытые роднички – боковой и малый, черепные швы. Подкожная жировая клетчатка развита недостаточно. Отмечается множество пушковых волос (лануго) на теле, обильное количество сыровидной смазки, кожа при этом красная, тонкая, ногти не выходят за кончики пальцев, ушные раковины мягкие и бесформенные, а также податливые кости черепа. У мальчиков яички не опущены в мошонку, а у девочек большие половые губы не прикрывают малые, половая щель зияет [16].

Морфологические характеристики незрелости центральной нервной системы у НД включают: слабую дифференцировку серого и белого вещества, сглаженность мозговых борозд, не завершённую миелинизацию нервных волокон и бедную васкуляризацию подкорковых структур. У детей снижены физиологические рефлексы, мышечный тонус, реакции на внешние раздражители, наблюдаются проблемы с терморегуляцией к пониженной и повышенной температуре тела. В первые две–три недели жизни у НД могут проявляться нистагм, косоглазие, тремор, вздрагивания и клонус стоп [16].

В зависимости от гестационного возраста отличается неврологический статус ребенка. При отсутствииотягщающих ФР у ребенка при 1-ой степени недоношенности в сроки 35–37 недель наблюдаются минимальные неврологические отклонения. В дальнейшем неврологический статус у детей с недоношенностью II–IV степени определяется зрелостью мозга и спецификой течения раннего неонатального периода. НД обычно вялые, у них снижены двигательные реакции. Если реакция сосредоточения и начального прослеживания у доношенных детей начинает развиваться при нормальной прибавке веса и отсутствии соматических заболеваний с 1,5–2 месяцев, то у НД отмечается мышечная гипотония в течение первых 2–4 недель, которая затем сменяется повышенным мышечным тонусом в сгибателях конечностей. Безусловные рефлексы из группы спинальных автоматизмов: рефлексы опоры, автоматической походки и ползания начинают проявляться только с 1–2 месяцев жизни. Оценка неврологического состояния при недоношенности III–IV степеней до 1,5–2 месяцев затруднена, ведущим синдромом здесь является общая вялость, характерная также для угнетения центральной нервной системы [17, 18].

Детский церебральный паралич (ДЦП) является одним из наиболее частых и тяжелых осложнений, развивающейся в 50 % случаев у НД [19]. ДЦП представляет собой группу устойчивых нарушений развития моторных навыков и способности сохранять нормальную позу, что приводит в дальнейшем к двигательным дефектам в результате непрогрессирующего повреждения и/или аномалии развития головного мозга у плода и/или новорожденного ребёнка [20]. Распространённость заболеваемости ДЦП в РФ составляет 2,2–3,3 случаев, в мире по данным ВОЗ 1–2 случая на 1000 новорождённых [21]. В целом, в популяции общая частота ДЦП относительно стабильна, однако ПР и недоношенность, наличие осложнений в родах многократно увеличивают распространённость этого синдрома, несмотря на неуклонно развивающиеся усовершенствования в оказании акушерской и неонатальной помощи детям [22].

На сегодня разработано множество методов лечения и реабилитационных программ, которые способны улучшить выживание НД, но основное влияние на благополучный исход оказывает срок беременности и масса плода при рождении: чем они меньше, тем выше риск развития ДЦП. По сравнению с доношенными детьми, у детей, рожденных в срок ПР от 28 до 30 недель, вероятность развития ДЦП возрастает в пять раз, а для детей, родившихся от 22 до 28 недель гестации, этот риск увеличивается почти в 50 раз [19].

В основе развития ДЦП лежит повреждение структур и/или различные аномалии развития головного мозга плода и новорожденного. Среди многочисленных проблем вероятность развития ДЦП у НД в основном связана с двумя факторами: недоношенностью, при которой неизбежно наблюдается высокий риск осложнений как в процессе вынашивания, родов и выхаживания: внутричерепные кровоизлияния, инфекционные

заболевания и нарушения в работе дыхательной, сердечно-сосудистой систем. Во-вторых, ПР могут быть вызваны осложнениями в течение беременности, когда к моменту родов уже успели сформироваться неврологические расстройства плода, связанные с влиянием неблагоприятных ФР [19].

Среди различных причин развития ДЦП на сегодня рассматриваются: внутриутробная гипоксия плода, обвитие пуповины, осложнения течения беременности и родов, внутричерепная родовая травма, экстрагенитальные заболевания матери, гемолитическая болезнь новорожденного, TORCH-инфекции, врожденные пороки и аномалии развития головного мозга [20, 23, 24].

Последствием перенесенных ПР являются состояния, связанные с нарушениями моторной функции ребенка. Выделяют следующие клинические формы ДЦП: спастическая – связана с повышенным мышечным тонусом, дискинетическая – характеризуется произвольными движениями (гиперкинезами), атактическая – отмечаются нарушения равновесия и координации, смешанная (атонически-астатическая) [19]. Кроме этого, ДЦП ассоциируется с многочисленными сопутствующими неврологическими заболеваниями: 1 из 2 детей страдает умственной отсталостью, 1 из 4 не владеет речью, 1 из 15 нуждается в зондовом кормлении, 1 из 4 страдает эпилепсией, у 1 из 3 отмечается смещение тазобедренного сустава и 3 из 4 страдают хроническими болями [25].

Клинические проявления ДЦП зависят от степени тяжести заболевания, чаще всего они возникают не сразу после рождения, а развиваются постепенно, бессимптомно, не вызывая подозрения у матери и лечащего врача. Ранние черты развивающегося ДЦП чаще всего начинают отмечать в первые 5–7 месяцев жизни, когда здоровый ребенок уже начинает сидеть с 6 месяцев, ползать с 7 месяцев, а больной ребенок пытается делать первые шаги в возрасте года. При этом при ДЦП заметно прослеживается отставание в физическом и умственном развитии, которое характеризуется угасанием ранее приобретенных навыков: потеря равновесия в положении сидя, неспособностью вставать у опоры, неточность захвата предметов.

Наиболее часто наблюдаемой формой ДЦП, развивающейся у НД, является спастическая диплегия G80.1, известная под названием «болезнь Литтла». У детей с ДЦП возможно и двустороннее поражение конечностей, более выраженное в ногах [18]. Спастичность характеризуется увеличением мышечного тонуса в результате отсутствия тормозящего воздействия на мотонейроны, что приводит к активному спазму и сокращению мышц. Это состояние нередко сопровождается болью, которое вызывает сильное напряжение нижних конечностей или даже всего тела, что затрудняет нормальные движения.

Спастичность характеризуется наличием аномальных тонических рефлексов: лабиринтный тонический рефлекс, симметричный шейный тонический рефлекс, асимметричный шейный тонический рефлекс, наиболее заметные при смене положения тела; появление

патологической синкинезии при попытках выполнения произвольных движений; нарушение координации в работе синергистических и антагонистических мышц, феномен ко-контракции; высокая общая рефлекторная возбудимость, проявляющаяся в выраженном стартал-рефлексе [26].

У детей с ДЦП в возрасте от 3 до 6 месяцев могут наблюдаться: снижение контроля над шеей, скованность, вялость, выгибание спины дугой, ригидность нижних конечностей и перекрещивание ног при вставании с кровати, а у детей старше 6 месяцев отсутствует перекатывание, определяется несогласованность движений верхних конечностей, у детей старше 10 месяцев наблюдается ненормальное ползание [27].

Особенностью ДЦП является, что у некоторых детей могут отмечаться множество проявлений, у других только один или два. Эти симптомы, как правило, не прогрессируют, но с возрастом жалобы могут измениться, поэтому важно отслеживать физическое и психомоторное развитие ребенка, соматическое и неврологическое состояние, чтобы своевременно диагностировать патологию, разработать индивидуальный план лечебно-реабилитационных мероприятий. Мониторинг ранних признаков в виде нейроповеденческих признаков, наличие врожденных рефлексов, которые не исчезают со временем, аномальный тонус мышц и позы, наряду с сопутствующими заболеваниями значим для скрининга детей из групп риска [27].

В терапии ДЦП важна слаженная работа мультидисциплинарной реабилитационной бригады, объединяющая специалистов медицинских и немедицинских профессий на функциональной основе для оказания медицинской реабилитации. Лечение должно быть ранним, комплексным и длительным, продолжительность определяет врач-невролог совместно с детским врачом ЛФК, после консультации узких специалистов – ортопеда, врача-генетика, офтальмолога, отоларинголога, логопеда, психолога, психиатра.

Основные направления комплексного восстановительного лечения перинатальных поражений нервной системы включают медицинскую реабилитацию: массаж, ЛФК и механотерапия с использованием тренажеров и специализированных устройств, Войта-терапия, медикаментозное лечение, а также физиотерапия: электрофорез, электромиостимуляция, магнитотерапия, гидрокинезиотерапия, тепловые обертывания и аппликации парафина, грязелечение и ортезотерапия. Коррекцию психологических, педагогических и логопедических расстройств: сенсорное воспитание, психокорректирующая терапия, занятия с логопедом и дефектологом, кондуктивная педагогика, занятия по методике Монтессори, арт-терапия, игро- и музыкотерапия, а также работа с семьей. Социально-средовая адаптация: мероприятия, направленные на приспособление к жизни в обществе и окружающей среде [28]. Таким образом, недоношенность, как один из факторов развития ДЦП, является ведущей причиной инвалидности во всем мире, заболевание, которое полностью вылечить нельзя, но можно существенно улучшить качество жизни больного.

Нейроповеденческие расстройства у НД, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, с высокой частотой вероятности диагностируются расстройства аутистического спектра (РАС) и умственная отсталость [29]. Метаанализ научной литературы показал, что общий уровень распространенности РАС среди НД составляет 7 % (95% доверительный интервал: от 4 % до 9 %) [30]. РАС характеризуется устойчивым недостатком навыков для начала и поддержания социального общения и взаимодействия. Дети с аутизмом имеют ограниченные, повторяющиеся и негибкие паттерны поведения, интересы и/или акты жизнедеятельности, которые не характерны или чрезмерны для их возраста и социокультурного контекста [31].

Последние исследования, изучающие влияние гестационного возраста на восприимчивость к РАС, выявили, что риск развития данной патологии повышается еженедельно, с каждой неделей беременности отдаляясь от 40 недель гестации [32]. ПР и РАС имеют несколько общих ФР, включающих: хроническую или гестационную гипертензию матери, ожирение, инфекции, бесплодие и пожилой возраст матери при рождении, беременность с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [33].

Начальные проявления РАС отмечаются достаточно рано, ребенок не проявляет эмоций, не реагирует на свое имя, чаще фиксирует взгляд на неодушевленных предметах, чем на окружающих, старается избегать телесных контактов при попытке взять его на руки, позже обычного появляется речь. Дети до года не гуляют, издают однотипные звуки, к двум годам лексикон состоит примерно из 15 слов, а к трём годам они практически не могут составлять предложения. При этом дети с аутизмом могут эхообразно повторять услышанные ранее слова и фразы, изобретать новые слова (неологизмы) и часто вовсе не использовать речь для общения [34]. Ребенок говорит о себе во втором или третьем лице, с возрастом такие дети держатся обособленно от других, больше погружены в собственные мысли, у них отсутствует интерес к ровесникам, ролевым играм, отмечается скудность мимики и жестикуляций. Характерной особенностью является то, что они никогда не копируют модель поведения других людей. Аутизм проявляется трудностью во взаимодействии с другими детьми: такие дети не могут полностью понять состояние другого человека, не понимают вербальные и невербальные сигналы. Отмечаются стереотипностью в поведении, агрессией по отношению к себе и окружающим, что связано с раздражением, негодованием, озлобленностью в результате неспособности донести свои идеи и мысли до других людей привычных для жизни укладов.

При этом у некоторых людей с аутизмом может наблюдаться синдром саванта – редкое и удивительное явление, при котором люди, страдающие тяжелыми психическими нарушениями или практически являющиеся инвалидами из-за РАС, демонстрируют уникальные способности, резко контрастирующие с их общим психическим и ментальным состоянием [35].

Диагностика заболеваний данной группы расстройств проводится на основе оценки поведения, эмоциональных реакций ребенка, его отношения с окружающими. На сегодня рекомендованы стандартизированные методики: ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule), M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers), SCQ (Social Communication Questionnaire), ADI-R (Autism Diagnostic Interview), анкеты для родителей по выявлению нарушений психического (психологического) развития, а также риска возникновения РАС у детей раннего возраста (до 2 лет), однако ранняя диагностика заболеваний представляет трудновыполнимую задачу [36].

В терапии существуют нефармакологические и медикаментозные методы лечения РАС. К первой группе относятся поведенческие психологические методы: лечение музыкой, когнитивная и социально-поведенческая терапия. Среди современных методов лечения выделяют метод неинвазивной стимуляции головного мозга, заключающийся в проведении транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и транскраниальной стимуляции постоянным током (tDCS) [37]. Одним из методов, оказывающим положительный эффект в терапии РАС является соблюдение диеты без глютена и казеина, которая способна улучшить функциональность кишечника, уменьшить дисбиоз кишечной флоры и облегчить определенные поведенческие проявления [38].

Медикаментозная терапия также доказала свою высокую эффективность в смягчении симптомов, связанных с агрессивным поведением, тревожностью, гиперактивностью и с нарушением сна пациентов с РАС. В настоящее время одобрены Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США два препарата рisperидон и аripипразол для лечения раздражительности, связанной с РАС у детей и подростков. Прием мелатонина также может быть полезен для уменьшения проблем, связанных со сном. При этом данные о фармакотерапии у детей с РАС ограничены, а побочные эффекты при длительном применении могут быть обременительными для пациентов [39].

Синдром дефицита внимания и гиперактивности. У НД, родившихся при сроке < 32 недель беременности, в 2–3 раза выше риск постановки диагноза синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), чем у их сверстников, родившихся доношенными, и в 4 раза выше риск у тех, кто родился в возрасте < 26 недель [40]. Согласно проведенным исследованиям, частота неврологических нарушений и отклонений психического развития среди НД в возрасте 5–8 лет СДВГ был диагностирован у 36,1 % пациентов, рожденных с экстремально низкой массой тела, 28,0 % с низкой массой тела и 30,6 % с очень низкой массой тела [41]. Дети с СДВГ характеризуются высокой импульсивностью, повышенной отвлекаемостью, неусидчивостью, эмоциональной лабильностью, нарушениями внимания и концентрации, гиперактивностью. Они могут испытывать проблемы в общении со сверстниками, неврологические нарушения в виде тремора, гиперкинезов, изменения сухожильных рефлексов. Причем

проявления СДВГ неодинаковы в разных возрастных группах. Первоначальный пик интенсивности симптомов обычно происходит в возрасте от 5 до 10 лет, а последующий наблюдается в подростковом возрасте в возрасте 12–15 лет. Клиническая картина СДВГ хорошо описана известным психологом Л.С. Выготским в работах о становлении высшей нервной деятельности и психических функций. У подростков тяжесть гиперактивных симптомов, как правило, в дальнейшем уменьшается, при этом нарастают дефицит внимания и импульсивные тенденции, поэтому при уходе за таким ребенком необходимо уделять особое внимание его психическому здоровью [42].

Для постановки диагноза СДВГ требуется наличие следующих критериев: наличие неадекватных с точки зрения развития симптомов гиперактивности, импульсивности и/или невнимательности в течение не менее шести месяцев подряд; они должны проявляться в различных условиях, как в домашней, так и в образовательной среде; существенно ухудшать общее качество жизни; возникновение обычно происходит в раннем и среднем детском возрасте.

По мнению специалистов Американской психиатрической ассоциации (2013) и ВОЗ (2018), важно исключить любые альтернативные диагнозы, которые могут потенциально отразиться на наблюдаемых симптомах, гарантируя, что ни одно другое состояние не может дать более всестороннего объяснения имеющихся расстройств [43].

Лечение СДВГ должно быть комплексным, включающим когнитивно-поведенческую терапию, индивидуальную, семейную психотерапию, метод биологической обратной связи и физиотерапевтические процедуры. Для таких детей важным является соблюдение режима дня, полноценное питание и достаточная физическая активность. Лекарственные средства в данной ситуации являются вспомогательным компонентом и должны применяться строго в тех случаях, когда немедикаментозные способы не оказали должного эффекта. Из рекомендованных препаратов являются: стимуляторы (метилфенидат, амфетамины) и нестимуляторы (атомоксетин, гуанфацин, клонидин) нервной системы [44].

Неонатальные судороги (НС) – возраст-зависимые приступы, развивающиеся в первые 28 дней жизни у доношенных новорожденных и у детей, рожденных раньше срока до 34-й недели гестации [45]. По данным обзора литературы риск развития НС повышается у детей с малым гестационным сроком и низкой массой тела при рождении. В группу риска входят новорожденные: родившиеся с гестационным возрастом < 37 недель, с перинатальной асфиксией и подапоневротическим кровоизлиянием [46]. Среди доношенных детей частота НС от 0,7 до 2,7 на 1000 живых новорожденных, среди НД она возрастает от 57,5 до 132 [47].

Ведущими этиологическими факторами НС являются: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, пери-, интравентрикулярные кровоизлияния, внутриутробные инфекции, инфекции центральной нервной

системы (менингиты и менингоэнцефалиты, реже – церебральные дисгенезии, наследственные обменные и дегенеративные заболевания [48]. Рекомендуемая классификация включает наличие судорог: миоклонических, тонических, клонических и атипичных. У НД, по сравнению с доношенными новорожденными, в основном преобладают тонические судороги, когда отмечается напряжение всех мышц, запрокидывание головы назад, в тяжелых случаях нарушение дыхания вплоть до остановки.

НС серьезный фактор риска для развития последующих неврологических нарушений. Ребенок с данной патологией имеет большую вероятность развития эпилепсии, для подтверждения которой может потребоваться применение видео-ЭЭГ-мониторинга, нейросонографии, КТ и МРТ [49].

В настоящее время монотерапия противосудорожными препаратами эффективна не более чем в половине случаев НС, в РФ препаратами первого ряда остаются фенobarбитал и диазепам, зарубежный левитирацетам рекомендован в терапии дебюта неонатальных судорог и не используется у нас в связи отсутствием зарегистрированной парентеральной формы. Перед началом антиконвульсивной терапии важно диагностировать и исключить любые переходные метаболические расстройства, включая гипогликемию и гипокальциемию. Дополнение пиридоксина при терапии судорог оказалось неэффективным, вероятно, из-за небольшого количества пациентов, принявших участие в исследовании [50].

Задержка психического развития (ЗПР). Во второй половине беременности объемы мозга увеличиваются более чем в 10 раз, что делает эту стадию уязвимой для неврологических нарушений и травм головного мозга [51]. В головном мозге у НД со временем могут наблюдаться замедленное созревание олигодендроцитов, задержка миелинизации и образования нейритов, а также активация глии, поэтому дети с крайне низкой и очень низкой массой тела, находясь в группе высокого риска развития психических и речевых нарушений [52]. Распространенность различных нарушений нервно-психического развития у НД составляет 34,3 % [29]. Среди множества причин способствующих ЗПР исследователи выделяют: гипоксию плода, родовую травму, обвитие пуповиной, перенесенные во время беременности вирусные и бактериальные заболевания, стресс, стремительные роды, генетическая предрасположенность, внутриутробные инфекции, воздействие облучения, неправильное воспитание ребенка (гиперопека, недостаточное внимание, депривация) и наследственные заболевания. Отставание в психическом развитии проявляется в недостаточном уровне формирования двигательных навыков, речи, памяти, контроля над поведением, внимания, мышления, непостоянстве и примитивности эмоций, а также в слабой успеваемости в учебе. В зарубежных источниках часто встречается англоязычный термин – ретардация («retardation»), что означает остановку/запаздывание развития некоторых психических

функций [53]. На сегодня патогенез ЗПР недостаточно изучен. По мнению М.С. Певзнер (1966), ведущим механизмом является нарушение созревания структур головного мозга, функциональная недостаточность более молодых и сложных систем, относящихся главным образом к лобным отделам коры больших полушарий, которые обеспечивают осуществление созидательных актов поведения и деятельности человека.

К.С. Лебединская (2006) в классификации выделяет виды ЗПР: конституциональной этиологии, представляющая собой неосложненный психофизический инфантилизм, при котором когнитивная и эмоциональная сфера находятся на раннем этапе развития. Для данной формы характерны инфантильный тип телосложения, детская мимика, моторика и инфантильность психики; соматогенного происхождения, возникающая вследствие тяжелых заболеваний, перенесенных в раннем детстве, данный вид проявляется астенией, у детей наблюдается значительное истощение физических и психических ресурсов; психогенной этиологии, результат неблагоприятных условий воспитания (гиперопека, импульсивность, лабильность, авторитаризм со стороны родителей). Под воздействием психотравмирующего фактора в детском возрасте могут возникнуть стойкие нарушения психического состояния, что приводит к патологическому развитию личности. В данном случае наиболее часто страдает эмоционально-волевая сфера (при недостаточном внимании и заботе со стороны родителей и воспитателей у ребенка могут проявиться психическая неустойчивость и повышенная импульсивность). При излишнем контроле возникают эгоцентрические установки, холодность в эмоциональном плане, снижение волевой активности, а при авторитарном развивается невротическая личность, проявляющая пугливость, застенчивость, отсутствием инициативы и самостоятельности в жизни; церебрально-органического генеза, возникающая в результате неблагоприятного стечения обстоятельств при внутриутробном развитии или в момент рождения. При этом наблюдается недостаточная зрелость в сфере эмоций и воли, в области познавательной активности.

Все это позволяет в клинической практике выделить две группы пациентов ЗПР: первая – с преобладанием органического инфантилизма, вторая – с преобладанием нарушений познавательной деятельности [54]. ЗПР, по сути, это отставание в развитии от принятых норм для определенного возраста, при этом ПР приводит к рождению НД любой степени способствуют снижению когнитивных показателей, которое сохраняется в зрелом возрасте [55]. В современном мире когнитивные расстройства на сегодня представляют собой наиболее распространенные нарушения в развитии нервной системы, включающие трудности с исполнительной функцией, обработкой речи и рабочей памяти. Показатель когнитивных нарушений развития нервной системы наиболее часто встречаются у крайне НД, распространенность чрезвычайно высока – в недавних исследованиях составила 29 % случаев [51].

У ребенка с ЗПР в дошкольном возрасте наблюдаются интеллектуальные проблемы, включающие речевые нарушения, переходящие в школьном возрасте в более заметные формы. Ребенок может иметь ограниченные знания об окружающем мире, медленно усваивать понятия о форме и размере предметов, испытывает трудности с математикой, пересказом текстов и пониманием скрытого смысла простых рассказов. У таких детей преобладает конкретное мышление, психические процессы медленные, поведение незрелое. Наглядно-образное мышление развито лучше, чем абстрактно-логическое, связанное с внутренней речью [56].

Диагноз ЗПР может быть установлен на основании проведенных нейропсихологических тестов. Денверский скрининговый тест, англ. Denver Developmental Screening Tests, применяется у детей в возрасте 0-6 лет для выявления особенностей психического развития, оценки речи и детального изучения анамнеза жизни, при ведении медицинской документации ребенка. Из инструментальных методов диагностики применяется ЭЭГ, КТ, МРТ головного мозга [29].

Основой лечения ЗПР является комплексный подход, включающий сотрудничество специалистов различных областей: неврологов, педиатров, психологов, психиатров, логопедов, педагогов-дефектологов и др. специалистов. Исправление множества нарушений психического развития требует много времени, главным методом помощи таким детям становится разносторонняя психолого-педагогическая коррекция, направленная на улучшение когнитивного развития и эмоционально-коммуникативной сферы. В случае недостаточной эффективности применяется медикаментозное лечение, в основном с использованием нейрометаболических препаратов.

При выборе лекарственного препарата необходимо учитывать индивидуальные особенности развития ребенка и наличие сопутствующих заболеваний. В случае повышенной возбудимости ЦНС предпочтение отдается препаратам, не вызывающим возбуждения (Пантогам[®], Пикамилон[®], Глицин[®], Фенибут[®], Кортексин[®], Церебрум композитум[®], Мексидол[®], Энцефабол[®], Фезам[®]) или сочетание ноотропа с седативным средством (Нервохель, Валерианхель, Лецитин, Магне В6 и др.). Более выраженная положительная динамика после лечения лекарственным препаратом Пантогам определена в подгруппе пациентов с поздней недоношенностью (34–36 недель) по сравнению с детьми с умеренной недоношенностью (32–33 недели). Подтвержден благоприятный профиль безопасности Пантогам, сопоставимый с плацебо [57].

Для профилактики ПР пациенткам может быть выполнен серкляжу пациенток сотягощенным анамнезом (поздний выкидыш, истмико-цервикальная недостаточность, ПР) или применен экстренно, когда у пациентки наблюдается преждевременное созревание и укорочение шейки матки, нередко сопровождающееся пролабированием плодных оболочек в срок 16–26 недель беременности [58]. Введение токолитических препаратов также может снизить силу и частоту сокращений

матки, отсрочить наступление родов на 48 часов и/или даже 7 дней, но не пролонгировать беременность до доношенного срока. Препараты вводятся в течение 48 часов с целью профилактики респираторного синдрома у плода, проведение магнезиальной терапии обосновано только для нейропротекции плода [59].

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения № 921н от 15 ноября 2012 года, ключевыми технологиями для первичной реанимации и интенсивного ухода за детьми с очень низкой и экстремально низкой массой тела являются: обеспечение респираторной поддержки с использованием препаратов сурфактанта: высокочастотная осцилляционная вентиляция, «мягкие» режимы аппаратной ИВЛ и ранний переход на назальный СРАР; применение современного оборудования для жизнеобеспечения, включая инкубаторы с сервоконтролем температуры, шприцевые насосы, ингаляторы, мониторы, неинвазивные методы обследования; постоянный мониторинг гемодинамики, дыхания, церебральных функций (в т.ч. пульсоксиметрия и электроэнцефалографический мониторинг с urgentной коррекцией нарушений); адекватное парентеральное и трофическое энтеральное питание; строго ограниченная и направленная фармакотерапия [60].

С целью нейропротекции применяется терапевтическая гипотермия (ТГ) у доношенных и поздних недоношенных новорожденных, рожденных в состоянии асфиксии. Нейропротективный эффект ТГ достигается в результате снижения церебрального метаболизма, уменьшения накопления эксайтотоксических нейромедиаторов, замедления деполяризации клеток и подавления высвобождения свободных радикалов кислорода и перекисного окисления липидов клеточных мембран. Кроме того, гипотермия играет роль в подавлении апоптотических процессов в головном мозге путем ингибирования ферментов каспаз. ТГ также снижает высвобождение провоспалительных интерлейкинов и цитокинов, что приводит к подавлению активации микроглии и тем самым снижает прямую нейротоксичность [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, статистически подтверждено, что вероятность неблагоприятного исхода и смертность недоношенных детей при преждевременных родах значительно снижается с увеличением гестационного возраста и массы тела плода при рождении. Чем больше ребёнок находился в утробе матери и больше его вес тела при рождении, тем выше шансы на благоприятный исход. Проведение профилактики невынашивания беременности, включающая модификацию образа жизни в группах высокого риска, позволит увеличить срок беременности, массу плода при рождении, тем самым снизит частоту преждевременных родов и количество недоношенных детей, улучшив перинатальные исходы.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ohuma E, Moller A-B, Bradley E, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023; 402(10409): 1261-1271. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4
2. Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов. *Проблемы репродукции*. 2014; (4): 11-14. [Skrpniczenko IuP, Baranov Ii, Tokova ZZ Statistics of the preterm births. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014; (4): 11-14. (In Russ.)].
3. Martin JA, Osterman MJK. Shifts in the Distribution of Births by Gestational Age: United States, 2014-2022. *National Vital Statistics Reports*. 2024; 73(1): 1-11.
4. Александрова Г.А., Ахметзянова Р.Р., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н., Огрызко Е.В., Оськов Ю.И., и др. *Здравоохранение в России. Стат. сб./Rosstat*. М.; 2023: 179. [Aleksandrova GA, Axmetzyanova RR, Golubev NA, Kirillova GN, Ogryzko EV, Oskov Yul, et al. *Zdravooxranenie v Rossii. Stat.sb./Rosstat*. М.: 2023: 179. (In Russ.)].
5. Мудров В.А., Зиганшин А.М., Ящук А.Г. и др. Возможности диагностики и прогнозирования преждевременных родов на современном этапе. *Казанский медицинский журнал*. 2021; 102(1): 47–59. [Mudrov VA, Ziganshin AM, Yashchuk AG, et al. Possibilities for diagnosis and prediction of preterm labor at the present stage. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102(1): 47–59. (In Russ.)]. doi: 10.17816/KMJ2021-47
6. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия v. 2.0*. М.: StatusPraesens; 2017: 688. [Radzinskiy VE. *Obstetric aggression v. 2.0*. М.: StatusPraesens; 2017: 688. (In Russ.)].
7. Намазова-Баранова Л.С., Деев И.А., Кобякова О.С., Куликова К.В., Куликов Е.С., Желев В.А. и др. Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 140–149. [Namasov-Baranova LS, Deev IA, Kobyakova OS, Kulikova KV, Kulikov ES, Zhelev VA, et al. Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15(4): 140–149. (In Russ.)].
8. Радзинский В.Е., Фукса А.М. *Акушерство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016: 1000. [Radzinskiy VE, Fuxsa AM. *Akusherstvo*. М.: GEOTAR-Media; 2016: 1000. (In Russ.)].
9. Программа оценки риска наступления преждевременных родов. Зиганшин А.М., Халитова Р.Ш., Салимоненко Д.А., Шайхиева Э.А., Мухаметдинова И.Г., Катаева Р.М. Свидетельство о регистрации програм-

мы для ЭВМ RU 2022660659, 08.06.2022. Заявка № 2022660171 от 06.06.2022. [A program for assessing the risk of premature birth. Ziganshin AM, Khalitova RSh, Salimonenko DA, Shajkhieva EA, Mukhametdinova IG, Kataeva RM. Certificate of registration of the program for ЭВМ RU 2022660659, 08.06.2022. Application № 2022660171 dated 06.06.2022. (In Russ.)].

10. Халитова Р.Ш., Зиганшин А.М., Мухаметдинова И.Г., Мудров В.А. Преждевременные роды: влияние факторов риска на исходы беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2022; 71(3): 43-52. [Khalitova RSh, Ziganshin AM, Mukhametdinova IG, Mudrov VA. Premature birth: the impact of risk factors on pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022; 71(3): 43-52. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD108233

11. Сергеева А.В., Ковалишена О.В., Каткова Н.Ю. и др. Предикторы преждевременных родов: исследование «случай–контроль». *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18(3): 98–104. [Sergeeva AV, Kovalishena OV, Katkova NYu, et al. Predictors of Preterm Labor: Case–Control Study. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18(3): 98–104. (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-98-104

12. Шабалов Н.П. *Неонатология: учеб. пособие: в 2 т. – 6-е изд., испр. и доп.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 704. [Shabalov NP. *Neonatologiya: textbook: in 2 volumes. – 6th edition, revised and expanded.* М.: GEOTAR-Media; 2019: 704. (In Russ.)].

13. Кривицкая Л.В. Недоношенные дети: факторы риска, отдаленные последствия. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018; (2): 15-19. [Krivickaya LV. Premature babies: risk factors, long-term consequences. *Problemy zdorovya i ehkologii*. 2018; (2): 15-19. (In Russ.)]. doi: 10.51523/2708-6011.2018-15-2-3

14. Чухутова Г.Л. Недоношенность как фактор нарушенного развития ребенка. *Современная зарубежная психология*. 2014; 3(1): 72-86. [Chukhutova GL. Prematurity as a factor of impaired child development. *Modern foreign psychology*. 2014; 3(1): 72-86. (In Russ.)].

15. Амирова В.Р., Валиулина А.Я., Залалова А.А., Рыбалко О.В. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся недоношенными. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019; 14(1): 69-77. [Amirova VR, Valiullina AYa, Zalalova AA, Rybalko OV. The health status of preterm babies in the first year of life. *Bashkortostan Medical Journal*. 2019; 14(1): 69-77. (In Russ.)].

16. Медицинский центр НЕВРО-МЕД. Глава 2. Недоношенные дети. [Medical Center NEURO-MED. Chapter 2. Premature babies. (In Russ.)]. URL: <https://www.nevromed.ru/sprav/a02.htm> [date of access: June 05, 2024].

17. Суворов И.А., Суворова Д.Ю., Ушакова Л.В., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н., Албегова М.Б. и др. Оценка нервно-психического развития недоношенных детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в 5-летнем возрасте. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2022; 10(3): 16–25. [Suvorov IA, Suvorova DI, Ushakova LV, Degtyareva AV, Degtyarev DN, Albegova MB, et al. Assessment of the neurodevelopment of premature infants with extremely low and very low birth

weight at 5 years of age. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022; 10(3): 16–25. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-3-16-25

18. Заваденко Н.Н., Давыдова Л.А., Заваденко А.Н. Нервно-психическое развитие детей, родившихся глубоко недоношенными с экстремально низкой или очень низкой массой тела. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(11): 49-55. [Zavadenko NN, Davydova LA, Zavadenko AN. Neurodevelopment of children born very preterm with extremely low and very low body weight. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118(11): 49-55. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201811811149

19. Батышева Т.Т., Быкова О.В., Платонова А.Н. и др. Перинатальные факторы риска детской неврологической инвалидности и способы их коррекции. *Фарматека*. 2014; 1: 81-86. [Batyshcheva TT, Bykova OV, Platonova AN, et al. Perinatal risk factors for childhood neurological disability and methods of their correction. *Pharmateca*. 2014; 1: 81-86. (In Russ.)].

20. Upadhyay J, Tiwari N, Ansari MN. Cerebral palsy: Aetiology, pathophysiology and therapeutic interventions. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020; 47(12): 1891-1901. doi: 10.1111/1440-1681.13379

21. Семёнова Е.В., Ключкова Е.В., Коршикова-Морозова А.Е., Трухачёва А.В., Заблоцкис Е.Ю. *Реабилитация детей с ДЦП: обзор современных подходов в помощь реабилитационным центрам*. М.: Лепта Книга; 2018: 584. [Semyonova EV, Klochkova EV, Korshikova-Morozova AE, Truhacheva AV, Zablockis EY. *Rehabilitation of children with cerebral palsy: review of modern approaches to help rehabilitation centers*. М.: Lepta Kniga; 2018: 584. (In Russ.)].

22. Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, Greenbaum S, Than NG, Erez O. Cerebral Palsy-Trends in Epidemiology and Recent Development in Prenatal Mechanisms of Disease, Treatment, and Prevention. *Front Pediatr*. 2017; 5: 21. doi: 10.3389/fped.2017.00021

23. Dan B, Mayston M, Paneth N, Rosenbloom L. *Cerebral palsy: science and clinical practice*. London: Mac Keith Press. 2014: 692.

24. Панова М.С., Панченко А.С., Зиганшин А.М., Мудров В.А. Нейроспецифические маркеры поражения головного мозга у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022; 67(5): 55-61. [Panova MS, Panchenko AS, Ziganshin AM, Mudrov VA. Neurospecific markers of brain damage in infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2022; 67(5): 55-61. (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-55-61

25. Mendoza-Sengco P, Lee Chicoine C, Vargus-Adams J. Early cerebral palsy detection and intervention. *Pediatr Clin North Am*. 2023; 70(3): 385-398. doi: 10.1016/j.pcl.2023.01.014

26. Соловьева А.П., Горячев Д.В., Архипов В.В., Бунятян Н.Д. Базисные подходы к оценке эффективности лечения синдрома спастичности у детей с детским церебральным параличом препаратами ботулинического токсина типа А. *Антибиотики и Химиотерапия*.

- 2017; 62(5-6): 54-62. [Solovyova AP, Goryachev DV, Arkhipov VV, Bunyatyan ND. The Basic Approach to the evaluation of the effectiveness of treatment of spasticity syndrome in children with cerebral palsy with type a botulinum toxin drugs. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2017; 62(5-6): 54-62. (In Russ.)].
27. Paul S, Nahar A, Bhagawati M, Kunwar AJ. A review on recent advances of cerebral palsy. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; (4): 1-20. doi: 10.1155/2022/2622310
28. Немкова С.А. Современные принципы комплексной диагностики и реабилитации перинатальных поражений нервной системы и их последствий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(3): 40-49. [Nemkova SA. Modern principles of integrated diagnostics and rehabilitation of perinatal lesions of the nervous system and their consequences. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117(3): 40-49. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20171173140-49
29. Заваденко Н.Н., Давыдова Л.А. Недоношенность и низкая масса тела при рождении как факторы риска нарушений нервно-психического развития у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(4): 43-51. [Zavadenko NN, Davydova LA. Prematurity and low birth weight as risk factors for neurodevelopmental disorders in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2018; 63(4): 43-51 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-43-51
30. Agrawal S, Rao SC, Bulsara MK, Patole SK. Prevalence of autism spectrum disorder in preterm infants: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018; 142(3): e20180134. doi: 10.1542/peds.2018-0134
31. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: 6A02 Autism spectrum disorder URL: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#437815624> [date of access: June 07, 2024].
32. Persson M, Opdahl S, Risnes K, Gross R, Kajantie E, Reichenberg A, et al. Gestational age and the risk of autism spectrum disorder in Sweden, Finland, and Norway: A cohort study. *PLoS Med*. 2020; 17(9): e1003207. doi: 10.1371/journal.pmed.1003207
33. Chang YS, Chen LW, Yu T, Lin Sh, Kuo PL. Preterm birth and weight-for-gestational age for risks of autism spectrum disorder and intellectual disability: A nationwide population-based cohort study. *J Formos Med Assoc*. 2023; 122(6): 493-504. doi: 10.1016/j.jfma.2022.10.005
34. Хапченкова Д.С., Дубина С.А., Черкай В.И. Расстройства аутистического спектра у детей: литературная справка и собственное клиническое наблюдение. *Международный неврологический журнал*. 2018; 5(99): 86-90. [Khapchenkova DS, Dubyna SA, Cherkay VI. Autism spectrum disorder in children: literary reference and own clinical observation. *International neurological journal*. 2018; 5(99): 86-90. (In Russ.)]. doi: 10.22141/2224-0713.5.99.2018.142970
35. Макарова Е.А. Синдром Саванта: исключительное состояние. Реальный человек за экраном персонажем. *Современное состояние медиаобразования в России в контексте мировых тенденций: Материалы III международной научной конференции, Таганрог, 15 октября 2021 года*. Таганрог – Екатеринбург: [б.и.]; 2021: 364-368. [Makarova EA. Savant syndrome: an exceptional condition. The real person behind the screen character. *The current state of media education in Russia in the context of global trends: Proceedings of the III International Scientific Conference, Taganrog, October 15, 2021*. Taganrog – Yekaterinburg: [B.I.]; 2021: 364-368. (In Russ.)].
36. Симашкова Н.В., Макушкин Е.В. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение: клинические рекомендации (протокол лечения). Москва; 2015. [Simashkova NV, Makushkin EV. Autism spectrum disorders: Diagnosis, treatment, observation. *Clinical guidelines (treatment protocol)*. Moscow; 2015. (In Russ.)].
37. Wang L, Wang B, Wu C, Wang J, Sun M. Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3): 1819. doi: 10.3390/ijms24031819
38. Gogou M, Kolios G. Are therapeutic diets an emerging additional choice in autism spectrum disorder management? *World J Pediatr*. 2018; 14(3): 215-223. doi: 10.1007/s12519-018-0164-4
39. Goel R, Hong JS, Findling RL, Ji NY. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *International Review of Psychiatry*. 2018; 30(1): 78-95. doi: 10.1080/09540261.2018.1458706
40. Montagna A, Karolis V, Batalle D, Counsell S, Rutherford M, Arulkumaran S, et al. ADHD symptoms and their neurodevelopmental correlates in children born very preterm. *PLoS One*. 2020; 15(3): e0224343. doi: 10.1371/journal.pone.0224343
41. Заваденко Н.Н., Давыдова Л.А. Неврологические нарушения и расстройства психического развития у детей, рожденных недоношенными (с экстремально низкой, очень низкой и низкой массой тела). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(12): 12-19. [Zavadenko NN, Davydova LA. Neurological and neurodevelopmental disorders in preterm-born children (with extremely low, very low or low body weight). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(12): 12-19. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911912112
42. Губанова А.П. Особенности проявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей. *Смысл, функции и значение разных отраслей практической психологии в современном обществе*. Хабаровск: Тихоокеанский государственный университет; 2017: 300-304. [Gubanova AP. Features of the manifestation of attention deficit hyperactivity disorder in children. *The meaning, functions and significance of various branches of practical psychology in modern society*. Khabarovsk: Pacific State University; 2017: 300-304. (In Russ.)].
43. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based Conclusions about the Disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2021; 128: 789-818. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.022

44. Mechler K, Banaschewski T, Hohmann S, Häge A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacol Ther.* 2022; 230: 107940. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107940
45. Фомина М.Ю., Мелашенко Т.В., Павлова О.И. Неонатальные судороги у доношенных новорожденных: клинико-электрофизиологические особенности. *Педиатрия.* 2018; 9(5): 13–20. [Fomina MY, Melashenko TV, Pavlova OI. Neonatal seizures in term infants: clinical and electrophysiological features. *Pediatrician.* 2018; 9(5): 13-20. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED9513-20
46. Alemayehu T, Gebre T, Asmare B, Tafere Y, Kassie B, Tsega TD, et al. Incidence and predictors of neonatal seizures among neonates admitted in Debre Markos Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. A prospective follow-up study. *Heliyon.* 2024; 10(9): e29999. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29999
47. Щербаклова Ю.Г., Малышева Е.В. Судороги в практике неонатолога. *Международный научный журнал: Символ науки.* 2021; 5: 154-157. [Shcherbakova YuG, Malysheva EV. Convulsions in the practice of a neonatologist. *International scientific journal: Symbol of science.* 2021; 5: 154-157. (In Russ.)].
48. Заваденко А.Н., Медведев М.И., Дегтярева М.Г., Рогаткин С.О., Заваденко Н.Н. Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2018; 10(3): 019-030. [Zavadenko AN, Medvedev MI, Degtyareva MG, Rogatkin SO, Zavadenko NN. Causes of neonatal seizures in infants of different gestational age. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018; 10(3): 019-030. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030
49. Морозова Е.А., Сергеева Р.Р., Морозов Д.В. Предикторы развития неонатальных судорог у детей с перинатальной патологией мозга. *Практическая медицина.* 2019; 17(7): 117-120. [Morozova EA, Sergeeva RR, Morozov DV. Predictors of neonatal seizures development in children with perinatal brain pathology. *Practical Medicine.* 2019; 17(7): 117-120. (In Russ.)]. doi: 10.32000/2072-1757-2019-7-117-120
50. Новосельцев Д.В., Одинцова Г.В., Горшков Д.В., Щетинина А.М. Терапия судорог доношенных новорожденных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России: двухлетний ретроспективный анализ. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65(2): 117–124. [Novoseltsev DV, Odintsova GV, Gorshkov DV, Shchetinina AM. Therapy of neonatal seizures: a two-year retrospective study at Almazov National Medical Research Centre. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2020; 65(2): 118–124. (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-118-124
51. Shaw RJ, Givrad S, Poe C, Loi EC, Hoge MK, Scala M. Neurodevelopmental, mental health, and parenting issues in preterm infants. *Children (Basel).* 2023; 10(9): 1565. doi: 10.3390/children10091565
52. Volpe JJ. Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. *Pediatr Neurol.* 2019; 95: 42-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016
53. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Исмаилова А.С. Современный взгляд на задержку психического развития. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2015; 10(2): 256-262. [Filipova NV, Barylnik YB, Ismaylova AS. The modern view of mental retardation. *International Journal of Applied and Basic Research.* 2015; 10(2): 256-262. (In Russ.)].
54. Моргачева Е.Н. Становление клинического аспекта понятия «задержка психического развития» в отечественной специальной педагогике. *Известия Южного федерального университета. Педагогические науки.* 2014; 3: 135-144. [Morgacheva EN. The formation of the clinical aspect of the concept of “mental retardation” in Russian special pedagogy. *Proceedings of the Southern Federal University. Pedagogical sciences.* 2014; 3: 135-144. (In Russ.)].
55. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, Kalidindi M, Arroyo-Manzano D, Asztalos E, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG.* 2018; 125(1): 16-25. doi: 10.1111/1471-0528.14832
56. Бобылова М.Ю., Браудо Т.Е., Казакова М.В., Винярская И.В. Задержка речевого развития у детей: введение в терминологию. *Русский журнал детской неврологии.* 2017; 12(1): 56-62. [Bobylova MYu, Braudo TE, Kazakova MV, Vinyarskaya IV. Delayed speech development in children: Introduction to terminology. *Russian Journal of Child Neurology.* 2017; 12(1): 56-62. (In Russ.)]. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-56-62
57. Заваденко Н.Н., Гузева В.И., Гайнетдинова Д.Д., Давыдова Л.А., Заваденко А.Н., Романова Т.А. Фармакотерапия задержки психомоторного развития у детей 6–12 мес., рожденных недоношенными и перенесших гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (двойное слепое сравнительное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119(10): 30-39. [Zavadenko NN, Guzeva VI, Gagnetdinova DD, Davydova LA, Zavadenko AN, Romanova TA. Pharmacotherapy of psychomotor developmental delay in 6-12 months preterm infants with hypoxic-ischemic encephalopathy (the double-blind comparative multicenter placebo-controlled study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019; 119(10): 30-39. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911910130
58. Кулавский В.А., Фролов А.Л., Кулавский Е.В. Истмико-цервикальная недостаточность. Диагностические, лечебные и реабилитационные подходы. Уфа; 2020; 287-306. [Kulavskiy VA, Frolov AL, Kulavskiy EV. Isthmic-cervical insufficiency. Diagnostic, therapeutic and rehabilitation approaches. Ufa; 2020; 287-306. (In Russ.)].
59. Gondane P, Kumbhakarn S, Maity P, Kapat K. Recent advances and challenges in the early diagnosis and treatment of preterm labor. *Bioengineering (Basel).* 2024; 11(2): 161. doi: 10.3390/bioengineering11020161
60. Павлюкова Е.В., Давыдова И.В., Лазуренко С.Б., Яцык Г.В., Конова О.М., Зимина Е.П. Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной си-

стемы у недоношенных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15(2): 159–167. [Pavlyukova EV, Davydova IV, Lazurenko SB, Yatsyk GV, Konova OM, Zimina EP. Opportunities for Prevention and Rehabilitation Treatment of the Consequences of Perinatal Central Nervous System Damage in Premature Infants. *Pediatric pharmacology*. 2018; 15(2): 159–167. (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v15i2.1872

61. van Wincoop M, de Bijl-Marcus K, Lilien M, van den Hoogen A, Groenendaal F. Effect of therapeutic hypothermia on renal and myocardial function in asphyxiated (near) term neonates: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021; 16(2): e0247403. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247403>

Сведения об авторах

Зиганшин Айдар Миндиярович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, Башкирский государственный медицинский университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Цитерева Эндже Зиннуровна – студент, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: tsitereva.enje@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0670-0181>

Фролов Алексей Леонидович – кандидат медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий операционным блоком № 2 ГБУЗ МЗ РБ «Республиканский клинический перинатальный центр»; e-mail: frolrpc@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0678-1503>

Information about the authors

Aydar M. Ziganshin – Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2; Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Endzhe Z. Tsitereva – Student, Bashkir State Medical University; e-mail: tsitereva.enje@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0670-0181>

Alexey L. Frolov – Cand. Sc. (Med.), honored doctor of the Republic of Bashkortostan, Head of the Operating Unit. No. 2 of the Republican Clinical Perinatal Center; e-mail: frolrpc@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0678-1503>

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И НАРУШЕНИЯ СНА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НЕРЕГУЛЯРНЫМ МЕНСТРУАЛЬНЫМ ЦИКЛОМ

**Большакова С.Е.,
Мадаева И.М.,
Бердина О.Н.,
Храмова Е.Е.,
Прохорова Ж.В.,
Вотинева А.С.,
Бугун О.В.,
Рычкова Л.В.**

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

Автор, ответственный за переписку:
Большакова Светлана Евгеньевна,
e-mail: sebol@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Изучение психологического здоровья девочек пубертатного периода имеет ключевое значение для прогнозирования их последующей материнской функции. Мониторинг психоэмоционального статуса девочек-подростков приобретает особую значимость при выявлении у них нарушений сна и менструального цикла, поскольку эти физиологические процессы находятся в тесной функциональной взаимозависимости.

Цель исследования. Оценить психоэмоциональное состояние девочек-подростков с нерегулярным менструальным циклом и нарушениями сна.

Материалы и методы. Обследовано 89 девочек 15–17 лет. Сформированы 3 группы исследования: 1 – девочки с нерегулярным менструальным циклом, предъявляющие жалобы на нарушения сна ($n = 31$), 2 – девочки с нерегулярным менструальным циклом без жалоб на нарушения сна ($n = 42$), 3 – девочки без нарушений менструального цикла и жалоб на расстройства сна ($n = 16$). Для оценки качества сна применялась адаптированная версия опросника ASHS. С целью оценки психологического статуса использовали методики Спилбергера – Ханина, Басса – Дарки, Бека.

Результаты. Среди девочек с жалобами на нарушения сна, чаще отмечалась высокая личностная и ситуационная тревожность, высокий уровень индекса враждебности, обиды, чувства вины по сравнению с подростками из других групп исследования. Значимых межгрупповых различий по показателям индекса агрессии зафиксировано не было. Вместе с тем частота встречаемости нормального уровня косвенной агрессии среди пациенток с нерегулярным менструальным циклом, вне зависимости от характера сна, была ниже, чем у девочек с регулярным циклом. Депрессивные реакции чаще отмечались у пациенток с менструальной дисфункцией, по сравнению с группой контроля, вне зависимости от наличия жалоб на нарушения сна. При этом те, кто имел инсомнические расстройства, чаще страдали более выраженными депрессивными нарушениями.

Заключение. Проведенное исследование позволяет утверждать, что подростки с нерегулярным менструальным циклом и расстройствами сна имеют психоэмоциональные нарушения и требуют пристального внимания специалистов для коррекции отклонений.

Ключевые слова: девочки-подростки, нарушения сна, менструальный цикл, тревожность, депрессия, эмоциональные расстройства

Статья поступила: 21.05.2025
Статья принята: 16.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Большакова С.Е., Мадаева И.М., Бердина О.Н., Храмова Е.Е., Прохорова Ж.В., Вотинева А.С., Бугун О.В., Рычкова Л.В. Психоэмоциональное состояние и нарушения сна у девочек-подростков с нерегулярным менструальным циклом. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 154-163. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.16

PSYCHOEMOTIONAL STATE AND SLEEP DISORDERS IN ADOLESCENT GIRLS WITH MENSTRUAL DYSFUNCTION

**Bolshakova S.E.,
Madaeva I.M.,
Berdina O.N.,
Khramova E.E.,
Prokhorova ZH.V.,
Votineva A.S.,
Bugun O.V.,
Rychkova L.V.**

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

Corresponding author:
Svetlana E. Bolshakova,
e-mail: sebol@bk.ru

RESUME

Background. The analysis of the mental well-being of girls during puberty is an important factor in predicting their reproductive potential. The assessment of emotional status in the detection of comorbid sleep disorders and menstrual function is of particular relevance.

The aim. To assess the psychoemotional state of adolescent girls with irregular menstrual cycles and sleep disorders.

Materials and methods. Eighty nine girls aged 15–17 were examined. Three study groups were formed: 1 – girls with irregular menstrual cycles complaining of sleep disorders (n = 31), 2 – girls with irregular menstrual cycles without complaints of sleep disorders (n = 42), 3 – girls without menstrual disorders and complaints of sleep disorders (n = 16). An adapted version of the ASHS questionnaire was used to assess sleep quality. In order to assess the psychological status, the methods of Spielberger – Khanin, Bass – Darki, and Beck were used.

Results. Patients with menstrual dysfunction and sleep disorders showed increased indicators of personal and situational anxiety, a high index of hostility dominated by resentment, and more pronounced depressive symptoms.

Conclusions. The mental health of adolescents is closely related to their reproductive function. Stress and sleep disorders provoke menstrual dysfunctions, which worsen the psychological state. It is especially important to take this into account during puberty. An integrated approach to the diagnosis and treatment of these interrelated disorders helps to prevent complications.

Keywords: teenage girls, sleep disorders, menstrual cycle, anxiety, depression, emotional disorders

Received: 21.05.2025
Accepted: 16.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Bolshakova S.E., Madaeva I.M., Berdina O.N., Khramova E.E., Prokhorova ZH.V., Votineva A.S., Bugun O.V., Rychkova L.V. Psychoemotional state and sleep disorders in adolescent girls with menstrual dysfunction. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 154-163. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.16

ВВЕДЕНИЕ

Исследование психоэмоционального благополучия девочек подросткового возраста представляет особую значимость в контексте их будущего материнства. Подростковый возраст является критическим периодом для формирования здоровья, которое служит фундаментом для социальной адаптации, создания семьи в будущем и реализации репродуктивной функции [1]. Этот период характеризуется значительными физиологическими и психологическими изменениями, включая гормональную перестройку, становление менструального цикла (МЦ) и формирование циркадных ритмов [2]. В последние годы внимание исследователей привлекает взаимосвязь между нарушениями сна, менструальной дисфункцией и эмоциональными расстройствами у девочек-подростков. Эти факторы могут оказывать взаимное влияние, формируя порочный круг, который негативно сказывается на физическом и психическом здоровье [3].

Важную роль в формировании и сохранении здоровья играет эмоциональное состояние человека [4]. Для подросткового периода характерен комплекс специфических проявлений: эмоциональная лабильность (тревога, раздражительность), склонность к агрессии и депрессии, асинхрония развития, ролевая неопределенность. При наличии тех или иных патологических состояний, включая расстройства репродуктивной функции или дезорганизацию циркадных ритмов, данные особенности эмоционального состояния могут создавать предпосылки для психологических травм, поведенческих отклонений, а также развитию функциональных отклонений в различных системах организма [5, 6]. На сегодняшний день доказано, что девочки-подростки с психоэмоциональными расстройствами составляют группу риска по нарушению репродуктивной функции [7]. При этом выраженность психоэмоциональных расстройств прямо пропорциональна степени социальной дезадаптации и эмоциональной лабильности [5].

Негативное влияние на репродуктивный потенциал может оказать дисфункция МЦ, являющегося ключевым маркером репродуктивного здоровья девочек и женщин [8]. МЦ представляет собой ключевой биологический ритм, регулируемый сложными гормональными взаимодействиями с участием механизмов обратной связи [9]. Его стабильность обеспечивается интеграцией с циркадными ритмами и процессами сна [10, 11]. Нарушения менструальной функции служат значимыми маркерами репродуктивного здоровья и существенно влияют на общее качество жизни [12, 13].

Современные исследования убедительно демонстрируют ключевое значение сна для гармоничного развития организма, включая нейроэндокринную регуляцию, когнитивные функции, физическое развитие, психоэмоциональную стабильность, поведенческую адаптацию [3]. Научные данные последних лет все чаще подтверждают критическую роль сна в поддержании репродуктивной функции [14]. Особую значимость

приобретает тот факт, что оптимизация режима сна представляет собой модифицируемый фактор, способный существенно улучшить показатели репродуктивного здоровья. Примечательно, что наблюдаемый в последние десятилетия рост распространенности заболеваний репродуктивной сферы демонстрирует четкую временную корреляцию с увеличением частоты нарушений сна в популяции [15].

Следует отметить, что для подросткового возраста характерны определенные циркадные перестройки: уменьшение выработки мелатонина, усиление фоточувствительности в вечерние часы, пролонгация циркадного ритма. Указанные изменения являются предикторами задержки фазы сна у подростков, а при условии раннего пробуждения часто возникает дефицит сна [16], что, в свою очередь, может вызвать нарушения как психоэмоционального, так и физического формирования, в том числе и репродуктивных расстройств [17]. Развивающиеся патологические функциональные изменения создают порочный круг, усугубляющие инсомнические проявления и дисфункцию репродуктивной системы [18].

Таким образом, современные данные о взаимосвязи эмоционального состояния, нарушений сна и менструальной функции демонстрируют противоречивые результаты и требуют дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить психоэмоциональное состояние девочек-подростков с нерегулярным МЦ и нарушениями сна.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе клиники НЦ ПЗСРЧ в период с января 2023 года по апрель 2025 года проведено обследование 89 девочек в возрасте от 15 до 17 лет. Были сформированы 3 группы исследования: 1 группа – девочки-подростки с нерегулярным МЦ, предъявляющие жалобы на нарушения сна ($n = 31$), 2 группа – девочки-подростки с нерегулярным МЦ, не имеющие жалоб на нарушения сна ($n = 42$), 3 группа – девочки-подростки без нарушений МЦ и жалоб на расстройства сна ($n = 16$). Группы были сопоставимы по возрасту.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.) с получением одобрения Комитета по биомедицинской этике Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (Протокол № 2 от 08.06.2022). Все участницы предоставили письменное информированное согласие.

Условиями включения в исследование являлись: возрастной диапазон 15–17 лет, наличие установившегося МЦ (более 1 года после менархе), добровольное информированное согласие.

Нерегулярный МЦ диагностировался при следующих условиях: отсутствие менструаций 6 и более

месяцев (при исходной нерегулярности), отсутствие менструаций 3 и более месяцев (при исходной регулярности), длительность цикла за пределами 24–35 дней, частота менструаций реже 9 раз в год. Остальные участницы составили группы с регулярным МЦ.

Условия невключения: возрастные ограничения (младше 15/старше 17 лет), наличие генетических нарушений, тяжелые соматические/неврологические/психические расстройства, нежелание участвовать в исследовании.

Каждая участница прошла комплексное гормональное обследование для диагностики возможных эндокринных заболеваний, которые могли самостоятельно провоцировать инсомнические расстройства. К началу исследования все такие состояния были адекватно скорректированы.

Для оценки качества сна применялась адаптированная версия опросника Adolescent Sleep Habits Survey (ASHS) [19], содержащая 63 вопроса с возможностью множественных ответов. Данный опросник дает возможность оценить основные характеристики цикла «сон-бодрствование», субъективное восприятие качества сна, особенности индивидуальных привычек, связанных со сном. Наличие жалоб на нарушения сна (трудности с засыпанием, частые ночные пробуждения, дневная сонливость и др.), основанных на субъективных ощущениях и указанных при заполнении опросника ASHS, являлось одним из критериев распределения подростков по группам исследования. Участницы самостоятельно заполняли анкету дома в комфортных условиях без временных ограничений, оценивая характеристики сна и бодрствования в будние и выходные дни за двухнедельный период.

Уровень тревожности оценивался с помощью методики Спилбергера – Ханина, которая в отличие от других инструментов измеряет как ситуационную (реактивную) (СТ), так и личностную тревожность (ЛТ). Оценка результатов: 30 и менее баллов – низкая тревожность, 31–45 – средняя, 46 и выше – высокая.

С целью диагностики агрессивных и враждебных реакций нами был проведен тест Басса – Дарки. Были выделены следующие виды реакций: физическая агрессия – использование физической силы против другого лица; косвенная (КА) – агрессия, окольным путем направленная на другое лицо или ни на кого не направленная; раздражение – готовность к проявлению негативных чувств при малейшем возбуждении (вспыльчивость, грубость); негативизм – оппозиционная манера в поведении от пассивного сопротивления до активной борьбы против установившихся обычаев и законов; обида – зависть и ненависть к окружающим за действительные и вымышленные действия; подозрительность – в диапазоне от недоверия и осторожности по отношению к людям до убеждения в том, что другие люди планируют и приносят вред; вербальная агрессия – выражение негативных чувств как через форму (крик, визг), так и через содержание словесных ответов (проклятия, угрозы); чувство вины – выражает возможное убеждение субъекта в том, что он является

плохим человеком, что поступает зло, а также ощущаемые им угрызения совести.

Агрессивные проявления (физическая и вербальная агрессия, раздражение, КА) были объединены в интегральный показатель агрессивности (ИА), тогда как обида и подозрительность составили индекс враждебности (ИВ). Градация уровней: ИА – низкий (0-16), нормальный (17-25), высокий (более 26); ИВ – низкий (0-3), нормальный (4-10), высокий (более 11).

Раздражение: 0-3 балла – низкое, 4-6 балла – норма, более 7 баллов – высокое. Негативизм: 0-1 балла – низкий, 2-3 балла – норма, более 4 баллов – высокий. Чувство вины: 0-3 балла – низкое, 4-5 балла – норма, более 6 баллов – высокое.

Диагностику депрессивных реакций осуществляли с помощью теста Бека. Результаты оценивали по следующей шкале: 0-9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов, 10-15 баллов – легкая депрессия (субдепрессия), 16-19 баллов – умеренная депрессия, 20-29 баллов – выраженная депрессия, 30-63 балла – тяжелая депрессия.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью электронных таблиц Excel и пакета прикладных программ Statistica, версия 6.1 (StatSoft Inc., США) (правообладатель лицензии – ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ). Определение различий между не связанными группами по качественным признакам проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и точного критерия Фишера при численности хотя бы в одной из групп менее 5. Все различия считали статистически значимыми при уровне достоверности $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди девочек, которые предъявляли жалобы на различные нарушения сна, чаще отмечалась высокая ЛТ как внутри группы, так и при сравнении подростками из других групп исследования. При этом пациентки, не имеющие жалоб на расстройства сна, а также лица из группы контроля чаще имели умеренную ЛТ. Кроме того, высокая ЛТ также значимо чаще была отмечена среди подростков с нерегулярным МЦ и расстройствами сна, в сравнении как с девочками с нарушениями МЦ без жалоб на сон, так и с группой контроля. Анализ СТ показал, что в 1 группе реже, чем в остальных группах наблюдалась низкая СТ, при этом высокий уровень СТ был отмечен чаще (табл. 1).

Результаты исследования различных форм агрессивных и враждебных реакций у обследованных нами девочек представлены в таблице 2.

Тенденция к более высокому уровню ИВ была отмечена среди девочек с нарушением МЦ и расстройствами сна по сравнению с пациентками без нарушений сна. Высокий уровень обиды среди этих лиц также зафиксирован чаще, чем у представительниц других групп исследования. Значимых межгрупповых различий по показателям ИА зафиксировано не было.

ТАБЛИЦА 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИЧНОСТНОЙ И СИТУАЦИОННОЙ ТРЕВОЖНОСТИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

TABLE 1

INDICATORS OF PERSONAL AND SITUATIONAL ANXIETY IN ADOLESCENT GIRLS

	1 группа (n = 31)		2 группа (n = 42)		3 группа (n = 16)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	n	%	n	%	n	%			
ЛТ									
Низкая	2	6,45	3	7,14	1	6,25	0,64	0,74	0,69
Умеренная	11	35,48	25	59,53	13	81,25	0,04*	0,003*	0,10
Высокая	18	58,06	14	33,33	2	12,50	0,03*	0,002*	0,10
СТ									
Низкая	1	3,23	8	19,05	5	31,25	0,04*	0,01*	0,25
Умеренная	16	51,61	25	59,52	9	56,25	0,66	0,99	0,94
Высокая	14	45,16	9	21,43	2	12,50	0,05	0,02*	0,36

Примечание: * - значимые различия между группами $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 2

ПОКАЗАТЕЛИ АГРЕССИВНОСТИ И ВРАЖДЕБНОСТИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

TABLE 2

INDICATORS OF AGGRESSION AND HOSTILITY IN ADOLESCENT GIRLS

	1 группа (n = 31)		2 группа (n = 42)		3 группа (n = 16)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	n	%	n	%	n	%			
Индекс враждебности									
Низкий	1	3,23	6	14,29	2	12,50	0,12	0,26	0,61
Нормальный	16	51,61	27	64,28	10	62,50	0,40	0,69	0,86
Высокий	14	45,16	9	21,43	4	25,00	0,05	0,15	0,51
Индекс агрессии									
Низкий	19	61,29	29	69,05	11	68,75	0,66	0,85	0,77
Нормальный	10	32,26	13	30,95	4	25,00	0,43	0,43	0,46
Высокий	2	6,45	0	0	1	6,25	-	0,74	-
Раздражение									
Низкий	5	16,13	15	35,71	3	18,75	0,11	0,56	0,18
Нормальный	13	41,93	20	47,62	9	56,25	0,81	0,53	0,77
Высокий	13	41,93	7	16,67	4	25,00	0,85	0,21	0,35
Негативизм									
Низкий	12	38,71	24	57,14	6	37,50	0,19	0,81	0,30
Нормальный	13	41,93	11	26,19	7	43,75	0,24	0,85	0,33
Высокий	6	19,35	7	16,67	3	18,75	0,99	0,64	0,84
Чувство вины									
Низкий	3	9,68	14	33,33	6	37,50	0,02*	0,03*	0,99
Нормальный	13	41,93	17	40,48	7	43,75	0,91	0,85	0,94
Высокий	15	48,39	11	26,19	3	18,75	0,08	0,04*	0,41

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

TABLE 2 (continued)

	1 группа (n = 31)		2 группа (n = 42)		3 группа (n = 16)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	n	%	n	%	n	%			
Физическая агрессия									
Низкий	15	48,39	22	52,38	5	31,25	0,92	0,41	0,12
Нормальный	8	25,81	15	35,71	8	50,00	0,52	0,18	0,49
Высокий	8	25,81	5	11,90	3	18,75	0,22	0,44	0,38
Вербальная агрессия									
Низкий	2	6,45	1	2,38	2	12,50	0,39	0,42	0,18
Нормальный	11	35,48	18	42,86	6	37,50	0,69	0,85	0,94
Высокий	18	58,06	23	54,76	8	50,00	0,97	0,83	0,97
Косвенная агрессия									
Низкий	4	12,90	9	21,43	0	0	0,27	-	-
Нормальный	18	58,06	24	57,14	14	87,50	0,87	0,04*	0,03*
Высокий	9	29,03	9	21,43	2	12,50	0,64	0,18	0,36
Подозрительность									
Низкий	8	25,81	13	30,95	5	31,25	0,83	0,96	0,77
Нормальный	12	38,71	22	52,38	7	43,75	0,98	0,27	0,77
Высокий	11	35,48	7	16,67	4	25,00	0,12	0,34	0,35
Обида									
Низкий	4	12,90	12	28,57	3	18,75	0,09	0,45	0,34
Нормальный	13	41,93	27	64,29	11	68,75	0,09	0,07	0,50
Высокий	14	45,16	3	7,14	2	12,50	0,0002*	0,02*	0,42

Примечание: * - значимые различия между группами $p < 0,05$.

Вместе с тем частота встречаемости нормального уровня КА среди пациенток с нерегулярным МЦ, вне зависимости от характера сна, была ниже, чем у девочек с регулярным циклом. Кроме этого, были отмечены более высокие показатели чувства вины среди девочек с нарушениями МЦ и сна (табл. 2).

Депрессивные реакции чаще отмечались у пациенток с репродуктивной дисфункцией, по сравнению с девочками из группы контроля, вне зависимости от наличия жалоб на нарушения сна. При этом те, кто имел инсомнические расстройства, чаще страдали более выраженными депрессивными нарушениями (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка психического благополучия девушек подросткового возраста представляет особую важность для прогнозирования их репродуктивного потенциала. Особого внимания требует психоэмоциональное состояние пациенток с коморбидными нарушениями сна и МЦ, учитывая существующие нейроэндокринные взаимосвязи между этими системами [20].

Эпидемиологические исследования выявляют максимальную частоту манифестации тревожно-депрессивных

расстройств в период от подросткового до раннего зрелого возраста, при этом у женщин риск развития данной патологии в 2 раза превышает аналогичные показатели у мужчин [21]. Также следует отметить, что лица женского пола демонстрируют повышенную распространенность не только клинически выраженных аффективных расстройств, но и субсиндромальных проявлений тревожно-депрессивной симптоматики [1]. Доказана значимая взаимосвязь между пубертатным периодом (началом МЦ и повышением уровня эстрогенов) и увеличением риска тревожно-депрессивных расстройств у девочек-подростков. Многочисленные проведенные ранее исследования подтверждают, что данная возрастная группа испытывает более интенсивное воздействие как объективных, так и субъективных стрессоров, особенно в сфере межличностных отношений, что объясняет гендерные различия в распространенности тревожных и депрессивных состояний в постпубертате [6, 22, 23]. Согласно исследованиям, распространённость депрессивных расстройств среди подростков в России составляет около 20%. При этом суицидальные тенденции выявлены у 45% девушек и 27% юношей [24].

ЛТ представляет собой стабильную психологическую характеристику, отражающую склонность индивида к повышенной тревожности. Данное свойство

ТАБЛИЦА 3

ПОКАЗАТЕЛИ ДЕПРЕССИВНЫХ РЕАКЦИЙ
У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

TABLE 3

INDICATORS OF DEPRESSIVE STATES
IN ADOLESCENT GIRLS

	1 группа (n = 31)		2 группа (n = 42)		3 группа (n = 16)		P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	n	%	n	%	n	%			
отсутствие депрессивных симптомов	11	35,48	25	59,52	14	87,50	0,07	0,001*	0,03*
легкая депрессия	11	35,48	13	30,95	1	6,25	0,88	0,03*	0,04*
умеренная депрессия	5	16,13	1	2,38	1	6,25	0,04*	0,65	0,48
выраженная депрессия	2	6,45	1	2,38	0	0	0,39	-	-
тяжелая депрессия	2	6,45	2	4,76	0	0	0,57	-	-

Примечание: * - значимые различия между группами $p < 0,05$.

проявляется в тенденции интерпретировать различные ситуации как потенциально опасные, что сопровождается типичными тревожными реакциями. СТ — это временное эмоциональное состояние, возникающее в ответ на стрессогенные факторы. Оно характеризуется комплексом субъективных переживаний, включающих психическое напряжение, беспокойство, повышенную озабоченность и нервозность [4].

Зафиксированные нами повышенные показатели как ЛТ, так и СТ в 1 группе исследования свидетельствуют о наличии отклонений в психологическом статусе девочек-подростков с менструальными расстройствами. Выявленные статистически значимые различия между группами 1 и 2 подтверждают, по нашему мнению, патогенетическое значение нарушений цикла сон – бодрствование в генезе изучаемых психоэмоциональных изменений.

Агрессивность — это свойство личности, которое характеризуется наличием деструктивных тенденций, в основном в области субъектно-объектных отношений. Враждебность — реакция, развивающая негативные чувства и негативные оценки людей и событий. Обида представляет собой комплекс негативных эмоций (зависть, неприязнь), направленных на окружающих в ответ на реальные или мнимые действия с их стороны [25, 26]. В нашем исследовании девочки-подростки с нарушениями МЦ и расстройствами сна демонстрируют статистически значимо более высокие показатели по шкале обиды, а также тенденцию к более высоким значениям ИВ, что может свидетельствовать о формировании дезадаптивных эмоциональных схем и повышенной уязвимости психоэмоциональной сферы. Сочетание изменений в психологическом состоянии с нарушениями МЦ и сна указывает на интегративный характер расстройств, где физиологические и психологические факторы взаимно усугубляют друг друга.

Статистический анализ выявил значимо более высокие показатели аутоагрессивного поведения

у девочек-подростков с нерегулярным МЦ и низким качеством сна, проявляющиеся в выраженной склонности к самообвинению и патологическому чувству вины. Полученные данные указывают на недостаточную сформированность психологических защитных механизмов, что может негативно влиять на процессы социальной адаптации.

Более высокие показатели КА у пациенток 1 группы исследования свидетельствуют о склонности девочек-подростков с нарушениями цикла сон – бодрствование к использованию социально-опосредованных форм агрессивного поведения (распространение сплетен, саркастических высказываний и т.д.) в межличностных отношениях со сверстниками и/или взрослыми с целью привлечения внимания.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что психологический профиль девочек-подростков с нерегулярным МЦ и нарушениями сна имеет особенности, которые заключаются в высоком уровне ЛТ и СТ, враждебности, обиды, КА, чувства вины, депрессивных реакций. По нашему мнению, организация цикла сон – бодрствование вносит существенный вклад в формирование психологических расстройств при имеющихся репродуктивных нарушениях. Враждебные поведенческие реакции и аутоагрессивные тенденции создают значительные барьеры для социально-психологической адаптации. В результате у данной категории пациенток могут возникать вторичные эмоциональные проблемы, что, в свою очередь, может негативно отразиться на соматическом и репродуктивном здоровье девочек. Мы считаем, что выявленные нами психоэмоциональные изменения у девочек с нерегулярным МЦ могут приводить к расстройствам сна, что в последствии может поддерживать или усугублять течение менструальной дисфункции и снижать репродуктивный потенциал. Одновременно с этим эмоциональные нарушения могут формироваться как следствие расстройств циркадной регуляции сна

и бодрствования. Вероятную основу всех этих тесно взаимосвязанных патологических процессов составляют нейроэндокринные расстройства, в основе которых ведущая роль принадлежит гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, чья активность находится под строгим контролем эндогенных циркадных ритмов организма [8, 10]. С позиций патофизиологии в конечном итоге можно констатировать формирование сложного патогенетического каскада, характеризующегося множественными взаимосвязанными механизмами. В данном случае мы наблюдаем возникновение самоподдерживающейся патологической системы («порочного круга»), где первичные нарушения (будь то нейроэндокринные дисфункции, психоэмоциональные расстройства или сомнологические нарушения) последовательно вызывают вторичные патологические изменения, которые, в свою очередь, усугубляют первичные отклонения.

Результаты нашего исследования согласуются с результатами аналогичных ранее проведенных работ. При этом следует отметить, что исследования, посвященные изучению взаимосвязи психологических отклонений, нарушений сна и МЦ у подростков немногочисленны. Так, китайские ученые при обследовании девочек-подростков с нерегулярными менструациями установили, что нарушения МЦ выступали предиктором развития эмоциональной лабильности, инсомнических расстройств и устойчивых психопатологических проявлений в пубертатном периоде [27]. Wang ZY с соавт. (2019) в своей работе установили связь нерегулярного МЦ с повышенным риском дневной сонливости [28]. Хащенко Е.П., и коллеги (2018) провели обследование российских пациенток с нерегулярным МЦ и установили взаимосвязь между менструальной дисфункцией и депрессивными расстройствами у данной категории пациенток [20]. В другой работе, включающей 5696 китайских подростков, была продемонстрирована связь нерегулярного МЦ с повышенным риском аутоагрессивного поведения, которое проявлялось в нанесении себе самоповреждений, не связанных с суицидом [29]. Положительная связь между проблемами с психическим здоровьем и нерегулярностью МЦ была продемонстрирована также у девочек из Кореи. Авторы обследовали 808 девочек-подростков в возрасте 12–18 лет и пришли к выводу, что следует усилить внимание к психоэмоциональному состоянию пациенток, поскольку это может способствовать нормализации менструальной функции, профилактике отдаленных метаболических осложнений и снижению риска хронических заболеваний [25]. В корейском популяционном исследовании были проанализированы данные 4445 молодых женщин и установлено, что у участниц с дефицитом сна (менее 5 часов в сутки), испытывающих психологический стресс, депрессивное настроение или суицидальные мысли, вероятность нарушения МЦ была выше. Результаты исследования демонстрируют важность комплексной коррекции психоэмоциональных и инсомнических нарушений в системе ведения пациенток с менструальной дисфункцией [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование психического благополучия девушек в период полового созревания играет важнейшую роль в оценке их будущего репродуктивного потенциала. Нарушения МЦ все чаще являются результатом воздействия стрессовых факторов, среди которых особая роль принадлежит организации цикла сон – бодрствование. В то же время, менструальные нарушения способны провоцировать ухудшение психологического состояния подростков, инсомнических нарушений, способствуя развитию эмоциональных расстройств. Особенно выражена эта взаимосвязь в период полового созревания, когда организм подвергается значительной гормональной перестройке.

Таким образом, нарушения сна, нерегулярность менструального цикла и эмоциональные расстройства у девочек-подростков имеют тесную взаимосвязь, формируя комплексную проблему, требующую междисциплинарного подхода. Своевременная диагностика и коррекция этих состояний могут предотвратить развитие репродуктивных расстройств и улучшить качество жизни.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Астахова Т.А., Рычкова Л.В., Погодина А.В., Мандзяк Т.В., Климкина Ю.Н. Состояние здоровья подростков основных этносов Восточной Сибири. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13 (1-1): 14-17. [Astakhova TA, Rychkova LV, Pogodina AV, Mandzyuk TV, Klimkina YuN. Health Status of Adolescents of the Main Ethnic Groups of Eastern Siberia. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018; 13 (1-1): 14-17. (In Russ.)]. doi:10.14300/mnnc.2018.13004
2. Большакова С.Е., Мадаева И.М., Бердина О.Н., Храмова Е.Е., Бугун О.В., Рычкова Л.В. Особенности сна девочек-подростков в различные фазы менструального цикла. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2023; 19(2): 68-82. [Bolshakova SE, Madaeva IM, Berdina ON, Khramova EE, Bugun OV, Rychkova LV. Sleep patterns of adolescent girls in various phases of the menstrual cycle. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2023; 19(2): 68-82. (In Russ.)]. doi: 10.33029/1816-2134-2023-19-2-68-82
3. Семенова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Ген Clock, мелатонин и цикл «сон – бодрствование». *Генетика*. 2021; 57(3): 247-254. [Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. The Clock gene, melatonin and the sleep-wake cycle. *Genetika*. 2021; 57(3): 247-254. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0016675821030127
4. Воронова Р.М., Гунько В.В., Казбекова К.А. Тревожность как фактор, влияющий на психоэмоциональное состояние и функциональность подростков. *Наука и ре-*

альность. 2024; (17): 53-63. [Voronova RM, Gunko VV, Kazbekova KA. Anxiety as a factor affecting the psychoemotional state and functionality of adolescents. *Nauka i real'nost'*. 2024; (17): 53-63. (In Russ.)].

5. Бартош О.П., Бартош Т.П., Мычко М.В., Дорохова А.С. Психологический профиль девочек-подростков с высокой тревожностью и эффективность коррекционных мероприятий. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2018; 14(3): 113-122. [Bartosh OP, Bartosh TP, Mychko MV, Dorokhova AS. Psychological profile of adolescent girls with high anxiety and effectiveness of corrective measures. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2018; 14(3): 113-122. (In Russ.)]. doi: 10.24411/1816-2134-2018-13009

6. Charbonneau S, Journault AA, Cernik R, Longpré C, Wan N, Giguère CÉ, et al. Anxiety in the classroom: only girls' anxiety is related to same-sex peers' anxiety. *International journal of environmental research and public health*. 2022; 20(1): 84. doi: 10.3390/ijerph20010084

7. Pogodina A, Dolgikh O, Astakhova T, Klimkina J, Khramova E, Rychkova L. Health-related quality of life and menstrual problems in adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2022; 58(6): 1028-1032. doi: 10.1111/jpc.15895

8. Большакова С.Е., Мадаева И.М., Бердина О.Н., Храмова Е.Е., Бугун О.В., Рычкова Л.В. Субъективное качество сна девочек-подростков с нерегулярным менструальным циклом. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(5): 230-239. [Bolshakova SE, Madaeva IM, Burdina ON, Khramova EE, Bugun OV, Rychkova LV. Subjective sleep quality of adolescent girls with irregular menstrual cycles. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(5): 230-239. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.25

9. Draper CF, Duisters K, Weger B, Chakrabarti A, Harms AC, et al. Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women. *Scientific reports*. 2018; 8(1): 14568. doi: 10.1038/s41598-018-32647-0

10. Андреева В.О., Боташева Т.Л., Рымашевский А.Н., Латынина А.Н., Петров Ю.А., Заводнов О.П. Роль мелатонина и ингибина В патогенезе олигоменореи у девочек-подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2020; 16(3): 56-63. [Andreeva VO, Botasheva TL, Rymashevsky AN, Latynina AN, Petrov YuA, Zavodnov OP. The role of melatonin and inhibin B in the pathogenesis of oligomenorrhea in adolescent girls. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2020; 16(3): 56-63. (In Russ.)]. doi: 10.33029/1816-2134-2020-16-3-56-63

11. Meers JM, Bower J, Nowakowski S, Alfano C. Interaction of sleep and emotion across the menstrual cycle. *J Sleep Res*. 2024; 33(6): e14185. doi: 10.1111/jsr.14185

12. Shimamoto K, Hirano M, Wada-Hiraike O, Goto R, Osuga Y. Examining the association between menstrual symptoms and health-related quality of life among working women in Japan using the EQ-5D. *BMC women's health*. 2021; 21(1): 325. doi: 10.1186/s12905-021-01462-7

13. Gambadauro P, Hadlaczky G, Wasserman D, Carli V. Menstrual symptoms and subjective well-being among postmenarchal adolescents. *AJOG Glob Rep*. 2023; 4(1): 100304. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100304

14. Lateef OM, Akintubosun MO. Sleep and Reproductive Health. *J Circadian Rhythms*. 2020; 18: 1. doi: 10.5334/jcr.190

15. Beroukhim G, Esencan E, Seifer DB. Impact of sleep patterns upon female neuroendocrinology and reproductive outcomes: a comprehensive review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022; 20: 16. doi: 10.1186/s12958-022-00889-3

16. Кельмансон И. Нейробиологические предпосылки к формированию повышенного риска расстройств сна у подростков. *Врач*. 2019; (9): 11-17. [Kelmanson I. Neurobiological prerequisites for the formation of an increased risk of sleep disorders in adolescents. *Vrach*. 2019; (9): 11-17. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2019-09-02

17. Большакова С.Е., Мадаева И.М., Бердина О.Н., Храмова Е.Е., Бугун О.В., Рычкова Л.В. Расстройства сна и нарушения менструального цикла у девочек-подростков. *Эффективная фармакотерапия*. 2024; 20(33): 54-59. [Bolshakova SE, Madaeva IM, Burdina ON, Khramova EE, Bugun OV, Rychkova LV. Sleep disorders and menstrual cycle disorders in adolescent girls. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2024; 20(33): 54-59. (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-33-54-59

18. Jeon B, Baek J. Menstrual disturbances and its association with sleep disturbances: a systematic review. *BMC Women's Health*. 2023; 23: 470. doi: 10.1186/s12905-023-02629-0

19. Berdina O, Madaeva I, Bolshakova S, Tsykunova M, Bugun O, Rychkova L. Applying a translated version of the adolescent sleep habits survey in Russian High School children with Obesity. *International Journal of Biomedicine*. 2020; 10(1): 61-65. doi: 10.21103/Article10(1)_OA10

20. Хашченко Е.П., Уварова Е.В., Баранова А.В., Высоких М.Ю., Сальникова И.А. Выраженность депрессивных симптомов у подростков на фоне олиго- и аменореи с учетом эндокринных факторов. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2018; 14(4): 87-96. [Khashchenko EP, Uvarova EV, Baranova AV, Vysokikh MYu, Salnikova IA. Severity of depressive symptoms in adolescents with oligo- and amenorrhea, taking into account endocrine factors. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2018; 14(4): 87-96. (In Russ.)]. doi: 10.24411/1816-2134-2018-14009

21. Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2014; 35(3): 320-330. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.05.004

22. Chaplin TM, Aldao A. Gender differences in emotion expression in children: a meta-analytic review. *Psychol Bull*. 2013; 139(4): 735-65. doi: 10.1037/a0030737

23. Bangasser DA, Cuarenta A. Sex differences in anxiety and depression: circuits and mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2021; 22(11): 674-684. doi: 10.1038/s41583-021-00513-0

24. Шавалиев Р.Ф., Файзуллина Р.А., Вильданов И.Х., Мальцев С.В., Яруллина Г.Р., Леухин Р.В., и др. Состояние здоровья и приверженность здоровому образу жизни современных школьников. *Вопросы детской диетологии*. 2018; 16(1): 18-25. [Shavaliyev RF, Fayzullina RA, Vildanov

ov IH, Maltsev SV, Yarullina GR, Leukhin RV, et al. The state of health and commitment to a healthy lifestyle of modern schoolchildren. *Voprosy detskoj dietologii*. 2018; 16(1): 18-25. (In Russ.]. doi: 10.20953/1727-5784-2018-1-18-25

25. Yu M, Han K, Nam GE. The association between mental health problems and menstrual cycle irregularity among adolescent Korean girls. *J Affect Disord*. 2017; 210: 43-48. doi: 10.1016/j.jad.2016.11.036

26. Kim T, Nam GE, Han B, Cho SJ, Kim J, Eum DH, et al. Associations of mental health and sleep duration with menstrual cycle irregularity: a population-based study. *Arch Womens Ment Health*. 2018; 21: 619-626. doi: 10.1007/s00737-018-0872-8

27. Yuan D, Li Q, Zhan N, Zhang L, Wang J, Liu M, et al. Longitudinal associations of menstrual characteristics with mental health problems among Chinese girls. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2024; 33(8): 2547-2556. doi: 10.1007/s00787-023-02345-y

28. Wang ZY, Liu ZZ, Jia CX, Liu X. Age at menarche, menstrual problems, and daytime sleepiness in Chinese adolescent girls. *Sleep*. 2019; 42(6): zsz061. doi: 10.1093/sleep/zsz061

29. Liu X, Liu ZZ, Fan F, Jia CX. Menarche and menstrual problems are associated with non-suicidal self-injury in adolescent girls. *Arch Womens Ment Health*. 2018; 21: 649-656. doi: 10.1007/s00737-018-0861-y

Сведения об авторах

Большакова Светлана Евгеньевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории сомнологии и нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: sebol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3104-4212>

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

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

Храмова Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по детской и подростковой гинекологии Минздрава Иркутской области, заведующий отделением подростковой гинекологии клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: aelita-82@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-8042-6276>

Прохорова Жанна Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории нейропсихологии и психосоматической патологии детского возраста ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: 79148772181@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Вотинева Анастасия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории нейропсихологии и психосоматической патологии детского возраста ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: votinevaas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0361-2868>

Бугун Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: iphr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Information about the authors

Svetlana E. Bolshakova – Cand. Sc. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction problems; e-mail: sebol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3104-4212>

Irina M. Madaeva – Dr. Sc. (Med.), Chief Researcher, Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction problems; e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Olga N. Berdina – Cand. Sc. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction problems; e-mail: goodnight_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Elena E. Khramova – Cand. Sc. (Med.), Chief freelance specialist in pediatric and adolescent gynecology of the Ministry of Health of the Irkutsk region, Head of the department of adolescent gynecology of the clinic, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction problems; e-mail: aelita-82@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8042-6276>

Zhanna V. Prokhorova – Cand. Sc. (Biol.), Researcher at the Laboratory of Neuropsychology and Psychosomatic Pathology of Childhood, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction problems; e-mail: 79148772181@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Anastasia S. Votineva – Junior Researcher at the Laboratory of Neuropsychology and Psychosomatic Pathology of Childhood, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction problems; e-mail: votinevaas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0361-2868>

Olga V. Bugun – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Clinical Affairs, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction problems; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

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>

ФАКТОРЫ РИСКА ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНЫХ ДЕЙСТВИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Иванова Л.А.¹,
Туаева Е.Е.²,
Рожкова Н.Ю.¹

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100, Россия)

² ОГКУЗ Иркутская областная клиническая психиатрическая больница №1 (664059, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 11А, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Иванова Людмила Александровна,
e-mail: ivanova.l@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Определение факторов риска совершения опасных действий при психических расстройствах является актуальным в психиатрии.

Цель. Изучение факторов риска общественно опасных действий (ООД) у пациентов с параноидной шизофренией.

Материалы и методы. Изучены пациенты мужского пола (средний возраст $41,3 \pm 12,8$ лет) с параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения, находящиеся на принудительном стационарном лечении. Использованы клинико-психопатологический, клинико-анамнестический, психометрический (шкала PANSS) методы. Статистический анализ проведен с использованием точного критерия Фишера.

Результаты. В 72,7 % случаях ООД совершены пациентами с галлюцинаторно-бредовым (22,7 %), бредовым (50 %) синдромами, в 27,3 % – с негативной симптоматикой и выраженными нарушениями поведения. Причинение лёгкого вреда здоровью и преступления против незнакомых пациентам лиц встречались чаще в группе с негативной симптоматикой (соответственно $p = 0,042$ и $p = 0,012$). Статистически значимо чаще пациенты с бредовым синдромом были холосты ($p = 0,035$); пациенты с негативной симптоматикой проживали с супругой ($p = 0,038$). Акцентуация по эмоционально-неустойчивому типу, психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя, психоактивных веществ (ПАВ) статистически значимо чаще встречались у пациентов с негативной симптоматикой ($p = 0,008$, $p = 0,011$); синдром зависимости от алкоголя, средней стадии – в группе с галлюцинаторно-бредовой структурой приступа ($p = 0,042$).

По шкале PANSS в группе с галлюцинаторно-бредовым синдромом статистически значимые различия среди позитивных синдромов получены в 71,4 %. У пациентов с бредовым синдромом и негативной симптоматикой выявлены статистически значимые различия среди негативных синдромов в 71,4 % и 51,7 % соответственно.

Заключение. Учет факторов риска ООД, в том числе клинико-психопатологических, социально-демографических, социальных, личностных, коморбидных расстройств, связанных с употреблением ПАВ, способствует предупреждению общественно опасного поведения у больных шизофренией.

Ключевые слов: факторы риска, общественно опасные действия, параноидная шизофрения, психопатологические механизмы, аддиктивные расстройства

Статья поступила: 29.12.2024
Статья принята: 06.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Иванова Л.А., Туаева Е.Е., Рожкова Н.Ю. Факторы риска общественно опасных действий у пациентов с параноидной шизофренией. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 164-177. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.17

RISK FACTORS FOR SOCIALLY DANGEROUS ACTIONS IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRIA

Ivanova L.A.¹,
Tuaeva E.E.²,
Rozhkova N.Yu.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (Yubileiny microdistrict, 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

² Irkutsk regional clinical psychiatric hospital №1 (Yubileiny microdistrict, 11 A, Irkutsk, 664059, Russian Federation)

Corresponding author:
Lyudmila A. Ivanova,
e-mail: ivanova.l@bk.ru

RESUME

Background. The definition of risk factors for dangerous actions in mental disorders is relevant in psychiatry.

The aim. Study of risk factors for socially dangerous actions (SDA) in patients with paranoid schizophrenia.

Materials and methods. Clinical-psychopathological, clinical-anamnestic, and psychometric (PANSS scale) methods were used. The study examined male patients (average age 41.3 ± 12.8 years) with paranoid schizophrenia, an episodic type of course, undergoing compulsory inpatient treatment.

Results. In 72.7 % of cases, SDA was committed by patients under the influence of psychotic experiences with hallucinatory-delusional (22.7 %), delusional (50 %) syndromes, in 27.3 % of cases – with negative symptoms and severe behavioral disorders. Minor injury to health and crimes against persons unknown to patients were more common in the group with negative symptoms ($p = 0.042$ and $p = 0.012$, significant differences – s.d.), patients with delusional syndrome were s.d. more likely to be single ($p = 0.035$). The accentuation of the emotionally unstable type, alcohol consumption, and psychoactive substances were s.d. more common in patients with negative symptoms ($p = 0.008$, $p = 0.011$); alcohol dependence syndrome, of the middle stage, with a hallucinatory-delusional seizure structure ($p = 0.042$).

According to the PANSS scale, in the group with hallucinatory delusional syndrome, s.d. among positive syndromes was 71.4 %. In patients with delusional syndrome and negative symptoms, the reliability among negative syndromes was 71.4 % and 51.7 %, respectively.

Conclusions. Identification of risk factors for the formation of socially dangerous actions in patients with schizophrenia helps to prevent dangerous actions.

Keywords: risk factors, socially dangerous actions, paranoid schizophrenia, psychopathological mechanisms, addictive disorders

Received: 29.12.2024
Accepted: 06.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Ivanova L.A., Tuaeva E.E., Rozhkova N.Yu. Risk factors for socially dangerous actions in patients with paranoid schizophrenia. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 164-177. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.17

Предупреждение совершения больными общественно опасных действий при психических расстройствах и определение факторов риска их формирования является актуальным в психиатрической профилактике [1]. Первичная профилактика направлена на выявление пациентов с опасным поведением среди лиц, получающих психиатрическую помощь, и предупреждение его реализации. Вторичная профилактика связана с предупреждением у больных с психическими расстройствами повторных общественно опасных действий (ООД) [2].

Наибольший удельный вес психически больных, совершающих ООД, составляют лица, страдающие шизофренией; признаются невменяемыми 60 % из них [3, 4, 5]. В формировании ООД у больных подчеркивается значение молодого возраста, низкого образовательного уровня, раннего криминального опыта, участия в насильственных действиях, социальной дезадаптации, неблагоприятного социального окружения, материального неблагополучия [6, 7, 8]. Из факторов совершения особо опасных действий обсуждаются употребление больными психоактивных веществ (ПАВ), наличие коморбидной психической патологии, отягощенной приемом ПАВ, личностными и органическими расстройствами, в том числе черепно-мозговыми травмами [9].

Риск совершения ООД у больных шизофренией, злоупотребляющих алкоголем и употребляющих наркотические вещества, более чем в 10 раз выше, чем у пациентов без аддиктивного поведения [10]. Считается, что «пусковым фактором» для развития аддиктивного поведения у пациентов с шизофренией является наличие невротических расстройств в детском возрасте, нарушений поведения у подростков, увеличение частоты попыток самоубийства, органические поражения головного мозга [11, 12].

В связи с этим актуальным является исследование факторов риска совершения опасных действий больных с шизофренией, включая клинко-психопатологические, социально-демографические, социальные, личностные, в предотвращении криминального и агрессивного поведения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение факторов риска формирования общественно опасных действий у пациентов с параноидной шизофренией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучена группа пациентов ($n = 44$) с параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения (F20.x1, F20.x2). По заключению судебно-психиатрической экспертизы пациенты были признаны невменяемыми и направлены судом для прохождения стационарного принудительного лечения в ОГКУЗ Иркутскую областную клинику психиатрическую больницу № 1. Средний

возраст пациентов составил $41,3 \pm 12,8$ лет. В соответствии с синдромальной структурой приступа среди пациентов с параноидной шизофренией, совершивших ООД, выделены 3 группы: 1 группа – с галлюцинаторно-бредовым синдромом (10 человек, 22,7 %), 2 группа – с бредовым синдромом (22 человека, 50 %), 3 группа – с расстройствами преимущественно негативного спектра и галлюцинаторно-бредовой симптоматикой в анамнезе (12 человек, 27,3 %).

Из исследования исключались пациенты с деменцией, эпилепсией, аффективными расстройствами, тяжелыми соматическими заболеваниями.

В исследовании были использованы клинко-психопатологический, клинко-анамнестический методы. Изучение клинических особенностей шизофрении было дополнено применением шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) [13, 14]. Настоящее исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации по вопросам медицинской этики с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (выписка из протокола N 1 от 22.02.2024 г.). Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакета программ Statistica 10,0 for Windows (StatSoftInc., США). Так как в таблицах сопряженности одна и более ожидаемые частоты были меньше 5, использован точный критерий Фишера для анализа различий признаков между группами. Метод не требует предположений о распределении и является точным для малых выборок. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общественно опасные действия, совершенные пациентами с параноидной шизофренией, распределились следующим образом: убийство – 23 человека (52,3 %), причинение средней тяжести и тяжкого вреда здоровью – 10 (22,7 %), преступления общественной опасности, против собственности – 6 человек (13,6 %), причинение легкого вреда здоровью – 5 (11,4 %) (табл. 1). Наиболее часто противоправные действия были направлены против знакомых (43,2 %), реже – против родственников (31,8 %), против незнакомых людей (25 % со статистически значимой разницей между 2 и 3 группами пациентов, $p = 0,012$). Статистически значимо чаще причинение легкого вреда здоровью встречалось среди пациентов с негативной симптоматикой по сравнению с пациентами с бредовым синдромом (33,3 % и 4,5 %, $p = 0,042$). Убийства были наиболее частым преступлением во всех группах пациентов (с галлюцинаторно-бредовой структурой приступа – 54,5 %, бредовым синдромом и негативной симптоматикой – соответственно по 50 % без статистической значимости).

Среди пациентов с параноидной шизофренией, совершивших ООД, одна госпитализация была у 2 пациентов (4,5 %), 2 – у 11 (25 %), 3 – у 5 (11,4 %), 4 и более госпитализаций – у 26 пациентов (59,1 %). Наиболее часто среди трех клинических групп встречались 4 и более госпитализации (соответственно 60 %, 63,6 %, 50 %) (табл. 2). Возраст манифестного проявления заболевания составил у пациентов с галлюцинаторно-бредовой структурой приступа $26,8 \pm 7,2$ лет, бредовой – $23,4 \pm 10,2$ года, преимущественно с негативной

симптоматикой – $25,6 \pm 8,7$ лет без статистически значимой разницы. Средняя длительность заболевания от манифеста была $9,1 \pm 5,4$ лет (в 1 группе – $9,5 \pm 3,9$ лет, 2 – $10,1 \pm 6,3$ лет, 3 – $9,1 \pm 5,4$ лет) без статистически значимых различий между клиническими группами. Промежутки между госпитализациями были непродолжительными; пациенты, как правило, эпизодически принимали поддерживающую антипсихотическую терапию и перед совершением преступления лечение не получали.

ТАБЛИЦА 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРАВОНАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, СОВЕРШИВШИХ ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

TABLE 1

CHARACTERISTICS OF OFFENSES IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WHO HAVE COMMITTED SOCIALLY DANGEROUS ACTS

Синдромальная характеристика	1 группа Галлюцинаторно-бредовой синдром (n = 10)		2 группа Бредовой синдром (n = 22)		3 группа Негативная симптоматика (n = 12)		Итого n = 44	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Правонарушения								
Причинение легкого вреда здоровью	0	0	1	4,5	4	33,3 $p_{2-3} = 0,042$	5	11,4
Причинение средней тяжести и тяжкого вреда здоровью	4	40	4	18,2	2	16,7	10	22,7
Убийство	5	50	12	54,5	6	50	23	52,3
Преступления общественной опасности, против собственности	0	0	4	18,2	2	16,7	6	13,6
Преступления против знакомых	5	50	10	45,5	4	33,3	19	43,2
Преступления против родственников	4	40	10	45,5	0	0	14	31,8
Преступления против незнакомых	1	10	2	9,1	8	66,7 $p_{2-3} = 0,012$	11	25

ТАБЛИЦА 2

КОЛИЧЕСТВО ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, СОВЕРШИВШИХ ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

TABLE 2

THE NUMBER OF HOSPITALIZATIONS IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WHO HAVE COMMITTED SOCIALLY DANGEROUS ACTS

Синдромальная характеристика	1 группа Галлюцинаторно-бредовой синдром (n = 10)		2 группа Бредовой синдром (n = 22)		3 группа Негативная симптоматика (n = 12)		Итого n = 44	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 госпитализация	0	0	2	9,1	0	0	2	4,5
2 госпитализации	3	30	4	18,2	4	33,3	11	25
3 госпитализации	1	10	2	9,1	2	16,7	5	11,4
4 и более госпитализации	6	60	14	63,6	6	50	26	59,1

По возрастным периодам на момент обследования пациенты с параноидной шизофренией, совершившие ООД, распределилась следующим образом: 21–30 лет – 10 человек (22,7 %), 31–40 лет – 17 (38,6 %), 41–50 лет – 7 (15,9 %), 51–60 лет – 10 (22,7 %) (табл. 3).

При этом наиболее часто встречались пациенты в возрасте 31–40 лет с галлюцинаторно-бредовой и бредовой структурой приступа (соответственно 40 % и 40,9 %). У 74,9 % пациентов определялся неблагоприятный социальный статус: 43,2 % из них были холосты

ТАБЛИЦА 3

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, СОВЕРШИВШИХ ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

TABLE 3

SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WHO HAVE COMMITTED SOCIALLY DANGEROUS ACTS

	1 группа Галлюцинаторно- бредовой синдром (n = 10)		2 группа Бредовой синдром (n = 22)		3 группа Негативная симптоматика (n = 12)		Итого n = 44	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Средний возраст	44,7 ± 9,18 лет		37,5 ± 11,35 лет		37,8 ± 12,16 лет		40,7 ± 10,7 лет	
Возрастные периоды								
21-30	0	0	7	31,8	3	25	10	22,7
31-40	4	40	9	40,9	4	33,3	17	38,6
41-50	3	30	2	9,1	2	16,7	7	15,9
51-60	3	30	4	18,2	3	25	10	22,7
Образование								
9 классов	2	20	3	13,6	3	25	8	18,2
11 классов	2	20	8	36,4	3	25	13	29,5
Средне-специальное	3	30	9	40,9	6	50	18	40,9
Высшее	1	10	2	9,1	0	0	3	6,8
Малоквалифицированный труд	2	20	6	27,3	1	8,3	9	20,5
Квалифицированный труд	4	40	6	27,3	8	66,7 <i>p</i> ₂₋₃ =0,036	18	40,9
Служащие	1	10	0	0	0	0	1	2,3
Не работают	3	30	10	45,5	3	25	16	36,4
Брачный статус								
В браке	1	30	2	9,1	1	8,3	4	9,1
Сожительство	0	0	4	18,2	3	25	7	15,9
Холост	5	50	12	54,5 <i>p</i> ₂₋₃ =0,035	2	16,7	19	43,2
В разводе	4	40	5	22,7	5	41,7	14	31,8
Нет детей	7	70	15	68,2	7	58,3	29	65,9
1 ребенок	2	20	4	18,2	4	33,3	10	22,7
2 детей	1	10	1	4,5	0	0	2	4,5
3 детей	0	0	2	9,1	1	8,3	3	6,8
Проживают								
С женой	2	20	2	9,1	5	41,7 <i>p</i> ₂₋₃ =0,038	9	20,5
С женой, детьми	0	0	2	9,1	1	8,3	3	6,8
С родителями	2	20	8	36,4	1	8,3	11	25
Одиноки	6	60	7	31,8	4	33,3	17	38,6
С родственниками	0	0	4	0	0	0	4	9,1
Инвалидность								
2 группа	8	80	21	95,5	12	100	41	93,2
3 группа	2	20	1	4,5	0	0	3	6,8

(статистически значимо чаще пациенты с бредовым синдромом (54,5 %, $p = 0,035$) по сравнению с пациентами с негативной симптоматикой, 16,7 %); находились в разводе – 31,8 %. У 65,9 % отсутствовали дети. Статистически значимо чаще проживали с супругой пациенты с негативной симптоматикой (41,7 %, $p = 0,038$) по сравнению с пациентами с бредовым синдромом (9,1 %), были одинокими – 38,6 %. Работниками квалифицированного труда были 40,9 % (со статистически значимой разницей у пациентов с негативной симптоматикой в сравнении с пациентами с бредовым синдромом, соответственно 66,7 % и 27,3 %, $p = 0,036$). У подавляющего числа пациентов (93,2 %) на момент исследования имела 2 группа инвалидности, в единичных наблюдениях третью группу имели пациенты с галлюцинаторно-бредовым и бредовым синдромами.

У 24 пациентов (54,5 %) с параноидной шизофренией, совершивших ООД, выявлена наследственная отягощенность психическими и поведенческими расстройствами у родственников первой степени родства. В 38,6 % случаев выявлена наследственная отягощенность алкоголизмом среди 3 групп пациентов без статистически значимых различий (соответственно 40 %, 36,4 %, 41,7 %), шизофренией (22,7 %), эпилепсией и суицидами – соответственно по 9,1 % (табл. 4).

Проведен анализ экзогенных факторов (экзогенной компрометации головного мозга, ЭКМ) среди пациентов с параноидной шизофренией, совершивших ООД (табл. 5). Более чем у половины пациентов (65,9 %) выявлялись черепно-мозговые травмы легкой и средней степени (чаще в группе с галлюцинаторно-бредовым синдромом – 80 % и с негативной симптоматикой – 75 %),

ТАБЛИЦА 4

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ОТЯГОЩЕННОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, СОВЕРШИВШИХ ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

TABLE 4

HEREDITARY BURDEN IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WHO HAVE COMMITTED SOCIALLY DANGEROUS ACTS

	1 группа Галлюцинаторно- бредовой синдром (n = 10)		2 группа Бредовой синдром (n = 22)		3 группа Негативная симптоматика (n = 12)		Итого n = 44	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Отягощенность психическими расстройствами	5	50	13	59,1	8	66,7	24	54,5
Шизофрения	3	30	6	27,3	1	8,3	10	22,7
Алкоголизм	4	40	8	36,4	5	41,7	17	38,6
Суицид	2	20	0	0	2	16,7	4	9,1
Эпилепсия	0	0	2	9,1	2	16,7	4	9,1

ТАБЛИЦА 5

ЭКЗОГЕННАЯ КОМПРОМЕТАЦИЯ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, СОВЕРШИВШИХ ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

TABLE 5

EXOGENOUS BRAIN COMPROMISE IN PARANOID PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WHO HAVE COMMITTED SOCIALLY DANGEROUS ACTS

Синдромальная характеристика	1 группа Галлюцинаторно- бредовой синдром (n = 10)		2 группа Бредовой синдром (n = 22)		3 группа Негативная симптоматика (n = 12)		Итого n = 44	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Тип ЭКМ								
Перинатальная патология	3	30	2	9,1	2	16,7	7	15,9
Инфекции детского возраста с выраженной интоксикацией	2	20	1	4,5	0	0	3	6,8
Черепно-мозговые травмы легкой и средней степени	8	80	12	54,5	9	75	29	65,9
В том числе с потерей сознания	3	30	3	13,6	2	16,7	8	18,2

у 15,9 % – перинатальная патология (недоношенность, преждевременное излитие околоплодных вод, затяжные роды) без статистически значимой разницы между клиническими группами.

В квалификации преморбидных особенностей личности использовались диагностические рубрики МКБ-10 (табл. 6). Среди пациентов с параноидной шизофренией, совершивших ООД, наиболее часто акцентуация по эмоционально-неустойчивому типу выявлялась в 63,6 % (статистически значимо чаще у пациентов с негативной симптоматикой ($p = 0,008$) по сравнению с галлюцинаторно-бредовым синдромом), по шизоидному – 22,7 % (чаще у пациентов с галлюцинаторно-бредовым синдромом – 40 %). В литературе подчеркивается значение патологического склада личности с наличием таких черт, как агрессия, ригидность, возбудимость, мстительность в формировании агрессивного поведения у лиц с психическими расстройствами [15].

В соответствии с традиционным делением психопатологических механизмов ООД для пациентов параноидной шизофренией с галлюцинаторно-бредовым и бредовым синдромами был характерен продуктивно-психотический механизм, в том числе с бредовой мотивацией (бредовая защита – 34,1 %, бредовая месть – 15,9 %, реализация бредовых проектов – 9,1 %), без бредовой мотивации (императивные галлюцинации и автоматизмы – 11,5 %, импульсивные действия – 2,3 %) (табл. 7).

Бред мог характеризоваться фабулой ревности, чужой родни («другая женщина заменила мать»). При бреде некоторые воздействия пациент считал, что «сделали инъекцию в сердце и хотят провести эксперименты», «КГБ загипнотизировало». Ипохондрический бред включал сенестопатии движения, фантастические сенестопатии («в голове что-то шевелится, ощущение кручения и вращения мозгов в лобной

области, голова воспалена»); бредовые идеи в сфере отношений включали высказывания «за спиной шепчутся, хотят убить». При интеллектуальном бреде воображения пациент «расшифровывал русскую азбуку словом божием»; при бреде символического значения татуировка на левой лопатке в виде мишени означала для пациента «факт закрытия души родственницы и необходимостью её выпустить». В одном наблюдении выявлен инвертированный идеаторный вариант психического автоматизма. В другом случае у пациента с галлюцинаторно-бредовым синдромом, псевдогаллюцинациями императивного содержания возникали эпизоды психомоторного возбуждения, агрессивного поведения, нецензурной брани. Вербальный галлюциноз (истинный или псевдогаллюцинаторный, его варианты) мог быть императивным (например, «голос приказывает убить мать»), характеризоваться угрожающим или обвиняющим содержанием.

Негативно-личностный механизм ООД в виде эмоциональной бесконтрольности соответствовал пациентам с параноидной шизофренией и преимущественно негативной симптоматикой (27,3 %) и характеризовался нарушениями в поведении, несдержанностью, конфликтностью, агрессией. Больные затевали ссоры, скандалы, не следили за собой, убежали из дома, бродяжничали, категорически отказывались от лечения. В единичных наблюдениях в анамнезе привлекались к уголовной ответственности в связи с избиванием родственников.

Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя, ПАВ в анамнезе были выявлены у 25 человек (56,8 %), в том числе синдром зависимости от алкоголя – 14 человек (31,8 %), употребление алкоголя с вредными последствиями – 11 (25 %), преходящее, эпизодическое злоупотребление алкоголем 19 (43,2 %) (табл. 8).

ТАБЛИЦА 6

ПРЕМОРБИДНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, СОВЕРШИВШИХ ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

TABLE 6

PREMORBID PERSONALITY TRAITS IN PARANOID PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WHO HAVE COMMITTED SOCIALLY DANGEROUS ACTS

Синдромальная характеристика	1 группа Галлюцинаторно-бредовой синдром (n = 10)		2 группа Бредовой синдром (n = 22)		3 группа Негативная симптоматика (n = 12)		Итого n = 44	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Преморбидные особенности								
Ананкастный	3	30	1	4,5	-	-	4	9,1
Шизоидный	4	40	5	22,7	1	8,3	10	22,7
Эмоционально-неустойчивый	2	20	16	72,7	10	83,3 $p_{1-3}=0,008$	28	63,6
Смешанный	1	10	-	-	1	8,3	2	4,5

ТАБЛИЦА 7

ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНЫХ ДЕЙСТВИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

TABLE 7

PSYCHOPATHOLOGICAL MECHANISMS SOCIALLY
CONTRIBUTE TO THE ACTIONS OF PATIENTS WITH
PARANOID SCHIZOPHRENIA

Синдромальная характеристика	1 группа Галлюцинаторно- бредовой синдром (n = 10)		2 группа Бредовой синдром (n = 22)		3 группа Негативная симптоматика (n = 12)		Итого (n = 44)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Продуктивно-психотические	10	100	22	100	0	0	32	72,7
Бредовая мотивация, в том числе:	4	40	22	100	0	0	26	59,1
Бредовая защита	2	20	13	59,1	0	0	15	34,1
Бредовая месть	1	10	6	27,3	0	0	7	15,9
Реализация бредовых проектов	1	10	3	13,6	0	0	4	9,1
Без бредовой мотивации	6	60	0	0	0	0	6	13,6
Императивные галлюцинации и автоматизмы	5	50	0	0	0	0	5	11,4
Импульсивные действия	1	10	0	0	0	0	1	2,3
Негативно-личностные	0	0	0	0	12	100	12	27,3
Эмоциональная бесконтрольность	0	0	0	0	12	100	12	27,3

ТАБЛИЦА 8

АДДИКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ
С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ,
СОВЕРШИВШИХ ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНЫЕ
ДЕЙСТВИЯ

TABLE 8

ADDICTIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH
PARANOID SCHIZOPHRENIA WHO HAVE COMMITTED
SOCIALLY DANGEROUS ACTS

Синдромальная характеристика	1 группа Галлюцинаторно- бредовой синдром (n = 10)		2 группа Бредовой синдром (n = 22)		3 группа Негативная симптоматика (n = 12)		Итого n = 44	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Аdditивные расстройства								
Психические и поведенческие расстройства, вследствие употребления алкоголя, ПАВ	7	70	8	36,4	10	83,3 $p_{2-3} = 0,011$	25	56,8
Синдром зависимости от алкоголя, средняя стадия	5	50 $p_{1-2} = 0,042$	4	18,2	5	41,7	14	31,8
Употребление алкоголя с вредными последствиями	3	30	3	13,6	5	41,7	11	25
Употребление ПАВ (каннабиноиды, летучие растворители, амфетамины) с вредными последствиями	1	10	0	0	2	16,7	3	6,8
Преходящее, эпизодическое злоупотребление алкоголем	3	30	9	40,9	7	58,3	19	43,2

Статистически значимо чаще психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя, ПАВ встречались у пациентов с негативной симптоматикой (83,3 %, $p = 0,011$) по сравнению с бредовым синдромом (36,4 %). Синдром зависимости от алкоголя, средняя стадия статистически значимо чаще диагностирован в группе с галлюцинарно-бредовой структурой приступа (50 %, $p = 0,042$) по сравнению с пациентами с бредовым синдромом (18,2 %). В единичных наблюдениях (6,8 %) употребление каннабиноидов, летучих растворителей, амфетаминов встречалось у пациентов с галлюцинарно-бредовым синдромом и негативной симптоматикой. В состоянии алкогольного опьянения совершили ООД 68,2 % пациентов.

Приведена сравнительная оценка представленности и тяжести синдромов по шкале PANSS для пациентов с параноидной шизофренией, совершивших ООД (табл. 9). У пациентов с галлюцинарно-бредовым и бредовым синдромами получены наибольшие показатели по шкале позитивных синдромов (соответственно $27,0 \pm 7,59$ баллов и $25,8 \pm 6,31$ баллов). По шкале негативных синдромов наиболее высокие баллы выявлены у пациентов с бредовым синдромом и негативной симптоматикой ($30,1 \pm 6,04$ баллов; $23,7 \pm 5,47$ баллов). По общепсихопатологической шкале наиболее высокий балл зарегистрирован у пациентов с бредовым синдромом ($27,0 \pm 5,71$ баллов). Для пациентов с бредовым синдромом статистически значимо чаще, чем для галлюцинарно-бредового синдрома и негативной симптоматики, встречались выраженная интенсивность возбуждения (соответственно $p < 0,001$, $p = 0,011$), подозрительности, идей преследования ($p = 0,006$, $p < 0,001$); притупленного аффекта ($p < 0,001$, $p < 0,001$); пассивно-апатической отгороженности ($p < 0,001$, $p < 0,001$); эмоциональной отгороженности ($p < 0,001$, $p = 0,001$); трудности в общении ($p < 0,001$, $p = 0,001$); стереотипного мышления ($p < 0,001$, $p = 0,037$); напряженности (соответственно $p < 0,001$, $p = 0,004$). Статистически значимая разница в 1-й и 2-й группах пациентов в сравнении с 3-ей касалась выраженных проявлений бреда ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Для галлюцинарно-бредового синдрома в сравнении с бредовым и негативной симптоматикой чаще встречались галлюцинации с выраженной интенсивностью ($p < 0,001$, $p = 0,010$); в сравнении с бредовым синдромом – умеренная выраженность возбуждения ($p = 0,024$), эмоциональной отгороженности ($p < 0,001$), трудности в общении ($p < 0,001$); с группой пациентов с негативной симптоматикой – выраженная интенсивность расстройств мышления ($p = 0,012$), подозрительности ($p = 0,010$), необычного содержания мыслей ($p < 0,001$). Среди пациентов с негативной симптоматикой статистически значимо чаще, чем у пациентов с галлюцинарно-бредовым и бредовым синдромами выявлены умеренная выраженность расстройств мышления ($p = 0,012$, $p < 0,001$), нарушений спонтанности и плавности речи ($p = 0,029$, $p = 0,037$); по сравнению с бредовым синдромом – умеренная выраженность эмоциональной отгороженности ($p = 0,001$), трудности

в общении ($p < 0,001$), пассивно-апатического аффекта ($p < 0,001$), напряжения ($p < 0,001$), нарушения внимания ($p < 0,001$); по сравнению с галлюцинарно-бредовым синдромом – выраженные проявления враждебности ($p = 0,029$), нарушений абстрактного мышления ($p = 0,046$), напряженности ($p = 0,030$), умеренная выраженность малокоактивности ($p < 0,001$). Таким образом, среди позитивных симптомов (умеренные, выраженные и сильно выраженные) для 1 и 2 групп пациентов статистически значимо чаще встречались возбуждение, подозрительность, бред; для 1 группы – расстройство мышления, галлюцинации; для 3 группы – враждебность. Среди негативных синдромов для 3-х групп пациентов были характерны эмоциональная отгороженность, трудности в общении, для 2 и 3 группы – пассивно-апатическая отгороженность, для 2 группы – притупленный аффект, нарушение спонтанности и плавности речи, для 3 группы – нарушение абстрактного мышления. Для 2 и 3 групп пациентов среди общепсихопатологических синдромов статистически значимо чаще встречались напряженность, для 1 группы – необычное содержание мыслей, для 3 группы – нарушение внимания, малокоактивность.

У пациентов с галлюцинарно-бредовым синдромом статистически значимые различия среди позитивных синдромов получены в 71,4 %. У пациентов с бредовым синдромом и негативной симптоматикой выявлена статистически значимая разница среди негативных синдромов в 71,4 % и 51,7 % соответственно (табл. 10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены факторы формирования общественно опасных действий у пациентов с параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения, находящихся на принудительном стационарном лечении. В 72,7 % случаях ООД были совершены под влиянием психотических переживаний пациентами с галлюцинарно-бредовым (22,7 %) и бредовым (50 %) синдромами. В 27,3 % случаях противоправные действия были обусловлены преимущественно негативной симптоматикой с выраженными нарушениями поведения. Наиболее часто пациенты совершали убийства (с бредовым синдромом – 54,5 %, галлюцинарно-бредовой структурой приступа и негативной симптоматикой – соответственно по 50 %) без статистически значимой разницы. Причинение легкого вреда здоровью и преступления против незнакомых людей встречались статистически значимо чаще среди пациентов с негативной симптоматикой по сравнению с пациентами с бредовым синдромом ($p = 0,042$, $p = 0,012$). На момент исследования около 40 % пациентов были в возрасте 31–40 лет (как правило, с галлюцинарно-бредовой и бредовой структурой приступа) и характеризовались неблагополучным социальным статусом (в 43,2 % были холосты – статистически значимо чаще пациенты с бредовым синдромом ($p = 0,035$) по сравнению с пациентами

с негативной симптоматикой, (16,7 %); в 31,8 % находились в разводе и 38,6 % проживали одни, больше чем у половины (65,9 %) отсутствовали дети. Только пациенты с негативной симптоматикой статистически значимо чаще проживали с супругой ($p = 0,038$) по сравнению с пациентами с бредовым синдромом.

Аддитивные расстройства в анамнезе наиболее часто были представлены психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления алкоголя, ПАВ у пациентов с негативной симптоматикой (83,3 %, $p = 0,011$) по сравнению с галлюцинозно-бредовым синдромом (36,4 %). Синдром зависимости от алкоголя, средняя стадия статистически значимо чаще диагностирован

в группе с галлюцинозно-бредовой структурой приступа (50 %, $p = 0,042$) по сравнению с пациентами с бредовым синдромом (18,2 %). В 68,2 % случаев пациенты совершили ООД в состоянии алкогольного опьянения.

Среди факторов риска ООД у большей половины пациентов с параноидной шизофренией выявлена наследственная отягощенность психическими заболеваниями (54,5 %, наиболее часто (38,6 %) алкоголизмом), экзогенная комприметация головного мозга (в том числе в 65,9% случаев - черепно-мозговые травмы), акцентуация по эмоционально-неустойчивому типу (63,6 %) без статистически значимой разницы между группами пациентов.

ТАБЛИЦА 9

ВЫРАЖЕННОСТЬ СИМПТОМОВ ПО ШКАЛЕ PANSS У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, СОВЕРШИВШИХ ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

TABLE 9

SEVERITY OF SYMPTOMS ON THE PANSS SCALE IN PARANOID PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA WHO HAVE COMMITTED SOCIALLY DANGEROUS ACTS

Шкала PANSS	1 группа Галлюцинозно- бредовой синдром (n = 10)		2 группа Бредовой синдром (n = 22)		3 группа Негативная симптоматика (n = 12)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шкала позитивных синдромов, средний балл	27,0 ± 7,59		25,8 ± 6,31		11,3 ± 4,25	
Шкала негативных синдромов, средний балл	19,8 ± 2,81		30,1 ± 6,04		23,7 ± 5,47	
Общесихопатологическая шкала, средний балл	22,2 ± 3,39		27,0 ± 5,71		15,2 ± 2,34	
П1 Бред						
Очень сильная выраженность	10	100 $p_{1-3} < 0,001$	22	100 $p_{2-3} < 0,001$	0	0
П2 Расстройство мышления						
Умеренная выраженность	1	10	0	0	8	66,7 $p_{1-3} = 0,012$ $p_{2-3} < 0,001$
Сильная выраженность	9	90 $p_{1-3} = 0,012$	0	0	4	36,3
Очень сильная выраженность	0	0	22	100 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	0	0
П3 Галлюцинации						
Очень сильная выраженность	10	100 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,010$	0	0	0	0
П4 Возбуждение						
Умеренная выраженность	3	30 $p_{1-2} = 0,024$	0	0	1	8,3
Сильная выраженность	3	30	22	100 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,011$	8	66,7

ТАБЛИЦА 9 (продолжение)

TABLE 9 (continued)

Шкала PANSS	1 группа Галлюцинаторно- бредовой синдром (n = 10)		2 группа Бредовой синдром (n = 22)		3 группа Негативная симптоматика (n = 12)	
П6 Подозрительность, идеи преследования						
Сильная выраженность	5	50 $p_{1-3} = 0,010$	21	95,5 $p_{1-2} = 0,006$ $p_{2-3} < 0,001$	0	0
П7 Враждебность						
Сильная	6	60	22	100 $p_{1-2} = 0,006$	12	100 $p_{1-3} = 0,029$
Н1 Притупленный аффект						
Сильная выраженность	1	10	22	100 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	1	8,3
Н2 Эмоциональная отгороженность						
Слабая выраженность	0	0	0	0	5	41,7 $p_{1-3} = 0,040$
Умеренная выраженность	7	70 $p_{1-2} < 0,001$	0	0	6	50 $p_{2-3} = 0,001$
Сильная выраженность	3	30	22	100 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	1	8,3
Н3 Трудности в общении						
Слабая выраженность	6	60 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,0015$	0	0	1	8,3
Умеренная выраженность	3	30 $p_{1-2} < 0,001$	0	0	7	58,3 $p_{2-3} < 0,001$
Сильная выраженность	1	10	20	90,9 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$	4	33,3
Н4 Пассивно-апатическая отгороженность						
Слабая выраженность	3	30 $p_{1-2} = 0,024$	0	0	0	0
Умеренная выраженность	6	60 $p_{1-2} < 0,001$	0	0	7	58,3 $p_{2-3} < 0,001$
Сильная выраженность	1	10	22	100 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	1	8,3
Н5 Нарушение абстрактного мышления						
Умеренная выраженность	3	30 $p_{1-2} = 0,0012$	0	0	3	25
Сильная выраженность	3	30	22	100 $p_{1-2} < 0,001$	9	75 $p_{1-3} = 0,0456$
Н6 Нарушение спонтанности и плавности мышления						
Слабая выраженность	4	40 $p_{1-2} = 0,006$	0	0	0	0
Умеренная выраженность	0	0	0	0	5	41,7 $p_{1-3} = 0,030$ $p_{2-3} = 0,037$
Сильная выраженность	0	0	22	100 $p_{1-2} < 0,001$	0	0

ТАБЛИЦА 9 (продолжение)

TABLE 9 (continued)

Шкала PANSS	1 группа Галлюцинаторно- бредовой синдром (n = 10)		2 группа Бредовой синдром (n = 22)		3 группа Негативная симптоматика (n = 12)	
H7 Стереотипное мышление						
Сильная выраженность	0	0	22	100 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,037$	0	0
O2 Тревога						
Умеренная выраженность	5	50 $p_{1-3} = 0,043$	20	90,1 $p_{1-2} = 0,019$	1	8,3
O4 Напряженность						
Умеренная выраженность	9	90 $p_{1-2} < 0,001$	1	4,5	7	58,3 $p_{2-3} < 0,001$
Сильная выраженность	0	0	20	90,1 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,004$	5	41,7 $p_{1-3} = 0,030$
O7 Моторная замедленность						
Умеренная выраженность	2	20	21	95,5 $p_{2-3} < 0,001$	0	0
O8 МалоCONTACTность						
Умеренная выраженность	3	30	0	0	12	100 $p_{1-3} = 0,001$
O9 Необычное содержание мыслей						
Умеренная выраженность	0	0	0	0	3	25 $p_{2-3} < 0,001$
Сильная выраженность	10	100 $p_{1-3} < 0,001$	22	100 $p_{2-3} < 0,001$	0	0
O11 Нарушение внимания						
Умеренная выраженность	4	40	0	0	12	100 $p_{2-3} < 0,001$
Сильная выраженность	0	0	22	100 $p_{2-3} < 0,001$	0	0
Позитивные симптомы	2/7	71,4	3/7	28,6	2/7	9,1
Негативные симптомы	5/7	42,9	5/7	71,4	4/7	51,7
Общепсихопатологические симптомы	1/11	28,6	1/11	9,1	3/11	27,3

По шкале PANSS у пациентов с параноидной шизофренией, совершивших ООД, среди позитивных синдромов для 1 и 2 групп выявлена статистически значимо большая представленность возбуждения, подозрительности и бреда, для 1 группы – галлюцинаций, для 3 – враждебности. Для трех групп пациентов были характерны такие негативные синдромы, как эмоциональная отгороженность, трудности в общении, для 2 и 3 группы – пассивно-апатическая отгороженность, только для 2 группы – притупленный аффект, нарушения спонтанности и плавности речи, для 3 группы – нарушение абстрактного мышления. Среди общепсихопатологических синдромов во 2 и 3 группах отмечена статистически большая частота напряжения, для 1 группы

– необычного содержания мыслей, для 3 группы – нарушения внимания, малоCONTACTности. Выявлена большая представленность позитивных синдромов среди пациентов с галлюцинаторно-бредовым синдромом (71,4 %), у пациентов с бредовым синдромом и негативной симптоматикой чаще встречались негативные синдромы (соответственно 71,4 % и 51,7 %).

Выявление факторов риска формирования общественно опасных действий у пациентов с шизофренией является важным в судебно-психиатрической профилактике. В настоящем исследовании в зависимости от синдромальной структуры приступа наиболее тяжелые преступления, в том числе убийства, совершались пациентами с галлюцинаторно-бредовой и бредовой

ТАБЛИЦА 10

ЧАСТОТА СИМПТОМОВ ПО ШКАЛЕ PANSS У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, СОВЕРШИВШИХ ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

TABLE 10

FREQUENCY OF SYMPTOMS OF THE PANSS SCALE IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WHO HAVE COMMITTED SOCIALLY DANGEROUS ACTS

	1 группа Галлюцинаторно-бредовой синдром (n = 10)		2 группа Бредовой синдром (n = 22)		3 группа Негативная симптоматика (n = 12)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шкала позитивных синдромов	2/7	71,4	3/7	28,6	2/7	9,1
Шкала негативных синдромом	5/7	42,9	5/7	71,4	4/7	51,7
Общесихопатологическая шкала	1/11	28,6	1/11	9,1	3/11	27,3

симптоматикой по продуктивно-психотическим механизмам ООД. Пациентам с обострением психотической симптоматики, негативными расстройствами и различными вариантами аддиктивного поведения необходима своевременная госпитализация с адекватной психофармакотерапией для стабилизации психотических симптомов, редукции враждебности и возбуждения и социально направленные реабилитационные мероприятия с целью коррекции антисоциальных установок. Учет факторов риска формирования ООД, в том числе клинико-психопатологических, социально-демографических, социальных, личностных, коморбидных расстройств, связанных с употреблением ПАВ, способствует предупреждению общественно опасного поведения у больных шизофренией.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Полубинская С.В, Макушкина О.А. Прогноз риска опасных действий лиц с психическими расстройствами: зарубежный опыт и российские перспективы. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016; 26(3): 97-100. [Polubinskaya SV, Makushkina OA. Prediction of the risk of dangerous actions by persons with mental disorders: foreign experience and Russian perspectives. *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya*. 2016; 26 (3): 97-100. (In Russ.)]

2. Макушкина О.А., Котов В.П., Мальцева М.М., Голланд В.Б., Яхимович Л.А., Муганцева Л.А. *Система профилактики общественной опасности психически больных в России в 2006-2013 г.г. (динамика показателей и анализ эффективности): Аналитический обзор*. М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2015. [Makushkina OA, Kotov VP, Mal'ceva MM, Golland VB, Yahimovich LA, Muganceva LA. *The system of prevention of public danger of mentally ill people in Russia in 2006-2013*

(*dynamics of indicators and effectiveness analysis*): Analytical review. М.: FMICPN named by VP Serbskogo" Minzdrava Rossii, 2015. (In Russ.)].

3. Дмитриева Т.Б., Положий Б.С. *Этнокультуральная психиатрия*. М.: Юрайт, 2024. [Dmitrieva TB, Polozhij BS. *Ethnocultural psychiatry*. М.: Yurajt, 2024. (In Russ.)].

4. Мальцева М.М. Психопатологические механизмы общественно опасных действий больных с психическими расстройствами. *Handbook of Forensic Psychiatry. Edited by A.A. Tkachenko. 2nd edition, revised and enlarged*. М.: Юрайт, 2015. [Mal'ceva MM. Psychopathological mechanisms of socially dangerous actions of patients with mental disorders. *Rukovodstvo po sudebnoj psixiatrii. Pod red. A.A. Tkachenko. 2-e izd., pererab. idop*. М.: Yurajt, 2015. (In Russ.)].

5. Осколкова С.Н., Фастовцев Г.А. Судебно-психиатрическая экспертиза при шизофрении, шизотипических расстройствах и хронических бредовых психозах. *Руководство по судебной психиатрии*. Под ред. А.А. Ткаченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Юрайт, 2015. [Oskolkova SN, Fastovcev GA. Forensic psychiatric examination in schizophrenia, schizotypal disorders and chronic delusional psychoses. *Handbook of Forensic Psychiatry. Edited by A.A. Tkachenko. 2nd edition, revised and enlarged*. М.: Yurajt, 2015. (In Russ.)].

6. Алькина В.О. Прогностическая оценка риска общественно опасных действий у больных шизофренией. *Психиатрия*. 2024; 22(4): 11-12. [Al'kina VO. Prognostic assessment of the risk of socially dangerous actions in patients with schizophrenia. *Psixiatriya*. 2024; 22(4): 11-12. (In Russ.)].

7. Макушкина О.А, Авдонина С.М. Протективные факторы в структурированной оценке риска опасного поведения у лиц с психическими расстройствами. *Российский психиатрический журнал*. 2018; 4: 4-14. [Makushkina OA, Aldonina SM. Protective factors in structured risk assessment of dangerous behaviour in persons with mental disorders. *Russian Psychiatric Journal*. 2018; (4): 4-14. (In Russ.)].

8. Huang ZH, Wang F, Chen ZL, Xiao YN, Wang QW, Wang SB, et al. Risk factors for violent behaviors in patients with schizophrenia: 2-year follow-up study in primary mental health care in China. *Psychiatry*. 2023; 13: 947987. doi: 10.3389/fpsyt.2022.947987
9. Голеньков А.В. Клинико-социальные особенности больных шизофренией, совершивших общественно опасные деликты против жизни и здоровья. *Российский психиатрический журнал*. 2015; 5: 17-23. [Golenkov AV. Clinical and social characteristics of patients with schizophrenia who have committed socially dangerous offenses against life and health. *Rossijskij psihiatricheskij zhurnal*. 2015; 5: 17-23. (In Russ.)].
10. Хмара Н.В., Скугаревский О.А. Феномен агрессии у лиц с шизофренией. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021; 18(2): 66–70. [Hmara NV, Skugarevskij OA. The phenomenon of aggression in people with schizophrenia. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2021; 18(2): 66–70. (In Russ.)]. doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-2-10
11. Lepasovic L, Dimitrijevic D, Dordevic S, Lepasovic I, Balkoski GN. Comorbidity of harmful use of alcohol in population of schizophrenic patients. *Psychiatr Danub*. 2015; 27(1): 84-9.
12. Whiting D, Gulati G, Geddes JR, Fazel S. Association of schizophrenia spectrum disorders and violence perpetration in adults and adolescents from 15 countries: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022; 79(2): 120-132. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.3721
13. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987; 13(2): 261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261
14. Мосолов С.Н. *Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств*. М.: Новый цвет, 2001. [Mosolov SN. *Psychometric assessment scales for schizophrenia symptoms and the concept of positive and negative disorders*. М.: Novyj cvet, 2001. (In Russ.)].
15. Макушкина О.А. Оценка риска общественно опасного поведения лиц с психическими расстройствами. *Социальная и клиническая психиатрия*; 2017; 27(3): 49-55. [Makushkina OA. Assessment of the risk of socially dangerous behavior of people with mental disorders. *Social'naya i klinicheskaya psihiatriya*. 2017; 27(3): 49-55. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Иванова Людмила Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ivanova.l@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6322-5122>

Туаева Екатерина Евгеньевна – врач-психиатр принудительного отделения № 12 ОГКУЗ Иркутской областной клинической психиатрической больницы № 1; e-mail: dr.tuaeva-kata@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0840-4119>

Рожкова Нина Юрьевна – старший преподаватель кафедры педагогических и информационных технологий, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rozhkova2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5771-2514>

Information about the authors

Lyudmila A. Ivanova – Cand. Sc. (Med.), docent of the department of psychiatry and narcology of Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: ivanova.l@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6322-5122>

Ekaterina E. Tuayeva – psychiatrist of the compulsory department № 12 of the Irkutsk regional clinical psychiatric hospital № 1; e-mail: dr.tuaeva-kata@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0840-4119>

Nina U. Rozhkova – a senior lecturer at the Department of Pedagogical and Information Technologies of Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: rozhkova2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5771-2514>

РЕЦЕНЗИИ REVIEWS

НОВЫЙ ТРУД О ПЕРВОМ ДЕСЯТИЛЕТИИ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ИРКУТСКЕ

Рычкова Л.В.¹
Шаламов В.А.²

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Шаламов Владимир

Александрович,

e-mail: Wladimir13x@ya.ru

РЕЗЮМЕ

В публикации рецензируется новое исследование А.В. Щербатых и Е.С. Филиппова «У истоков Иркутского Государственного Медицинского Университета (1919–1930)». Обзор предшествующего опыта авторов демонстрирует, что книга стала результатом многолетних трудов по сбору и систематизации исторических документов и материалов. В качестве источников были привлечены 76 архивных дел, периодическая печать, фотографии и свыше 200 научных публикаций. Текст работы имеет сложную, разветвленную структуру. Принцип системности реализован путем включения университета в панораму эпохи. Систематизированы материалы, касающиеся учреждения университета в Иркутске и медицинского факультета при нем. Значительный объем отведен характеристике основоположников Иркутской медицинской школы. Уделено внимание формированию учебных и клинических баз медицинского факультета, а также организации клинического образования в его стенах. Авторы не оставили без внимания образовательную и научную деятельность медицинских специалистов в университете. Также приводится информация о первом (1922 г.) и последующих (1923–1930 гг.) выпусках врачей медицинского факультета. Завершает структуру авторская хроника развития медицинского факультета Иркутского государственного университета. В книге содержится 170 отсканированных документов, 132 фотографии, 42 таблицы, 24 биографии и 2 карты, позволяющие полноценно раскрыть обстоятельства деятельности первого десятилетия высшего медицинского образования в Восточной Сибири. Анализ текста работы показал его нестандартное построение. В нем сочетается научное исследование, документальное повествование и хроника событий. Издание следует отнести к хроникально-документальному исследованию.

Ключевые слова: история здравоохранения, история медицины, Иркутский государственный медицинский университет

Статья поступила: 10.04.2025

Статья принята: 23.06.2025

Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Рычкова Л.В. Шаламов В.А. Новый труд о первом десятилетии высшего медицинского образования в Иркутске. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 178-182. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.18

NEW WORK ON THE FIRST DECADE OF HIGHER MEDICAL EDUCATION IN IRKUTSK

**Rychkova L.V.¹,
Shalamov V.A.²**

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str., 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk state University (K. Marx str., 1, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Corresponding author:

Vladimir A. Shalamov,
e-mail: Wladimir13x@ya.ru

RESUME

This publication reviews a new study by A.V. Shcherbatykh and E.S. Filippov "At the origins of Irkutsk State Medical University (1919–1930)". A review of the authors' previous experience demonstrates that the book was the result of many years of effort to collect and systematize historical documents and materials. Seventy six archival files, periodicals, photographs and over 200 scientific publications were used as sources. The text of the work has a complex, branched structure. The principle of consistency is implemented by including the university in the panorama of the era. The materials concerning the establishment of the university in Irkutsk and its Faculty of Medicine are systematized. A significant amount is devoted to the characteristics of the founders of the Irkutsk Medical School. Attention is paid to the formation of educational and clinical bases of the Faculty of Medicine, as well as the organization of clinical education within its walls. The authors did not ignore the educational and scientific activities of medical specialists at the university. Information is also provided on the first (1922) and subsequent (1923–1930) graduates of the Faculty of Medicine. The author's chronicle of the development of the Medical Faculty of Irkutsk State University completes the structure. The book contains 170 scanned documents, 132 photographs, 42 tables, 24 biographies and 2 maps, which allow us to fully reveal the circumstances of the first decade of higher medical education in Eastern Siberia. The analysis of the text of the work showed its non-standard construction. It combines scientific research, documentary narration and chronicling of events. The publication should be classified as a chronicle-documentary study.

Keywords: history of healthcare, history of medicine, Irkutsk State Medical University

Received: 10.04.2025
Accepted: 23.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Rychkova L.V., Shalamov V.A. New work on the first decade of higher medical education in Irkutsk. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 178-182. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.18

К 105-летию со дня учреждения в Иркутске медицинского факультета в 2024 г. был издан объемный научный труд под названием «У истоков Иркутского Государственного Медицинского Университета» [1]. Основным содержанием издания являются исторические аспекты открытия, становления и развития медицинского факультета ИРГОСУНа, являвшегося предтечей современного медицинского университета в Иркутске. Авторы сосредоточились на первом десятилетии высшей медицинской школы в Иркутске, который изобилует пустотами, мифами и устаревшими нарративами, что делает рецензируемый труд своевременным и востребованным. Авторы выпустили в свет только один том из заявленного двухтомника. Явно ожидается реакция на него со стороны профессионального сообщества и общественности, что и стало причиной появления настоящего отклика.

Вызывает интерес авторский дуэт. А.В. Щербатых является ректором Иркутского государственного медицинского университета (ИГМУ), доктором медицинских наук, хирургом высшей квалификационной категории. Стоит обратить внимание, что Андрей Викторович неравнодушно взирает на историю учреждения, которым руководит, что нельзя не приветствовать. Его перу принадлежит несколько публикаций, посвященных историческим аспектам развития родных для него кафедры и вуза [2, 3, 4]. Е.С. Филиппов также имеет немало заслуг и регалий в научно-медицинском сообществе. Он – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней и детских инфекций ИГМУ, заслуженный врач Российской Федерации и т.д. Результатом его неподдельного увлечения историей стало несколько научных статей, касающихся проблем становления медицинской помощи детям в Иркутском регионе [5, 6]. Однако гораздо большей популярностью пользуется его совместная с В.А. Новожиловым книга «Ивано-Матренинская – наследие меценатов», посвященная истории детской клинической больницы [7]. Она выдержала два издания, что нечасто встречается в далекой провинции. Таким образом, авторами нового труда выступили известные медицинские деятели, имевшие предшествующий опыт написания подобных работ, лично заинтересованные в результатах своего труда для сохранения и передачи традиций близкого им учреждения следующим поколениям врачей.

Работа представляет собой солидного объема книгу с приятным для глаза синим покровным материалом. На лицевой и оборотной сторонах переплетных крышек, а также на форзаце и нахзаце приведены фотографии известных зданий и лиц, связанных с темой исследования, архивных дел, документов и т.д. Бумага глянцевая, гладкая, очень плотная, хорошего качества. Шрифт книги крупный, с широким интервалом. В тексте присутствуют множественные выделения, благодаря чему он становится легким для чтения. Это явно указывает на то, что на книге не сэкономили, преследуя, вероятно, цель укрепления имиджа университета. Однако уже сейчас можно сказать, что этот труд станет не только имиджевым, но и основополагающим

для всех последующих изданий по истории вуза. Хорошее качество исходных материалов будут способствовать длительной службе издания. Язык текста грамотный, научный. Встречаются опечатки, но в целом они не портят общего положительного впечатления.

Работа имеет разветвленную структуру, включающую 9 глав, большая часть из которых разбита на 2–3 раздела. Каждой главе отводится от 50 до 100 страниц. Содержание издания построено грамотно и логично. Формулировки названий в целом соответствуют содержанию. Кроме основной части имеются также список литературы и список сокращений и условных обозначений.

Хронологически работа вобрала в себя сложное время, включающее три разных по политико-идеологическим и социально-экономическим условиям периода: организационный (1916–1920 гг.), «выживания» (1921–1923 гг.) и успешного развития (1923–1930 гг.). В книге каждый из них представлен большой подборкой фактических материалов.

Сложно однозначно ответить на вопрос что же представляет собой рецензируемое издание. Предисловие и первая глава есть не что иное, как типичная научная монография. Следующая, вторая глава, заставляет читателя удивиться манере подачи материала. Авторы перемежают собственное изложение материалов с документальным повествованием. Они словно погружают читателя с головой в эпоху со всеми ее перипетиями. Перед любопытным взором открываются сведения о регионе, где намечалось открытие университета, имена предполагаемых профессоров, заболеваемость населения, финансовые обязательства, культурные достижения, численность учащихся и все то, что обеспечило перевес в пользу открытия первого университета в Восточной Сибири именно в Иркутске.

Сложный путь пришлось проделать А.В. Щербатых и Е.С. Филиппову при написании третьей главы, посвященной кадровому составу. Имена ректоров Иркутского университета и деканов медицинского факультета неоднократно рассматривались предшественниками и, казалось, уже невозможно найти что-нибудь новое в их биографиях. Однако с поставленными задачами авторы блестяще справились. Привлекает внимание то, что наряду со знаковыми именами приводятся наиболее важные вехи в профессиональной биографии и рядовых работников медицинской школы. Глава изобилует таблицами с соотношением профессоров и преподавателей факультета по исходным школам, кафедрам, специализациям, возрастам и стажам работы. В главе имеются и прочие биографические материалы, которые, несомненно, помогут новому поколению исследователей найти ответы на свои вопросы. На похожих принципах построены шестая, седьмая и восьмая главы.

Четвертая глава посвящена характеристике клинических баз медицинского факультета. Здесь применяется все то же сочетание монографичности и документальности. Временами текст напоминает сборник документов. Приводятся сведения о зданиях, имевших отношение к медицине. Перечень их довольно

обширен. Здесь и 1-я Иркутская школа прапорщиков, и Пастеровская лаборатория, и особняк В.А. Рассушина, и Кузнецовская гражданская больница и т. д. Всем им дана подробная характеристика. Вместе с тем в структуру работы введена хроника декабрьских боев 1917 г. в Иркутске. Такая же хроника содержится в девятой главе книги, где авторами выделены наиболее значимые события медицинского факультета ИРГОСУНа. Учитывая вышеизложенное, думается, что столь сложное по составу издание можно отнести к хроникально-документальному исследованию.

Само построение издания говорит о хорошем знании авторами структуры и функционирования высшего учебного заведения. Университет вписан в условия жизни и медицинского образования предшествующего времени. Полнота изложения может подвергнуться сомнению, но в целом метод системности позволил вписать университет в контекст эпохи. Обобщению подверглась предыстория высшего медицинского образования в Иркутске. Немало новых сюжетов читатель найдет в главе, посвященной основоположникам медицинской школы вновь открытого университета. Уделено внимание не только формированию клинических и учебных баз, но и образовательной деятельности, в том числе клиническому образованию. Интерес вызывают разделы, в которых речь идет о первых выпускниках и научной деятельности преподавателей и студентов. Своеобразным итогом стала хронология развития медицинского факультета.

Значительно утяжеляют вес издания, и в прямом, и в переносном смысле, большое число материалов, раскрывающих сложную и многогранную работу изучаемого учреждения. Нами было подсчитано, что в книге содержится 170 отсканированных документов и 132 фотографии в хорошем качестве. Документы самого разнообразного вида: протоколы, характеристики, списки, сводки, телеграммы и т. д. На фотографиях можно увидеть портреты известных личностей, зданий, рабочих процессов, титульных страниц научных изданий и пр. Они весьма органично дополняются 42 таблицами, 24 биографиями, 2 картами (схемами). Часто авторы дублируют свой текст сканированной копией документа. Столь скрупулезное следование фактам важно, когда необходимо подтвердить реальность наиболее важных событий. У читающих не будет возникать сомнений в ошибочности или избирательности авторов.

Работа построена на внушительной базе источников. А.В. Щербатых и Е.С. Филиппов привлекли к исследованию 73 дела из Государственного архива Иркутской области и 3 дела с приказами о личном составе из архива Ивано-Матренинской детской клинической больницы. Использована периодическая печать. Список исследовательской литературы содержит свыше 200 наименований, главным образом, изданных сотрудниками ИГМУ.

В целом издание представляет собой результат профессионального исследования с высоким уровнем уникальности, о чем свидетельствуют оригинальная база источников и самобытное построение текста.

Работа отвечает запросу медицинского, и более того, научного сообщества на современную полноценную историю высшего медицинского образования в Иркутском регионе. Пожелаем авторам столь же успешно справиться с изданием второго тома.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Щербатых А.В., Филиппов Е.С. У истоков Иркутского государственного медицинского университета (1919–1930). Иркутск. 2024; 1. [Shcherbatykh AV, Filippov ES. At the origins of Irkutsk State Medical University (1919–1930). Irkutsk. 2024; 1. (In Russ.)].
2. Щербатых А.В. К 90-летию кафедры факультетской хирургии Иркутского государственного медицинского университета. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013; 116(1): 127-133. [Shcherbatykh AV. Dedicated to the 90th anniversary of the Department of Faculty Surgery of Irkutsk State Medical University. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013; 116(1): 127-133 (In Russ.)].
3. Щербатых А.В. Кафедра факультетской хирургии в 1923 году (по данным отчета заведующего кафедрой факультетской хирургии В.С. Левита за 1923 год). *Роль медицинских вузов в подготовке медицинских кадров: исторические аспекты: мат-лы Всерос. науч.-практ. конф., посвященной открытию музея истории Иркутского гос. мед. ун-та, в рамках празднования 355-летия города Иркутска*. Иркутск; 2016: 450-453. [Shcherbatykh AV. Department of Faculty Surgery in 1923 (according to the report of the head of the Department of Faculty Surgery VS. Levit for 1923). *The role of medical universities in the training of medical personnel: historical aspects: materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference dedicated to the opening of the Museum of the History of Irkutsk State Medical University, as part of the celebration of the 355th anniversary of the city of Irkutsk*. Irkutsk; 2016: 450-453. (in Russ.)].
4. Щербатых А.В. Кафедре факультетской хирургии Иркутского государственного медицинского университета 100 лет: учебное пособие. Иркутск; 2022. [Shcherbatykh AV. The Department of Faculty Surgery of Irkutsk State Medical University is 100 years old. Irkutsk; 2022 (In Russ.)].
5. Филиппов Е.С. Истоки создания педиатрического факультета Иркутского государственного медицинского университета. *Здоровье детей Сибири*. 2011; 1: 8-28. [Filippov ES. The origins of the Pediatric Faculty of Irkutsk State Medical University. *Siberian Children's Health*. 2011; 1: 8-28. (In Russ.)].
6. Филиппов Е.С. Профессор Аркадий Михайлович Попов – основатель кафедры детских болезней Иркутского государственного медицинского университета (к 135-летию со дня рождения). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2019; 157(2): 67-71. [Filippov ES. Professor Arkady M. Popov – Founder of the Department

of Pediatric Diseases of Irkutsk State Medical University (dedicated to the 135th anniversary of his birth). *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2019; 157(2): 67-71. (In Russ.)). doi: 10.34673/ismu.2019.156.1.016

7. Новожилов В.А., Филиппов Е.С. Ивано-Матрёнинская – наследие меценатов: 120 лет Ивано-Матрёнин-

ской детской больнице. Иркутск; 2015. [Novozhilov VA, Filippov ES. Ivano-Matreninskaya – legacy of patrons: 120 years of the Ivano-Matreninskaya Children's Hospital. Irkutsk; 2015. (In Russ.)].

Сведения об авторах

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>

Шаламов Владимир Александрович – доктор исторических наук, профессор кафедры истории России, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», e-mail: Wladimir13x@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9482-9543>

Information about the authors

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>

Vladimir A. Shalamov – Dr. Sc (Hist.), Professor of the Department of Russian History, Irkutsk state University, e-mail: Wladimir13x@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9482-9543>

ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНДОПРОТЕЗА ПЕРВОГО ПЛЮСНЕФАЛАНГОВОГО СУСТАВА ОРИГИНАЛЬНОЙ КОНСТРУКЦИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Котельников Г.П.¹,
Нурахметов А.А.^{1,2},
Тажин К.Б.²,
Николаенко А.Н.¹,
Борисов А.П.¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия)

² РГП на ПХВ «Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпеннова Н.Д.» Министерства здравоохранения Республики Казахстан (010000, г. Астана, просп. Абылай хан, 15а, Республика Казахстан)

Автор, ответственный за переписку:
Борисов Александр Павлович,
e-mail: dr_borisov71@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В настоящее время одним из эффективных инвазивных методов лечения тяжелых форм артроза I плюснефалангового сустава (I ПФС) является его замена. Однако необходимо понимать, что существует ряд послеоперационных осложнений, которые могут быть вызваны непосредственно самим эндопротезом. В качестве помощи специалистам в определении выбора наиболее подходящего имплантата для пациента существуют исследования, которые предоставляют нужную информацию по данной тематике. Оптимизация дизайна имплантата для эндопротезирования I ПФС и проведение дополнительных исследований способствуют их улучшению, делая имплантаты более эффективными, прочными и биосовместимыми.

Цель исследования. Представление клинического примера лечения остеоартроза I ПФС путем хирургического вмешательства с использованием тотального эндопротезирования с цельнокерамическим имплантатом, оснащенный оптимальной ножкой.

Материалы и методы. Описывается клинический случай 47-летней пациентки с деформирующим остеоартрозом I ПФС III степени, для которой было проведено эндопротезирование с использованием цельнокерамического имплантата с оптимальной ножкой (RU № 226697).

Результаты и обсуждение. Оценка состояния сустава I ПФС через три месяца после оперативного вмешательства показала значительное улучшение подвижности и снижение болевого синдрома. Положительная динамика сохранялась через шесть и двенадцать месяцев наблюдения.

Заключение. Результатом проведенной операции является подтверждение высокой эффективности эндопротезирования первого плюснефалангового сустава с использованием цельнокерамического имплантата с оптимальной ножкой. Наблюдается существенное устранение болевого синдрома и улучшение качества жизни пациентов. Однако необходимо проведение дополнительных исследований, сфокусированных на рассмотрении отдаленных исходов данной операции для полноценной оценки долговременных результатов и стабильности достигнутых эффектов.

Ключевые слова: Hallux rigidus, эндопротезирование первого плюснефалангового сустава, остеоартроз первого плюснефалангового сустава

Статья поступила: 30.01.2025
Статья принята: 11.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Котельников Г.П., Нурахметов А.А., Тажин К.Б., Николаенко А.Н., Борисов А.П. Использование эндопротеза первого плюснефалангового сустава оригинальной конструкции (клинический случай). Acta biomedica scientifica. 2025; 10(3): 183-190. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.19

THE USE OF THE ENDOPROSTHESIS OF THE FIRST PLUSNEPHALANX JOINT OF THE ORIGINAL DESIGN (CLINICAL CASE)

**Kotelnikov G.P.¹,
Nurakhmetov A.A.^{1,2},
Tazhin K.B.²,
Nikolaenko A.N.¹,
Borisov A.P.¹**

¹ Samara State Medical University
(443099, Samara, Chapaevskaya str., 89,
Russian Federation)

² National Scientific Center of
Traumatology and Orthopedics named
after Academician Batpenov N.D., Ministry
of Healthcare of the Republic
of Kazakhstan (010000, Astana, Abylai
khan ave., 15a, Republic of Kazakhstan)

Corresponding author:

Alexander P. Borisov,
e-mail: dr_borisov71@mail.ru

RESUME

Background. Currently, the replacement surgery of the first metatarsophalangeal joint (MTP joint) is considered to be one of the effective, invasive method for treating severe forms of osteoarthritis of the MTP joint. However, there are a number of postoperative complications that may be caused by the prosthesis itself. Research in this area can provide valuable information that will assist specialists in making decisions regarding the most suitable implant for each patient. Additionally, improvements in the design of implants for MTP joint replacement and further studies will help make them more effective, durable, and biocompatible.

The aim. To present a clinical case of osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint (Hallux rigidus) treated surgically by conducting total joint replacement with a monolithic ceramic implant featuring an optimal stem design.

Materials and methods. A clinical case is a 47-year-old patient presenting with deforming osteoarthritis of the 1st MTP joint. It was managed by arthroplasty of 1st MTP joint using an all-ceramic endoprosthesis with an optimal leg (RU № 226697).

Results. Three months after the operation, the pronounced significant increase in the range of movement and pain reduction in the 1st MTP joint were observed. Positive dynamics was preserved 6 and 12 months postoperatively.

Conclusion. The results of the surgery indicate that the replacement of the first metatarsophalangeal joint replacement using a monolithic ceramic implant with an optimal stem design is efficient surgical intervention. This approach significantly not only alleviates pain, but improves the quality of life for patients overall. However, to fully assess the long-term results and sustainability of the achieved effects, further studies are needed to analyze the distant outcomes of this intervention.

Keywords: Hallux rigidus, endoprosthetics of the first metatarsophalangeal joint, osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint

Received: 30.01.2025
Accepted: 11.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Kotelnikov G.P., Nurakhmetov A.A., Tazhin K.B., Nikolaenko A.N.1, Borisov A.P. The use of the endoprosthesis of the first plusnephalanx joint of the original design (clinical case). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 183-190. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.19

ВВЕДЕНИЕ

Болезненность в I ПФС с ограничением его функции может иметь разную этиологию, включая остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА), подагру, нервно-мышечные расстройства, травмы и неудачные операции на суставах.

На ранних стадиях (1, 2 ст.) остеоартроза рекомендуется только консервативное лечение Hallux Rigidus. Эти методы лечения представлены медикаментозной терапией, внутрисуставными инъекциями, модификацией обуви и моделированием ортезов, использованием экстракорпоральной ударно-волновой терапии, назначением пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов, модификацией активности, тейпированием, массажем, лечебной физкультурой для мышц голени и стопы, мануальной терапией, холодными аппликациями, ионофорезом, ультразвуковой терапией и инъекцией богатой тромбоцитами плазмы или аспирином костного мозга [1, 2]. При неэффективности консервативных методов лечения появляется необходимость в хирургическом вмешательстве.

Среди многочисленных вариантов хирургического вмешательства можно выделить несколько наиболее используемых методов. Например, хейлэктомия применяется при менее выраженной деструкции сустава [2, 3], другими методами являются эксцизионная артропластика (метод Келлера) с биологическими спейсерами или без них (включая облученный хондральный трансплантат или капсульную интерпозицию [4]), остеохондральную аутогенную трансплантацию при очаговых дефектах [5], дистракцию сустава [6], периакулярную остеотомию [7], артродез [7, 8], гемипротезирование [9] и полную замену сустава [10].

Несмотря на широкий выбор хирургических методов лечения остеоартроза в I ПФС, ни один из них не является «идеальным». Артродез, считающийся «золотым стандартом», обеспечивает эффективное устранение болевого синдрома, восстановление амплитуды движений, что сохраняет длину пальца, обеспечивает эстетически удовлетворительный результат, выравнивает ось пальца и в конечном итоге восстанавливает нормальную функцию стопы и походку [1, 2, 3, 8]. Однако при артродезе нередко происходит укорочение длины первого пальца, что увеличивает нагрузку на соседние пальцы, вызывая мезатаралгию [2, 9]. Альтернативой артродезу является эндопротезирование первого плюснефалангового сустава. При эндопротезировании I ПФС возможно использование имплантатов из различных материалов, таких как силикон, керамика, металл. Согласно многочисленным исследованиям, имплантаты из силикона показывают неблагоприятные долгосрочные результаты. В связи с этим, в клинике наиболее перспективным считается применение керамических и металлических имплантатов [10, 11]. В клинической практике ранее использовались цельнокерамические эндопротезы, разработанные исследователями Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского (Патент РФ на полезную модель

№ 202476 от 19.02.21. Бюл. № 5). Однако вышеуказанные авторы упоминали о вероятности возможных послеоперационных осложнениях, таких как нестабильность имплантата, вывих или перипротезный перелом [11]. Вследствие этого было решено провести оптимизацию эндопротеза и предложить авторский дизайн эндопротеза I ПФС [12].

В настоящее время проводится большое количество исследований по внедрению и оценке новых методов лечения пациентов с заболеваниями и повреждениями I ПФС [13, 14, 15].

В течение последних 60 лет эндопротезирование I ПФС различными имплантатами также держит фокус на достижение сохранения подвижности сустава как при артродезе. Подвижность I ПФС необходима для обеспечения нормальной походки, функционирования механизма лодыжки. Это в свою очередь играет важную функциональную роль во время ходьбы, а также позволяет носить более стильную обувь.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представление клинического примера лечения остеоартроза первого плюснефалангового сустава (Hallux Rigidus) путем хирургического вмешательства при его остеоартрозе путем тотального эндопротезирования с цельнокерамическим имплантатом, оснащенным оптимальной ножкой.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка, 47 лет, находилась на стационарном лечении в ортопедическом отделении № 2 РГП на ПХВ «Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпеннова Н.Д.» с 5 по 11 июля 2023 года с диагнозом M19.9 Артроз неуточненный, M 20.2 Ригидный палец большой стопы. При поступлении отмечались жалобы на болевые ощущения в области I ПФС левой стопы, которые беспокоили ее на протяжении пяти лет. Данная боль особенно усиливалась при ходьбе. По шкале ВАШ от 0 до 10 пациентка оценивала боль в состоянии покоя на 4–5, при движении на 7–8 баллов. Со слов пациентки, она в детском возрасте перенесла травму, в результате которой длительное время сохранялся дискомфорт в суставе. Амбулаторное консервативное лечение не дало ощутимого результата. Заблаговременно до начала исследования было проведено заседание локальной этической комиссии по биоэтике, решением которого было одобрение проведения научного исследования (протокол № 7 от 19 апреля 2023 г.). Следующим этапом, в присутствии локальной этической комиссии, у пациентки получено информированное согласие на установку протеза I ПФС, использование личных данных в виде фотографий и рентгенограмм, публикацию клинического случая, пациентка предупреждена о возможных рисках и осложнениях.

Физикальный осмотр стопы выявил выраженную деформацию I ПФС левой стопы, отмечено полное ограничение движения в данном суставе (объем движений 0 градусов). Кроме этого, выявлена гиперемия кожи и воспаление мозолей в области деформации, в связи постоянным трением обуви (рис. 1А). Рентгенологическое исследование в прямой и боковой проекциях показало выраженное сужение суставной щели I ПФС слева, уплотнение суставных поверхностей, костные разрастания на краях I плюсневой кости и проксимальной фаланги, а также небольшое вальгусное отклонение I пальца на 18-22 градуса (рис. 1В). Однако пациентка не представляла жалоб на данное отклонение.

На основании клинических и инструментальных данных были определены показания для хирургического вмешательства при деформирующем остеоартрозе I ПФС с согласия пациентки. Операция была проведена путем тотального эндопротезирования сустава с использованием цельнокерамического эндопротеза с применением спинномозговой анестезии. В ходе операции, был сделан разрез на боковой наружной поверхности левой стопы в области I ПФС (рис. 2А). Далее удалены экзостозы с дистальной плюсневой и проксимальной фаланг. Основание проксимальной фаланги иссекалось на расстоянии 3–5 мм от суставной поверхности, под углом 30° производилась резекция головки I плюсневой кости. Были вставлены соответствующие пробные образцы и проведено пробное сокращение для проверки длины пальцев, натяжения мягких тканей и подвижности.

При осевом вытяжении большого пальца ноги суставная щель должна быть не менее 5 мм. Наконеч, проксимальный и дистальный компоненты эндопротеза были помещены в подготовленные каналы с использованием соответствующих компакторов (рис. 2В). Рана ушита послойно, наложена асептическая повязка. На операционном столе сразу после операции была выполнена контрольная рентгенография, которая показала правильное и стабильное положение компонентов имплантата (рис. 2С).

Ранняя послеоперационная мобилизация началась в первый послеоперационный день, при этом использовали специализированную обувь без опоры на передний отдел стопы. Увеличение нагрузки было постепенным с послеоперационной разгрузочной обувью в течение четырех недель. Полная весовая нагрузка без ограничений разрешалась через восемь недель, когда у пациентки отсутствовали клинические симптомы, а также рентгенологические признаки расшатывания или смещения имплантата.

При оценке сустава через три месяца после операции наблюдалось отсутствие ограничения передвижения пациентки, включая движение «на носочках» (рис. 3). Дорсифлексия в I ПФС оценена на 30–40 градусов. Со слов пациентки боль в суставе по шкале от 0 до 10 оценивается на 0 баллов, не беспокоит совсем.

На контрольных рентгенограммах через двенадцать недель после оперативного вмешательства зафиксировано правильное и стабильное положение



РИС. 1.

А – внешний вид стопы пациентки; В – предоперационная рентгенограмма стопы в прямой и боковой проекциях

FIG. 1.

A – external appearance of the patient's foot; B – preoperative radiograph of the foot in the front and lateral projections

проксимального и дистального компонентов эндопротеза (рис. 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эндопротезирование является одним из высокоэффективных методов лечения остеоартроза I ПФС, который оптимизировался в течение последних



РИС. 2.

А – интраоперационная картина состояния I ПФС; В – интраоперационный вид имплантированного протеза; С – рентгенограммы стопы в прямой и боковой проекциях (после операции)

FIG. 2.

A – intraoperative picture of the state of I PFS MPT joint; B – intraoperative view of the implanted prosthesis; C – radiographs of the foot in straight and lateral projections (after surgery)

60 лет для устранения недостатков других оперативных методов лечения, таких как остеотомия плюсневой кости и артродезирование суставов [13, 14]. Изначально, внедрение данного метода лечения было воспринято с большим энтузиазмом в связи с предположением о его функциональности. Ранние результаты первоначальных исследований представили благоприятные результаты в связи с высокой удовлетворительностью пациентов. Однако с течением времени пациенты стали сообщать о неудовлетворительных результатах, несмотря на короткий период использования [15]. Опасения хирургов по поводу осложнений эндопротезирования I ПФС сохранялись, несмотря на оптимизацию конструкции и смену материалов имплантатов со временем. Возможным объяснением данному наблюдению является отсутствие большого количества пациентов, в том числе с длительным наблюдением, в отличие от протезирования других крупных суставов. В дополнение следует отметить, что большая часть исследований, посвященных замене I ПФС, были проведены разработчиками имплантатов, что приводит к потенциальной предвзятости.

Основными задачами эндопротезирования I ПФС сустава при лечении Hallux Rigidus являются: облегчение боли, восстановление функции и поддержание стабильности сустава. Исследования, проведенные за последние десятилетия по оптимизации эндопротезов, привели к разработке многочисленных имплантатов из силикона, керамики и металла [11, 12, 13].

Использование имплантатов из силикона восстанавливает функцию стопы и значительно уменьшает болевой синдром. Однако после установки силиконовых имплантатов часто наблюдались такие осложнения, как синовит, гранулематозная реакция вокруг имплантата и метатарзалгия [16].

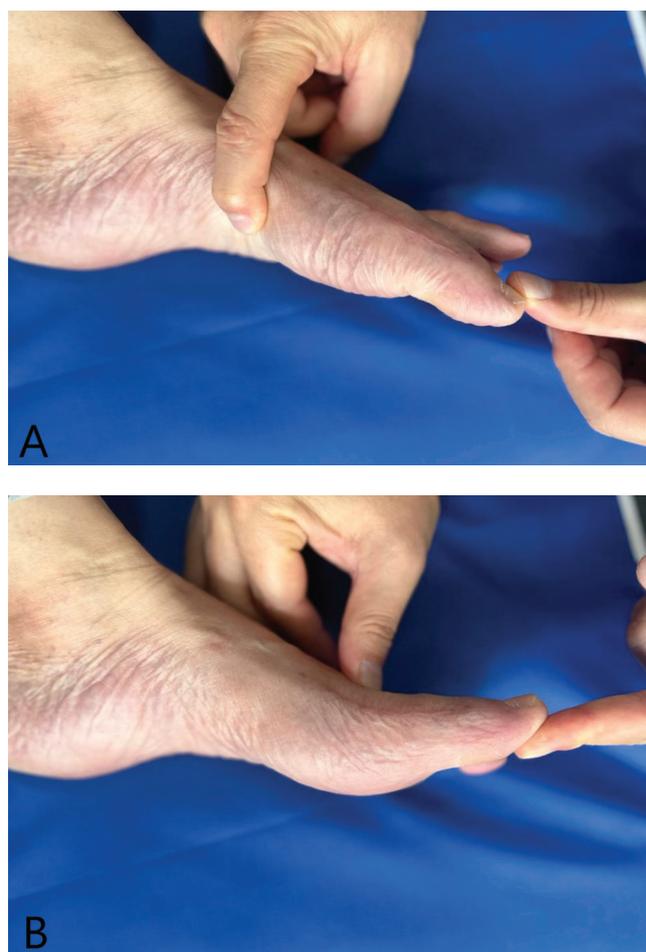


РИС. 3.

А, В – внешний вид стопы (спустя двенадцать недель после операции)

FIG. 3.

A, B – appearance of the foot (twelve weeks after surgery)

Таким же образом использование керамических имплантатов показало многообещающие результаты в ранний послеоперационный период. Однако в долгосрочной перспективе наблюдались неудовлетворительные результаты, вызванные высокой частотой расшатывания имплантатов [17].

По результатам современных исследований, несмотря на применение различных поколений имплантатов, существуют такие осложнения, как остеолиз и расшатывание [17, 18]. Известно, что одной из основных причин высокого уровня неудач является широкий спектр показаний для хирургического вмешательства, в том числе такие осложненные ситуации как остеонекроз головки плюсневой кости [17], воспалительная артропатия [9] и повторное эндопротезирование после неудачной операции [8]. В исследовании Ess P. и соавторов было выявлено, что рецидив вальгусной деформации первого пальца сам по себе является фактором, способствующим неблагоприятным результатам [19]. Также отмечается, что предоперационное состояние сустава I ПФС и стопы является важным аспектом, влияющим на исход операции. Другое исследование Giza E. и соавторов указывает на то, что пациентам с выраженной вальгусной деформацией первого пальца (3–4 степени) и артритом I ПФС следует избегать эндопротезирования [20]. Другим фактором, влияющим на вживление и долгосрочность имплантатов, является уровень активности пациентов, функциональные потребности и время наблюдения после операции [18]. Среди других осложнений использования имплантата I ПФС авторы отмечают инфекцию, расхождение послеоперационной раны, переломы плюсневых костей. Также в связи с сохранением мозоли в течение всего послеоперационного периода и частичного сохранения болевого синдрома в ранний послеоперационный период пациенты могли сообщать о неудовлетворении результатом проведенного лечения [21].

Мы оптимизировали дизайн эндопротеза и рекомендуем его к использованию у пациентов с невыраженной вальгусной деформацией (1–2 степени). В данном клиническом случае мы выполнили эндопротезирование I ПФС, поскольку у пациентки была только легкая вальгусная деформация 1 степени. При выраженных изменениях (деформации 3–4 стадии) мы не рекомендуем проведение данного вмешательства.

В пределах данного исследования средний срок наблюдения составил 12 месяцев. Результаты лечения оценивались с использованием анкетирования и шкал ВАШ (VAS, визуальная аналоговая шкала) и AOFAS (Американское общество ортопедии стопы и голеностопного сустава). Оценка подвижности стопы выявила ее увеличение на 7°, однако пациентка осталась довольна результатом операции и смогла носить повседневную обувь. Через пять недель после проведения оперативного вмешательства ей была разрешена осторожная ходьба, через полтора месяца была увеличена нагрузка на сустав. Спустя двадцать недель отмечена положительная функциональная динамика: отсутствие ограничений в движениях, выполнение простых движений



РИС. 4.

Контрольные рентгенограммы стопы пациентки в прямой и боковой проекциях (через двенадцать недель после операции)

FIG. 4.

Control radiographs of the patient's foot in lateral and frontal projections (twelve weeks after the surgery)

пальцем (сгибание / разгибание). Пациентка смогла вернуться к прежней работе. Оценка сустава по шкале AOFAS составила 85 баллов в 12 месяцев (до операции – 31 балл).

Мы продолжаем рекомендовать эту процедуру нашим пациентам с выраженным артрозом I ПФС, которые не хотят проводить артродез. Поскольку выбор пациента по-прежнему является ключевым фактором долгосрочного успеха, необходимо учитывать такие факторы, как сопутствующие деформации, уровень активности и функциональные требования, прежде чем применять эту процедуру у пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай указывает на многообещающие результаты первого тотального эндопротезирования I ПФС с цельнокерамическим эндопротезом с использованием оптимальной ножки. Для дальнейшего подтверждения характеристик существующих протезов требуется тщательное исследование. Представленная методика оперативного вмешательства показала высокую эффективность и простоту, быстрое восстановление функции I ПФС. В свою очередь стабильность цельнокерамического эндопротеза с оптимальной ножкой может значительно сократить сроки послеоперационного восстановления и улучшить трудоспособность пациентов.

Таким образом, тотальное эндопротезирование I ПФС не только решает проблемы болевого синдрома, но и способствует оптимизации объема движений

и механики шага. Данный метод может стать операцией выбора для лечения этой патологии.

Конфликт интересов

Отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи. Авторы данной статьи участвовали в разработке данного имплантата для эндопротеза.

Финансирование

Работа включена в план исследовательской работы Самарского медицинского университета. Отсутствие внешнего финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Butler JJ, Hartman H, Mener A, Mercer NP, et al. Limited evidence to support the use of intra-articular injection of hyaluronic acid for the management of Hallux Rigidus: a systematic review. *Foot Ankle Orthop.* 2024; 9(3): 24730114241265109. doi: 10.1177/24730114241265109
- Lam A, Chan JJ, Surace MF, Vulcano E. Hallux rigidus: how do i approach it? *World J Orthop.* 2017; 8(5): 364–371. doi: 10.5312/wjo.v8.i5.364
- Galois L, Hemmer J, Ray V, Sirveaux F. Surgical options for hallux rigidus: state of the art and review of the literature. *European Journal of Orthop Surg Traumatology.* 2020; 30(1): 57–65. doi: 10.1007/s00590-019-02528-x
- Givissis P, Kitridis D, Daskalakis DN, Symeonidis P. Minimal resection interposition arthroplasty of the first metatarsophalangeal joint. *The Foot.* 2017; 32: 1-7. doi: 10.1016/j.foot.2017.03.004
- Saxena A, Shou L. A novel technique to treat Hallux Rigidus in athletic patients with central osteochondral defects: preliminary report on 12 cases. *The Journal of Foot and Ankle Surgery.* 2021; 60(4): 845-849. doi: 10.1053/j.jfas.2019.11.011
- Lamm BM. First MTP Joint Distraction. In: Rozbruch SR, Hamdy RC, Fragomen AT, Bernstein M. (eds) *Limb Lengthening and Reconstruction Surgery Case Atlas.* Springer, Cham. 2024. doi: 10.1007/978-3-031-77361-7_113
- Anderson MR, HoBS, Baumhauer JF. Current Concepts Review: Hallux Rigidus. *Foot and Ankle Orthopaedics.* 2018; 3(2): 247301141876446. doi: 10.1177/2473011418764461
- Coughlin MJ, Shurnas PS. Hallux rigidus: Grading and long-term results of operative treatment. *J Bone Joint Surg (Am).* 2003; 85(11): 2072–2088.
- De Bot TAL, Veldman HD, Eurlings R, Stevens J, Hermus JPS, Witlox AM. Metallic hemiarthroplasty or arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint as treatment for hallux rigidus: a systematic review and meta-analysis. *Foot and Ankle Surgery.* 2022; 28(2): 139-152. doi: 10.1016/j.fas.2021.03.004
- Gupta S, Masud S. Long term results of the Toefit-Plus replacement for first metatarsophalangeal joint arthritis. *The Foot.* 2017; 31: 67-71. doi: 10.1016/j.foot.2017.04.006
- Горякин М.В., Ульянов В.Ю., Фроленков А.В. Опыт тотального эндопротезирования первого плюснефалангового сустава. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2019; 15(3): 633–636. [Goryakin MV, Ulyanov VYu, Frolenkov AV. Case study of the first metatarsophalangeal joint total replacement. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2019; 15(3): 633–636 (In Russ.)].
- Колсанов А.В., Николаенко А.Н., Иванов В.В., и др. Анализ биомеханики первого плюснефалангового сустава после эндопротезирования. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2023; (5): 5864. [Kolsanov AV, Nikolaenko AN, Ivanov VV, et al. Biomechanics of the first metatarsophalangeal joint after replacement. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2023; (5): 58-64. (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia202305158
- Koutsouradis P, Savvidou OD, Stamatidis ED. Arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint: The “when and how”. *World J Orthop.* 2021; 12(7): 485–494. doi: 10.5312/wjo.v12.i7.485
- Lui TH. Arthroscopic arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint in hallux valgus deformity. *Arthrosc Tech.* 2017; 6:e1481–e1487. doi: 10.1016/j.eats.2017.06.004
- Asif M, Qasim SN, Kannan S, Bhatia M. A consecutive case series of 166 first metatarsophalangeal joint fusions using a combination of cup and cone reamers and crossed cannulated screws. *J Foot Ankle Surg.* 2018; 57: 462–465. doi: 10.1053/j.jfas.2017.10.026
- Majeed H. Silastic replacement of the first metatarsophalangeal joint: historical evolution, modern concepts and a systematic review of the literature. *EFORT Open Reviews.* 2019; 4(3): 77-84. doi: 10.1302/2058-5241.4.180055
- Dawson-Bowling S, Adimonye A, Cohen A, et al. MOJE ceramic metatarsophalangeal arthroplasty: disappointing clinical results at two to eight years. *Foot Ankle Int.* 2012; 33(7): 560-564. doi: 10.3113/FAI.2012.0000
- Moghadasi K, Isa MSM, Ariffin MA, Mohd MZ. A review on biomedical implant materials and the effect of friction stir based techniques on their mechanical and tribological properties. *Journal of Materials Research and Technology.* 2022; 17: 1054-1121. doi: 10.1016/j.jmrt.2022.01.050
- Ess P, Hämäläinen M, Leppilähti J. Non-constrained titanium-polyethylene total endoprosthesis in the treatment of hallux rigidus. A prospective clinical 2-year follow-up study. *Scand J Surg.* 2002; 91(2): 202-207. doi: 10.1177/145749690209100213
- Giza E, Sullivan M, Ocel D, Lundeen G, Mitchell M, Frizzell L. First metatarsophalangeal hemiarthroplasty for hallux rigidus. *Int Orthop.* 2010; 34(8): 1193-1198. doi: 10.1007/s00264-010-1012-x
- Sung W, Weil L, Weil LS, Stark T. Total first metatarsophalangeal joint implant Arthroplasty: A 30-year retrospective. *Clinics Podiatric Med Surg.* 2011; 28(4): 755–761. doi: 10.1016/j.cpm.2011.08.005

Сведения об авторах

Котельников Геннадий Петрович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf_travma@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7456-6160>

Нурахметов Асет Аскарлович – аспирант кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач травматолог-ортопед отделения ортопедии РГП на ПХВ «Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпенова Н.Д.» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; e-mail: Aset_vostok@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-3384-690X>

Тажин Кайрат Болатович – кандидат медицинских наук; заведующий отделением ортопедии, врач травматолог-ортопед РГП на ПХВ «Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпенова Н.Д.» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; e-mail: Zamada@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6510-8333>

Николаенко Андрей Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, директор НИИ Бионики и персонализированной медицины ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nikolaenko.83@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3411-4172>

Борисов Александр Павлович – кандидат медицинских наук, доцент, главный специалист НИИ Бионики и персонализированной медицины ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dr_borisov71@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-9562-6394>

Information about the authors

Gennady P. Kotelnikov – Dr. Sc. (Med.), Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of traumatology, orthopaedics and extreme surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov, Samara State Medical University; e-mail: kaf_travma@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7456-6160>

Aset A. Nurakhmetov – postgraduate student of the Department of traumatology, orthopedics, and extreme surgery named after Academician A.F. Krasnov, Samara State Medical University; orthopaedic traumatologist at the Orthopaedics Department of the National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician Batpenov N.D., Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan; e-mail: Aset_vostok@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-3384-690X>

Kayrat B. Tazhin – Cand. Sc. (Med.), Head of the Orthopaedics Department, traumatologist-orthopaedic surgeon of the National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician Batpenov N.D., Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan; e-mail: Zamada@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6510-8333>

Andrey N. Nikolaenko – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Director of the Research Institute of bionics and personalised medicine, Samara State Medical University; e-mail: nikolaenko.83@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3411-4172>

Alexander P. Borisov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Chief officer of the Research Institute of bionics and personalised medicine, Samara State Medical University; e-mail: dr_borisov71@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-9562-6394>

Вклад авторов

Котельников Г.П. – концептуализация

Нурахметов А.А. – исследование, написание (первоначальный вариант, редактирование, визуализация)

Тажин К.Б. – контроль, управление проектом

Николаенко А.Н. – консультирование на основании практического опыта использования некоторых видов эндопротезов

Борисов А.П. – редактирование, перевод

ФТИЗИАТРИЯ PHTHISIOLOGY

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Каюкова С.И.¹,
Васильева И.А.^{1,2},
Миронов Н.С.¹,
Гугуева Е.А.³,
Шаркова Т.И.¹,
Синицын М.В.^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (127473 г. Москва, ул. Достоевского, дом 4, корпус 1, Россия)

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Миронов Никита Сергеевич,
e-mail: nsmironov.doc@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Туберкулез является одним из ведущих инфекционных заболеваний, уносящих ежегодно миллионы жизней. В РФ за последние 10 лет отмечается стабильное снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза. Эффективность лечения туберкулеза органов дыхания зависит от генетики и иммунологии хозяина, факторов окружающей среды, лекарственной устойчивости возбудителя (МЛУ/ШЛУ), наличия сопутствующей коморбидной патологии (ТБ/ВИЧ). Состояние микробиоты дыхательной системы при туберкулезе является важным, но мало изученным фактором.

Цель обзора. Изучение данных мировой литературы о микробном разнообразии в дыхательной системе у больных туберкулезом органов дыхания с применением методов метагеномного анализа.

Методы. Проведены поиск и анализ литературных источников в международных и отечественных базах (Google Scholar, PubMed, eLibrary) за период 2018–2023 гг.

Обсуждение. Для оценки микробиоты респираторного тракта наиболее успешно применяют методы метагеномного секвенирования для исследования видового разнообразия разных отделов респираторного тракта – секвенирование 16s рРНК. Доказано, что нарушение микробиоценоза респираторного тракта, а именно формирование дисбиоза на фоне персистирующей туберкулезной инфекции, может способствовать развитию бронхо-легочных осложнений. В настоящее время отмечается большое разнообразие микроорганизмов, населяющих дыхательные пути больных туберкулезом органов дыхания, при этом не установлены маркеры легочного дисбиоза. Изменения микробиоты респираторной системы зависят от ряда факторов: наличия/отсутствия бактериовыделения, чувствительности/устойчивости возбудителя туберкулеза к антибактериальным препаратам, режима химиотерапии и др.

Заключение. Состав микробиоты респираторного тракта у больных туберкулезом органов дыхания изучен недостаточно. Имеющиеся исследования разрознены и не носят концептуального характера. Однако, эпидемиологические реалии (пандемии, наличие эндемичных по туберкулезу стран и регионов, тренд на увеличение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, высокая частота бронхо-легочной патологии не специфической этиологии у больных туберкулезом легких) обуславливает необходимость репрезентативных исследований по данной теме.

Ключевые слова: туберкулез легких, микробиота легких, респираторный тракт, химиотерапия, микробиом

Для цитирования: Каюкова С.И., Васильева И.А., Миронов Н.С., Гугуева Е.А., Шаркова Т.И., Синицын М.В., Состояние микробиоты дыхательных путей у больных туберкулезом органов дыхания: обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 191-200. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.20

Статья поступила: 19.08.2024
Статья принята: 16.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

THE STATE OF THE MICROBIOTA OF THE RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS OF THE RESPIRATORY SYSTEM: LITERATURE REVIEW

**Kayukova S.I.¹,
Vasilyeva I.A.^{1,2},
Mironov N.S.¹,
Gugueva E.A.³,
Sharkova T.I.¹,
Sinitsyn M.V.^{1,2}**

¹ Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ostrovityanova str., 1, Moscow 117997, Russian Federation)

² National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation (Dostoevsky str., 4, building 1, Moscow 127473, Russian Federation)

³ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Trubetskaya str., 8, building 2, Moscow 119991, Russian Federation)

Corresponding author:

Nikita S. Mironov,

e-mail: nsmironov.doc@gmail.com

RESUME

Background. Tuberculosis is one of the leading infectious diseases that claim millions of lives every year. In the Russian Federation, over the past 10 years, there has been a steady decrease in the incidence and mortality from tuberculosis. The effectiveness of the treatment of respiratory tuberculosis depends on the genetics and immunology of the host, environmental factors, drug resistance of the pathogen (MDR/XDR), the presence of concomitant comorbid pathology (TB/HIV). However, the state of the microbiota continues to be poorly studied, but an important factor.

The aim. To study the data of the world literature on the state of microbiocenosis of the respiratory tract in patients with tuberculosis of the respiratory system.

Methods. The search and analysis of literary sources in international and domestic databases (Google Scholar, PubMed, eLibrary) for the period 2018–2023 were carried out.

Discussion. To assess the microbiota of the respiratory tract, the 16s sequencing method of studying the species diversity of microorganisms is most successfully used. It has been proven that a violation of the microbiocenosis of the respiratory tract, namely the formation of dysbiosis against the background of persistent tuberculosis infection, can contribute to the development of bronchopulmonary complications. Currently, there is a wide variety of microorganisms inhabiting the respiratory tract of patients with tuberculosis of the respiratory system, while markers of pulmonary dysbiosis have not been established. Changes in the microbiota of the respiratory system depend on a number of factors: the presence/absence of bacterial release, sensitivity/resistance of the causative agent of tuberculosis to antibacterial drugs, chemotherapy regimen, etc.

Conclusion. The composition of the microbiota of the respiratory tract in patients with tuberculosis of the respiratory system has not been studied enough. The available research is fragmented and not conceptual in nature. However, epidemiological realities (pandemics, the presence of tuberculosis–endemic countries and regions, the trend towards an increase in drug-resistant forms of tuberculosis, the high incidence of bronchopulmonary pathology of non-specific etiology in patients with pulmonary tuberculosis) necessitate representative studies on this topic.

Key words: tuberculosis pulmonary, microbiota, respiratory tract, chemotherapy, microbiome

Received: 19.08.2024

Accepted: 16.06.2025

Published: 17.07.2025

For citation: Kayukova S.I., Vasilyeva I.A., Mironov N.S., Gugueva E.A., Sharkova T.I., Sinitsyn M.V. The state of the microbiota of the respiratory tract in patients with tuberculosis of the respiratory system: literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 191-200. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.20

ВВЕДЕНИЕ

Проблема туберкулеза в мире продолжает оставаться актуальной, однако в России с 2010 г. отмечается неуклонное снижение заболеваемости и смертности от этой инфекции. Вместе с этим отмечается рост лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, в лечении которых большую роль отводят состоянию микробиоты респираторной системы.

Для оценки микробиоты респираторного тракта наиболее успешно применяют методы метагеномного секвенирования для исследования видового разнообразия разных отделов респираторного тракта – секвенирование 16s рРНК. При этом предпочтительным биологическим материалом являются бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и операционный материал (ткань легкого), в виду отсутствия контаминации образцов микроорганизмами, населяющими верхние дыхательные пути и полость рта [1]. Доказано, что нарушение микробиоценоза респираторного тракта, а именно формирование дисбиоза на фоне персистирующей туберкулезной инфекции, может способствовать развитию бронхо-легочных осложнений, что в свою очередь утяжеляет течение туберкулеза и ограничивает выбор терапии [2].

В настоящее время отмечается большое разнообразие микроорганизмов, населяющих дыхательные пути больных туберкулезом органов дыхания, при этом не установлены маркеры легочного дисбиоза. Изменения микробиоты респираторной системы зависят от ряда факторов: наличия/отсутствия бактериовыделения, чувствительности/устойчивости возбудителя туберкулеза к антибактериальным препаратам, режима химиотерапии и др.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение данных мировой литературы о микробном разнообразии в дыхательной системе у больных туберкулезом органов дыхания с применением методов метагеномного анализа.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 году в мире количество больных туберкулезом составило около 10,6 миллиона человек. В том же году от этой грозной инфекции погибло 1,3 миллиона человек [3]. Борьба с распространением туберкулеза остается одной из главных задач здравоохранения многих государств, включая Российскую Федерацию. Согласно данным Министерства здравоохранения РФ, в нашей стране в период с 2010 по 2019 год заболеваемость туберкулезом снизилась в 1,9 раза и достигла исторического минимума, составив в 2021 году – 31,11 человек на 100 тысяч населения [4]. Улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России связано с активной профилактикой, своевременной диагностикой и эффективным лечением. Однако серьезной проблемой остается растущая лекарственная устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам [5].

В последние годы активно изучается роль микробиоты человека в патогенезе различных заболеваний и эффективности лечения. Сложные механизмы взаимодействия биотопов организма хозяина (кишечника, бронхо – легочной системы и др.) обеспечивают иммунный ответ, который защищает от проникновения патогенов, в том числе от микобактерии туберкулеза [6]. Одним из масштабных проектов, посвященных изучению данной проблемы, явился «Микробиом человека», где с 2008 по 2012 год оценивали роль микробиоты в функционировании организма человека и изучение микробиома лёгкого первоначально не вошло в проект «Микробиом человека» [7]. В последующем, в мире, больше всего исследований было посвящено микробиоте кишечника, в то время как состав микрофлоры дыхательных путей изучен недостаточно [8].

Проведены поиск и анализ литературных источников в международных и отечественных базах (Google Scholar, PubMed, eLibrary) за период 2018-2023 гг.

Для отбора необходимых публикаций применяли следующие **критерии включения**: русскоязычные и англоязычные публикации на платформах Google Scholar, PubMed, eLibrary; дата публикаций: 2018–2023 гг.; полнотекстовые статьи; обзоры литературы, систематические обзоры, метаанализы, оригинальные исследования, посвященные микробиоте дыхательных путей у взрослых больных туберкулезом.

Критерии исключения: русскоязычные и англоязычные публикации на платформах, не включенных в исследование; дата публикаций до 2018 г.; статьи, представленные в объеме абстракта; клинические наблюдения Case Report; исследования, посвященные изучению микробиоты другой локализации и у больных туберкулезом детского и подросткового возраста (рис.).

СОСТАВ НОРМОБИОТЫ

Для изучения состава микробиоты дыхательных путей обычно используют образцы мокроты, как простого и доступного материала, полученного не инвазивным способом. Однако, исследование мокроты не позволяет в полной мере оценить состояние микробиоты дыхательных путей, в особенности нижних отделов, из-за контаминации материала микроорганизмами ротовой полости. Многие исследователи отмечают, что более информативным материалом в этом отношении является бронхоальвеолярный лаваж [9].

Известно, что микробиота верхних и нижних дыхательных путей различается. Согласно имеющимся данным, в носовой полости преобладают такие микроорганизмы, как стрептококки, ацинетобактерии, лактококки, стафилококки и коринебактерии. В полости рта – бактерии родов *Prevotella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Leptotrichia* и *Veillonella* [10].

Многие бактерии попадают в нижние дыхательные пути из ротоглотки путем микроаспирации, о чем свидетельствует наличие бактерий типов *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*, характерных для микробиоты

ротоглотки. По данным некоторых авторов микробиота нижних дыхательных путей имеет большее сходство с ротоглоткой, чем с носоглоткой [11].

В течение длительного периода времени считалось, что легкие стерильны. Однако в настоящее время появилось понятие «легочный микробиом», хотя его микробная масса значительно меньше, чем в слизистой верхних дыхательных путей [11].

Согласно данным метаанализов, разнообразие микробиоты снижается по мере продвижения от верхних дыхательных путей к нижним с преобладанием бактериальной флоры пяти типов: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Crenarchaeota*. У здоровых

людей в большом количестве обнаруживаются бактерии *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. [5]. На уровне рода в нормобиоте присутствуют бактерии *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Gammaproteobacteria*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Actinobacillus* [8, 12, 13]. Также в нормобиоте нижних дыхательных путей могут присутствовать грибы: *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium* и *Eurotium* [14].

Нормобиота легких (как и нормобиота кишечника) играет важную роль в обеспечении защитных реакций против патогенов, в том числе против *Mycobacterium tuberculosis*. Механизмы этого взаимодействия достаточно сложны и еще до конца не изучены. Наиболее популярна гипотеза “ось кишечник-легкие”.

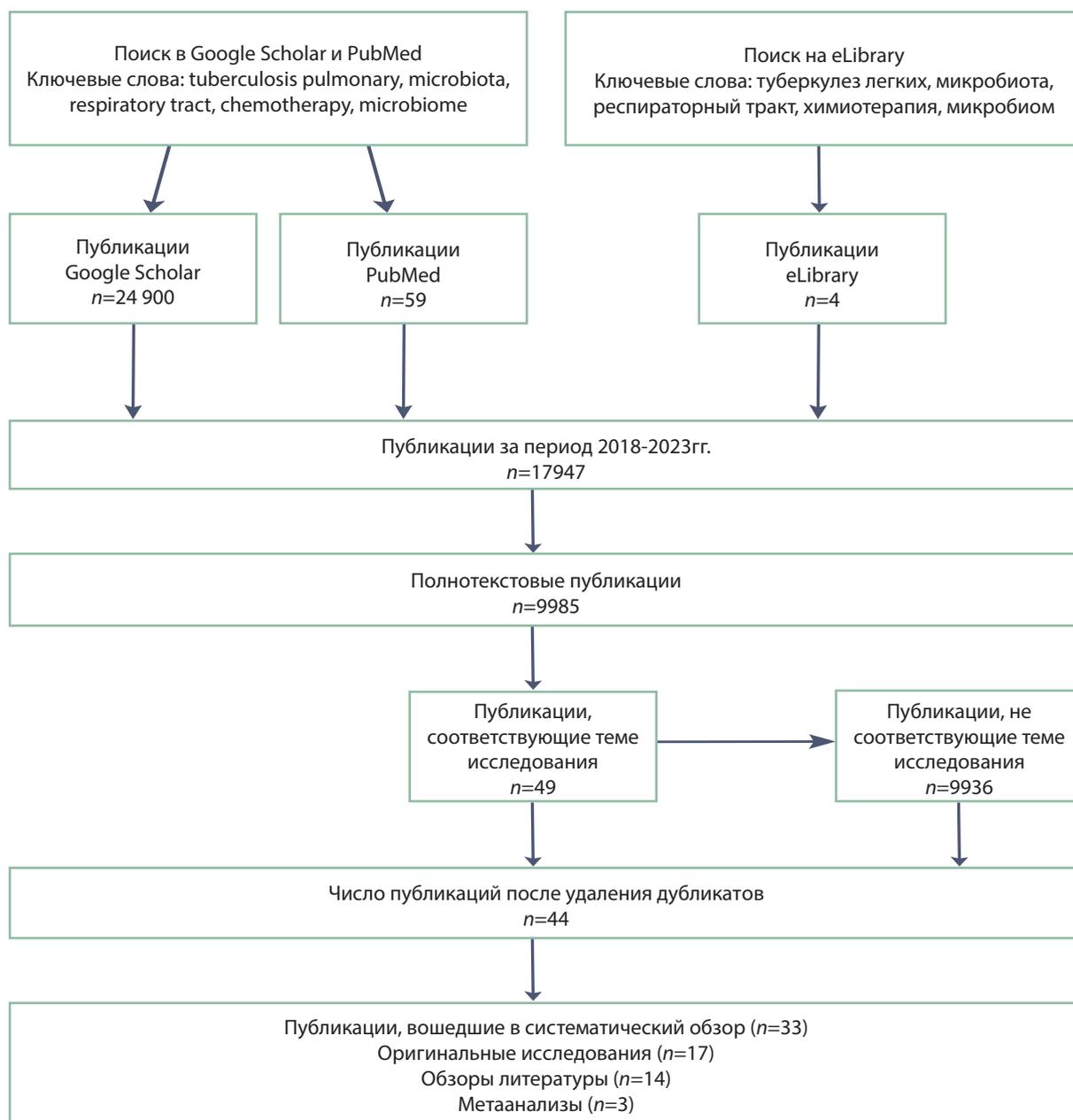


РИС. Схема поиска литературных источников в международных и отечественных базах (Google Scholar, PubMed, eLibrary) за период 2018-2023 гг.

FIG. Scheme of searching literary sources in international and domestic databases (Google Scholar, PubMed, eLibrary) for the period 2018-2023

Взаимодействие микробиоты кишечника и легких осуществляется путем транспортировки бактерий и их метаболитов, медиаторов воспаления через кровеносную и лимфатическую систему. Так, микроорганизмы кишечника способны выделять различные вещества (эндотоксины, метаболиты), которые транспортируются в легкие и регулируют иммунный ответ. Этот же механизм действует в обратном направлении. Кроме того, эти вещества проходят через печень, где также активируются иммунные клетки [7]. В свою очередь дисбактериоз может нарушать иммунный ответ и приводить к инфицированию различными патогенами [6].

Необходимо учитывать тот факт, что на состояние микробиоты могут влиять разнообразные факторы: особенности иммуно-генетического статуса, прием антибактериальных препаратов, экологическая среда, район проживания, питание, вредные привычки, а также развитие такого инфекционного процесса, как туберкулез [5, 14].

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Для изучения состава микробиоты респираторного тракта у больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) в настоящее время успешно применяют секвенирование 16s рРНК, с помощью которого изучают биологический материал из рото- и носоглотки, а также мокроту, бронхоальвеолярный лаваж и операционный материал легочной ткани [13].

Так, ученые из Малайзии сравнили микробиоту ротоглотки у пациентов с подтвержденным туберкулезом органов дыхания (РТВ), а также с положительной (TSTp) и отрицательной (TSTn) пробой Манту. В группе пациентов с подтвержденным ТОД зарегистрировано большее количество представителей семейств *Bifidobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Leuconostocaceae*, *Lactobacillaceae*, *Pediococcus*, *Chryseobacterium*, *Butyrivibrio*, *Bulleidia* [15] и меньшее число бактерий семейства *Streptococcaceae*. В группах РТВ и TSTn содержание бактерий *Firmicutes* было больше, чем в TSTp. На уровне рода в группе TSTn в сравнении с РТВ было больше *Streptococcus*, а в сравнении с TSTp – больше *Leuconostoc* и *Enterococcus* [15].

В других работах изучали материал из носоглотки методом секвенирования у больных активным туберкулезом органов дыхания, латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и здоровых людей. У больных туберкулезом органов дыхания по сравнению с таковыми с ЛТИ отмечали большее количество *Proteobacteria*, *Gammaproteobacteria*, *Pseudomonadales*, *Moraxellaceae* и меньшее число – *Bacillales*, *Lachnospiraceae*, *Staphylococcus* [16].

Данные о влиянии туберкулезной инфекции на состояние микробиоты легких и ее разнообразие противоречивы. Так, в метаанализе, включающем результаты шести исследований, где проводилось

секвенирование геномной ДНК из мокроты и БАЛ, статистически значимой разницы в видовом разнообразии микробиоты у здоровых людей и пациентов с туберкулезом органов дыхания не обнаружено. Установлено, что при туберкулезе легких в микробиоте ротовой полости и верхних дыхательных путей, *M. tuberculosis* не является доминирующим родом бактерий. С туберкулезом ассоциировано присутствие таких бактерий, как *Rothia mucilaginosa*, *Actinomyces graevenitzii*. При этом повышение *R. mucilaginosa* при иммунодефицитных состояниях у больных ТОД способствует развитию таких осложнений, как пневмония, реже – бактериемия, менингит и эндокардит, а повышение *A. graevenitzii* – абсцессу легких [8].

В другом метаанализе с использованием секвенирования мокроты выявили преобладание бактерий типов *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria* в микробиоте, как у здоровых, так и у больных туберкулезом органов дыхания. Однако у больных туберкулезом было больше *Actinobacteria* (к которым относится сама *M. Tuberculosis*), *Crenarchaeota*, а число *Bacteroidetes* было сниженным. Также у больных туберкулезом наблюдали повышенное количество бактерий родов *Streptococcus*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Rothia*, *Leuconostoc* и *Lactobacillus*. Таких микроорганизмов, как *Gammaproteobacteria*, *Haemophilus* и *Actinobacillus*, характерных для микробиоты здоровых респондентов, не обнаружили [12].

Авторы другого метаанализа утверждают, что в мокроте пациентов, больных туберкулезом органов дыхания, в большом количестве присутствует *Streptococcus mitis*, который входит в состав нормальной микрофлоры полости рта [17].

Исследование, проведенное в Танзании с помощью секвенирования мокроты больных туберкулезом легких, выявило обратную корреляционную связь между бактериями родов *Streptococcus* и анаэробами родов *Neisseria*, *Selemonas* и *Fusobacterium*: увеличение числа *Neisseria*, *Selemonas* и *Fusobacterium* приводит к уменьшению *Streptococcus*. Взаимодействие этих микроорганизмов влияет на разнообразие микробиоты [18].

Результаты исследования мокроты у больных туберкулезом органов дыхания ($n = 30$) по сравнению с пациентами без ТОД ($n = 30$) показали снижение относительной численности бактерий типов *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Saccharibacteria*, *Spirochaetes*, *SR1*, *Tenericutes* и повышение типов *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Granulicatella* [19].

Крупное многоцентровое исследование мокроты пациентов из разных стран (Бангладеша, Италии, Швейцарии), не выявило значимых корреляций между заболеванием туберкулезом и составом микробиоты. Авторы утверждают, что состав микробиоты значительно варьирует у пациентов с разными клиническими формами ТОД, но статистически значимого различия в разнообразии выявлено не было [20].

Более информативным для изучения микробиоты нижних дыхательных путей является бронхоальвеолярный лаваж. Так, в исследовании, проведенном

в Бразилии, изучали микробиоту нижних дыхательных путей с помощью секвенирования БАЛ у здоровых пациентов, больных ТОД и пациентов с интерстициальной пневмонией (ИП). У больных туберкулезом органов дыхания была снижена численность бактерий типа *Firmicutes* и повышено количество протеобактерий. На уровне рода, количество *Streptococcus* было сниженным в сравнении со здоровыми людьми и пациентами с интерстициальной пневмонией. Кроме того, распространенность бактерий родов *Lactobacillus*, *Acinetobacter*, *Mycobacterium* и *Staphylococcus* была выше у больных ТОД, чем у здоровых людей [20]. Бактерии родов *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Streptomyces*, *Nocardioidea*, *Desulfovibrio*, *Rhodococcus* и *Sphaerochaeta* были выявлены только у больных туберкулезом. Кроме того, у больных ТОД было снижено видовое разнообразие [21].

В еще одном исследовании, где проводили секвенирование БАЛ, у больных ТОД было замечено снижение разнообразия микробиоты [22]. При этом отмечали увеличение количества бактерий *Acinetobacter* и снижение *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Streptococcus*, *Rothia* [22].

Необходимо отметить, что бактерии типа *Acinetobacter* при развитии множественной лекарственной устойчивости могут вызывать внутрибольничные инфекции: пневмонию, инфекции мочевыводящей системы, интраабдоминальные инфекции и сепсис, плохо поддающиеся лечению. Они способны образовывать биопленки и таким образом колонизировать дыхательные пути [23, 24].

Согласно данным китайских ученых, изучавших БАЛ с помощью mNGS у 123 больных туберкулезом органов дыхания, было зарегистрировано повышенное количество *Staphylococcus aureus*, *Kluyveromyces lactis* и *Pyricularia pennisetigena*, а также регистрировали наличие грибка *C. Albicans*. У пациентов без ТОД наблюдали более высокие значения *Haemophilus parainfluenzae*. Помимо этого, была обнаружена обратная корреляционная связь между повышением количества *M. tuberculosis* и снижением уровня альбумина в сыворотке крови. Это связано с тем, что активная туберкулезная инфекция вызывает хронический воспалительный процесс, который ведет к истощению запасов альбумина в организме и развитию белковой недостаточности. Авторы отмечают, что низкий уровень альбумина коррелирует с более высокими показателями смертности [25].

У больных туберкулезом органов дыхания выявлено повышенное количество бактерий вида *S. Aureus* и снижение числа *Ralstonia pickettii* и *P. Melaninogenica*. Сочетание золотистого стафилококка с *M. tuberculosis* может вызывать развитие таких осложнений, как эндокардит, пневмония, сепсис, что значительно утяжеляет состояние пациента. Напротив, *R. pickettii*, способная превращать этионамид в активную форму, препятствует размножению *M. tuberculosis*. Бактерии рода *Prevotella* ассоциированы с адекватной функцией легких и контролем воспалительного ответа, поэтому снижение количества *P. melaninogenica* может приводить к усилению воспалительной реакции при туберкулезной инфекции [9].

Согласно результатам исследования 163 биологических образцов БАЛ у больных ТОД микробиота различалась в зависимости от наличия/отсутствия бактериовыделения. Так, в группе больных ТОД – бактериовыделителей преобладали типы *Firmicutes*, *Mycobacteriaceae*, *Bacillaceae*, *Anoxybacillus* а в группе с отсутствием бактериовыделения – *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Prevotellaceae*, *Veillonellaceae*, *Prevotella*, *Alloprevotella*, *Veillonella*, *Gemella* [26].

Мы нашли только одно исследование, посвященное изучению микробиоты в операционном материале больных туберкулезом органов дыхания. При этом оценивали состояние микробиоты легочной ткани у больных ТОД в сравнении с таковыми у пациентов с раком легкого. Больных ТОД анализировали в зависимости от наличия/отсутствия бактериовыделения. В легочной микробиоте больных ТОД без бактериовыделения установлено преобладание *Cyanobacteria*, *Mycobacterium* на уровне рода (выделено более 40 видов микроорганизмов), *Proteobacteria*, а также идентификация архей *Euryarchaeota* и снижение *Firmicutes*. В группе пациентов с раком легкого преобладали *Pseudomonas*, *Bacteroides*, *Mycobacterium*, *Sphingomonas*, *Ottowia* и *Cutibacterium* [27].

Помимо туберкулезной инфекции на состояние микробиоты респираторного тракта может оказывать влияние применяемая противотуберкулезная терапия.

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Химиотерапия (ХТ) туберкулеза при наличии чувствительности *M. tuberculosis* включает такие антибактериальные препараты (АБП), как изониазид, пирозинамид и этамбутол в комбинации с АБП широкого спектра действия – рифампицином [28].

Известно, что антибактериальная терапия влияет не только на микробиоту кишечника, но и на микробиоту дыхательных путей. Согласно результатам исследования, проведенного в Уганде, в мокроте больных туберкулезом органов дыхания через 2 месяца лечения снижалось количество бактерий родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Haemophilus*, появлялись *Stomatobaculum* и увеличивалось число *Neisseria* и *Streptococcus*. На пятом месяце химиотерапии доминирующим родом стал *Streptococcus*, содержание *Neisseria* оставалось высоким, появились бактерии рода *Johnsonella* [29].

В другом исследовании изучали мокроту больных туберкулезом органов дыхания в зависимости от режима химиотерапии. Независимо от принимаемой схемы лечения, в первые 2 недели видовое разнообразие микробиоты снижалось, а затем постепенно восстанавливалось. Замечено, что при применении моксифлоксацина и рифампицина значительно снижается количество *Streptococcus* spp. и *Neisseria*. Вероятно, это связано с тем, что эти антибактериальные препараты обладают выраженной бактерицидной активностью

в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Тем не менее, состав микробиоты восстанавливался в течение 12 недель после начала терапии (кроме самой *M. tuberculosis*) [30, 31].

Микробиота нижних дыхательных путей (БАЛ) также подвержена изменениям после назначения химиотерапии туберкулеза, в виде увеличения видового разнообразия. В результате, после завершения противотуберкулезной терапии, микробиота (БАЛ) становится аналогичной здоровым людям. Повышение разнообразия микробиоты связано с угнетением активности *M. Tuberculosis*. Так, в группе пациентов до лечения было больше бактерий *S. aureus*, *Pasteurella multocida*, *Escherichia coli* и *Neisseria gonorrhoeae*. После окончания интенсивной фазы ХТ регистрировали повышение количества *P. melaninogenica*, *P. jejuni* и *P. intermedia* [9].

У больных с лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам состав микробиоты имеет свои особенности. При исследовании мокроты было выявлено, что у пациентов, больных ТОД с устойчивостью к рифампицину разнообразие микробиоты незначительно отличается от здоровых людей, однако численность *Streptococcus infantis* была выше в группе пациентов без лекарственной устойчивости. В группе пациентов с устойчивостью было больше *Lachnoanaerobaculum* и *Lautropia* [19]. В мокроте больных ТОД с устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПТП) отмечается обильная микрофлора и видовое разнообразие. При множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) регистрировали повышение числа протеобактерий и преобладание *Delftia*, *Kingella*, *Ralstonia*, *Chlamydomphila*. У пациентов с устойчивостью возбудителя к изониазиду отмечали превалирование бактерий родов *Leptotrichia*, *Granulicatella* и *Campylobacter*. У больных с устойчивостью возбудителя к рифампицину преобладали *Delftia*. При наличии полирезистентной лекарственной устойчивости возбудителя идентифицировали повышение *Delftia*, *Ralstonia* и *Bordetella* [32].

Перспективным научным направлением является изучение микробиоты респираторного тракта у пациентов с коморбидной патологией – сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ). В исследовании Ueckermann V., Lebre P., Geldenhuys J. (2022) в бронхоальвеолярном лаваже больных с ТБ/ВИЧ методом секвенирования обнаружено преобладание *Proteobacteria* (32 %), *Firmicutes* (17 %), *Actinobacteria* (10 %) и *Bacteroidetes* (10 %) в отличие от пациентов с ВИЧ-инфекцией – *Firmicutes* (36 %), *Actinobacteria* (24 %), *Bacteroidetes* (23 %), *Proteobacteria* (16 %) и *Fusobacteria* (4 %) и сочетании ВИЧ с пневмонией – *Proteobacteria* (28 %), *Firmicutes* (18 %), *Actinobacteria* (10 %) и *Bacteroides* (10 %) [33].

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на многочисленные исследования по оценке микробиоты респираторного тракта

у больных туберкулезом органов дыхания, в настоящее время остается множество неясных и сложных вопросов по данной теме. Доступность и неинвазивность забора, недостаточная информативность таких биологических материалов как мазки из рото- и носоглотки, а также мокроты ввиду контаминации микроорганизмами, колонизирующими эти биотопы, тесно соприкасающиеся с внешней средой, снижают объективность полученных результатов. Бронхоальвеолярный лаваж и операционный материал легочной ткани являются более информативным, но менее доступным и инвазивным для забора биологическим материалом, в результате чего имеется крайне малое количество разрозненных исследований по микробиоте бронхо-легочной системы.

Для объективной идентификации микроорганизмов микробиоты респираторного тракта необходимо использовать метагеномное секвенирование – секвенирование 16s рРНК, позволяющее выделить необходимые таксономические единицы и их соотношение. Однако данная методика пока что широко не используется в повседневной клинической практике ввиду высокой стоимости и сложности исследования. В настоящее время с помощью 16S секвенирования доказано главенствующее и подавляющее влияние *M. tuberculosis* на микробиоту слизистой респираторного тракта у больных ТОД, что проявляется в виде снижения видового разнообразия по сравнению с нормобиотой. Практически все исследователи указывают на снижение числа *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и увеличение бактерий рода *Acinetobacter*. Некоторыми авторами замечено у больных туберкулезом органов дыхания повышено содержание *S. aureus* в микробиоте мокроты и БАЛ, ассоциированное со стафилококковой инфекцией и клиническими осложнениями в виде пневмонии, эндокардита, абсцесса легких и сепсиса. Однако, выраженных специфических изменений, характерных для туберкулезного процесса, в микробиоте верхних и нижних дыхательных путей у больных туберкулезом органов дыхания не установлено.

Проводимая противотуберкулезная терапия оказывает влияние на состояние микробиоты респираторного тракта в виде снижения видового разнообразия в начале ХТ и постепенного восстановления к окончанию интенсивной фазы лечения. При этом замечено, что у больных с лекарственной устойчивостью возбудителя отмечается более высокое видовое разнообразие в микробиоте респираторного тракта.

Большинство представленных результатов исследований указывает на зависимость состояния микробиоты верхних и нижних дыхательных путей от ряда факторов: региона проживания пациента, характера питания, иммуно-генетического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, тяжести течения туберкулезного процесса, массивности бактериовыделения, развития осложнений, выбранного режима химиотерапии.

Поэтому изучение влияния туберкулеза органов дыхания и химиотерапии на состояние микробиоты

респираторного тракта, поиск маркеров дисбиоза бронхо-легочной системы, а также методов коррекции дисбиотических изменений является актуальной научной и практической задачей современной фтизиатрии, инфектологии и микробиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, состояние микробиоты респираторного тракта у больных туберкулезом органов дыхания подвергается изменениям за счет влияния *M. tuberculosis* и химиотерапии. Однако большинство представленных результатов исследований имеет разнонаправленный и противоречивый характер и, по-видимому, зависит от ряда факторов: региона проживания пациента, характера питания, иммуно-генетического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, тяжести течения туберкулезного процесса, бактериовыделения, развития осложнений, выбранного режима химиотерапии и др. Необходимо продолжить изучение взаимного влияния микробиоты респираторного тракта и восприимчивости человеческого организма к туберкулезной инфекции, а также методов коррекции дисбиотических изменений для повышения эффективности противотуберкулезной терапии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhao L, Luo JL, Ali MK, Spiekerkoetter E, Nicolls MR. The human respiratory microbiome: current understandings and future directions. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2023; 68(3): 245-255. doi: 10.1165/rcmb.2022-0208TR
- Hong BY, Maulén NP, Adami AJ, Granados H, Balcells ME, Cervantes J. Microbiome changes during tuberculosis and antituberculous therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29(4): 915-26. doi: 10.1128/CMR.00096-15
- WHO. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/tuberculosis>, 2023. [Date of access: October 10, 2024].
- Министерство здравоохранения РФ. Министр здравоохранения РФ Михаил Мурашко: Заболеваемость туберкулезом в РФ удерживается на историческом минимуме. 2022. [Ministry of Health of the Russian Federation. Minister of Health of the Russian Federation Mikhail Murashko: Tuberculosis incidence in the Russian Federation is maintained at a historical minimum. 2022. (In Russ.)]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/03/24/18525-ministr-zdravoohraneniya-rf-mikhail-murashko-zabolevaemost-tuberkulezom-v-rf-uderzhivaetsya-na-istoricheskom-minimуме>. [Date of access: October 15, 2024].
- Shah T, Shah Z, Baloch Z, XiuMing Cui. The role of microbiota in respiratory health and diseases, particularly in tuberculosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021; 143: 112108. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112108
- Zhuo QQ, Zhang XYi, Zhang KH, Chen Ch, Huang Zh, Xu YuZh. The gut and lung microbiota in pulmonary tuberculosis: susceptibility, function, and new insights into treatment. *Expert Review of Anti-infective Therapy Volume*. 2023, 21(12): 1355-1364. doi: 10.1080/14787210.2023.2283036
- Tarashi S, Ahmadi Badi S, Moshiri A, Nasehi M, Fateh A, Vaziri F, Siadat SD. The human microbiota in pulmonary tuberculosis: not so innocent bystanders. *Tuberculosis*. 2018; 113: 215-221. doi: 10.1016/j.tube.2018.10.010
- Hong Bo-Y, Paulson JN, Stine OC, Weinstock GM, Cervantes JL. Meta-analysis of the lung microbiota in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis*. 2018; 109: 102-108. doi: 10.1016/j.tube.2018.02.006
- Xiao GH, Cai Zh, Guo QL, Ye TSh, Tang YiM, Guan PK, et al. Insights into the unique lung microbiota profile of pulmonary tuberculosis patients using metagenomic next-generation sequencing. *Microbiology spectrum*. 2022; 10(1): e0190121. doi: 10.1128/spectrum.01901-21
- Gupta N, Kumar R, Agrawal B. New Players in Immunity to Tuberculosis: the host microbiome, lung epithelium, and innate immune cells. *Frontiers Immunology*. 2018; 9: 709. doi: 10.3389/fimmu.2018.00709
- Naidoo ChC, Nyawo GR, Wu BG, Walzl G, Warren RM, Segal LN, et al. The microbiome and tuberculosis: state of the art, potential applications, and defining the clinical research agenda. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019; 7(10): 892-906. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30501-0
- Eshetie S, van Soolingen D. The respiratory microbiota: new insights into pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*. 2019; 19(1): 92. doi: 10.1186/s12879-019-3712-1
- Yatera K, Noguchi Sh, Mukae H. The microbiome in the lower respiratory tract. *Respiratory Investigation*. 2018; 56(6): 432-439. doi: 10.1016/j.resinv.2018.08.003
- Comberiat P, Di Cicco M, Paravati F, Pelosi U, Di Gangi A, Arasi S, et al. The Role of gut and lung microbiota in tuberculosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 21; 18(22): 12220. doi: 10.3390/ijerph182212220
- Semail N, Suraiya S, Calero R, Mirabal M, Carrillo H, Kamil MHE, et al. Microbial biodiversity in the throats of pulmonary tuberculosis patients and tuberculin skin test (TST) positive and negative healthy individuals in Malaysia. *Tuberculosis*. 2020; 124: 101965. doi: 10.1016/j.tube.2020.101965
- Huang Yu, Tang JH, Cai Zh, Qi Yu, Jiang Sh. Alterations in the intestinal microbiota associated with active tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Heliyon*. 2023; 11; 9(11): e22124. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22124
- Ghosh A, Saha S. Meta-analysis of sputum microbiome studies identifies airway disease-specific taxonomic and functional signatures. *Journal of medical microbiology*. 2022; 72(12). doi: 10.1099/jmm.0.001617
- Ticlla MR, Hella J, Hiza H, Sasamalo M, Mhimbira F, Rutaihua LK, et al. The Sputum microbiome in pulmonary tuberculosis and its association with disease manifestations: a cross-sectional study. *Frontier Microbiology*. 2021; 20(12): 633396. doi: 10.3389/fmicb.2021.633396

19. Cai XSh, Luo Ya, Zhang YuL, Lin Yu, Wu BT, Cao ZhZh, et al. Airway microecology in rifampicin-resistant and rifampicin-sensitive pulmonary tuberculosis patients. *BMC Microbiology*. 2022; 22(1): 286. doi: 10.1186/s12866-022-02705-9
20. Sala C, Benjak A, Goletti D, Banu S. Multicenter analysis of sputum microbiota in tuberculosis patients. *PLoS One*. 2020; 15(10): e0240250. doi: 10.1371/journal.pone.0240250
21. Vázquez-Pérez JA, Carrillo CO, Iñiguez-García MA, Romero-Espinoza I, Márquez-García JE, Falcón LI, et al. Alveolar microbiota profile in patients with human pulmonary tuberculosis and interstitial pneumonia. *Microbial Pathogenesis*. 2020; 139: 103851. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103851
22. Hu YoF, Cheng M, Liu B, Dong J, Sun L, Yang J, et al. Metagenomic analysis of the lung microbiome in pulmonary tuberculosis – a pilot study. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 1444–1452. doi: 10.1080/22221751.2020.1783188
23. Dandachi I, Azar E, Hamouch R, Maliha P, Abdallah S, Kanaan E, et al. *Acinetobacter* spp in a Third World Country with socio-economic and immigrants challenges. *J Infect Dev Ctries*. 2019; 13(11): 948-955. doi: 10.3855/jidc.11341
24. Mea HJ, Voon Chen Yong P, Wong EH. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: motility, adherence and biofilm formation. *Microbiological research*. 2021; 247: 126722. doi: 10.1016/j.micres.2021.126722
25. Ding L, Liu YaM, Wu XR, Wu MH, Luo XQ, Ouyang H, et al. Pathogen metagenomics reveals distinct lung microbiota signatures between bacteriologically confirmed and negative tuberculosis patients. *Frontiers Cellular and Infection Microbiology*. 2021; 11: 708827. doi: 10.3389/fcimb.2021.708827
26. Hu YF, Kang Yi, Liu X, Cheng M, Dong J, Sun L, et al. Distinct lung microbial community states in patients with pulmonary tuberculosis. *Science China Life Sciences*. 2020; (10): 1522-1533. doi: 10.1007/s11427-019-1614-0
27. Du WL, Zhao YiL, Zhang L, Che JL, Liu ZCh, Li K, et al. Bacteriomes in lesions of pulmonary tuberculosis and its association with status of *Mycobacterium tuberculosis* excretion. *BMC Microbiology*. 2022; 22(1): 280. doi: 10.1186/s12866-022-02698-5
28. Mori G, Morrison M, Blumenthal A. Microbiome-immune interactions in tuberculosis. *PLoS Pathogens*. 2021; 17(4): e1009377. doi: 10.1371/journal.ppat.1009377
29. Kateete DP, Mbabazi MM, Nakazzi F, Katabazi FA, Kigozi E, Sengooba W, et al. Sputum microbiota profiles of treatment-naïve TB patients in Uganda before and during first-line therapy. *Scientific reports*. 2021; 11(1): 24486. doi: 10.1038/s41598-021-04271-y
30. Musisi E, Wyness A, Eldirdiri S, Dombay E, Mtafya B, Ntinginya NE, et al. Effect of seven anti-tuberculosis treatment regimens on sputum microbiome: a retrospective analysis of the HIGH-RIF study 2 and PanACEA MAMS-TB clinical trials. *The Lancet Microbe*. 2023; 4(11): e913-e922. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00191-X
31. Hazra D, Chawla K, Fayaz SM, Sintchenko V, Magazine R, Martinez E, et al. The impact of anti-tuberculosis treatment on respiratory tract microbiome in pulmonary tuberculosis. *Microbes Infect*. 2024; 27(3): 105432. doi: 10.1016/j.micinf.2024.105432
32. Lin DZ, Wang XZh, Li YaYu, Wang W, Li YuM, Yu XL, et al. Sputum microbiota as a potential diagnostic marker for multidrug-resistant tuberculosis. *International journal of Medicine Science*. 2021; 18(9): 1935–1945. doi: 10.7150/ijms.53492
33. Ueckermann V, Lebre P, Geldenhuys J, Hoosien E, Cowan D, van Rensburg LJ, et al. The lung microbiome in HIV-positive patients with active pulmonary tuberculosis. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 8975. doi: 10.1038/s41598-022-12970-3

Сведения об авторах

Каякова Светлана Ивановна – доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; e-mail: kajukovalnp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5233-3515>

Васильева Ирина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор; директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», главный фтизиатр Минздрава России, заведующий кафедрой, фтизиатрии ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»; e-mail: vasil39@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Миронов Никита Сергеевич – старший лаборант кафедры фтизиатрии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; e-mail: nsmironov.doc@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-5102-2975>

Гугуева Екатерина Андреевна – студент лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); e-mail: katya.guguewa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6107-5880>

Шаркова Татьяна Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; e-mail: tisharkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4224-6060>

Синицын Михаил Валерьевич – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, торакальный хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; профессор кафедры фтизиатрии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.; e-mail: msinitsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Information about the authors

Svetlana I. Kayukova – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: kajukovalnp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5233-3515>

Irina A. Vasilyeva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the National Medical Research Center for Phthiopulmanology and Infectious Diseases, Chief phthysiologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of phthysiology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; e-mail: vasil39@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Nikita S. Mironov – senior laboratory assistant at the Department of phthysiology of the Phthysiology Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: nsmironov.doc@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-5102-2975>

Ekaterina A. Gugueva – student of the Faculty of Medicine at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: katya.guguewa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6107-5880>

Tatyana I. Sharkova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthysiology at the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: tisharkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4224-6060>

Mikhail V. Sinitsyn – Dr. Sc. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery, thoracic surgeon National Medical Research Center for Phthiopulmanology and Infectious Diseases; Professor of the Department of Phthysiology at the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: msinitsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

BLOOD T-CELL SUBPOPULATIONS DYNAMICS IN ASTHMA UNDER SUSPENDED PARTICULATE LOAD *IN VITRO*

Kondratyeva E.V.¹,
Vitkina T.I.¹,
Kolesnikov S.I.²

¹ Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment (Russkaya str., 73g, 690105 Vladivostok, Russian Federation)

² Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str., 16, 664003 Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author:

Elena V. Kondratyeva,

e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

RESUME

Background. Bronchial asthma (BA) is characterized by dysregulation of the adaptive immune response. A significant contribution to pathological processes in urban environments is made by air pollution with solid suspended particles (HDPE). However, the expression of cytokine (interleukin (IL) 4, 6) and toll-like receptors (TLR) CD8⁺ cells in BA patients and their dynamics under exposure to atmospheric microtoxics practically have not been studied.

The aim. To determine the features of expression of IL-4R, IL-6R, TLR2, and TLR4 in CD8⁺ cells in BA of varying severity and under the influence of solid suspended particles of atmospheric air.

Materials and methods. The study included 244 patients with asthma, 60 conditionally healthy individuals. Loading with simulated atmospheric suspensions was performed at a dose of 1 microgram (μg) of suspension per 1 ml of blood. The expression of IL-4R, IL-6R, TLR2, and TLR4 on CD8⁺ cells was analyzed by flow cytometry. Statistical processing of the results was performed in the program "STATISTICA 10.0". The critical significance level (p) for testing statistical hypotheses was assumed at $p < 0.05$.

Results. The main differences in cell signaling were observed between the group with partially controlled moderate BA and the control group. The expression of IL-4R is particularly strongly increased – by 217 % ($p < 0.001$), TLR4 – by 103 % ($p < 0.001$). The same group of patients is characterized by the greatest significance of differences in T-cytotoxic cells in comparison with the group of patients with mild bronchial asthma. IL-4 receptor expression on T-cytotoxic cells increased by 160 % ($p < 0.001$), TLR4 – by 108 % ($p < 0.001$).

Conclusion. The intensification of receptor expression is observed with an increase in the severity of the disease. The expression of IL-4R and TLR4 changes most intensively in T-cytotoxic cells IL-4R u TLR.

Keywords: asthma, T-cytotoxic cells, interleukin receptors, toll-like receptors, suspended solid particles

Received: 23.05.2025

Accepted: 23.06.2025

Published: 17.07.2025

For citation: Kondratyeva E.V., Vitkina T.I., Kolesnikov S.I. Blood T-cell subpopulations dynamics in asthma under suspended particulate load *in vitro*. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 201-207. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.21

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ ИХ НАГРУЗКЕ *IN VITRO* ТВЁРДЫМИ ВЗВЕШЕННЫМИ ЧАСТИЦАМИ

Кондратьева Е.В.¹,
Виткина Т.И.¹,
Колесников С.И.²

¹ Владивостокский филиал
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания» –
Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии
и восстановительного лечения, (690105,
г. Владивосток, ул. Русская, 73г. Россия)

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:
Кондратьева Елена Викторовна,
e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Бронхиальная астма (БА) характеризуется нарушениями регуляции адаптивного иммунного ответа. Значительный вклад в патологические процессы в условиях урбанизированной среды вносит загрязнение атмосферного воздуха твердыми взвешенными частицами (ТВЧ). Однако особенности экспрессии цитокиновых (интерлейкин (IL) 4, 6) и толл-лайк рецепторов (TLR) CD8⁺ клеток у пациентов с БА и их динамика при воздействии микротоксикантов атмосферного воздуха практически не исследованы.

Цель. Установить особенности экспрессии IL-4R, IL-6R, TLR2, TLR4 на CD8⁺ клетках при БА разной степени тяжести и при воздействии твёрдых взвешенных частиц атмосферного воздуха.

Материалы и методы. В исследование были включены 244 больных БА, 60 условно здоровых лиц. Нагрузка смоделированными атмосферными взвесями проведена в дозе 1 мкг взвеси на 1 мл крови. Лейкоцитарную взвесь получали методом центрифугирования на фиколл-верографинном градиенте плотности. Анализ экспрессии IL-4R, IL-6R, TLR2, TLR4 на CD8⁺ клетках проводился методом проточной цитофлуориметрии. Статистическая обработка результатов производилась в программе «STATISTICA 10.0». Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$.

Результаты. Наибольшие различия в клеточном сигналинге наблюдаются между группой с частично контролируемой БА средней степени тяжести и группой контроля. Особенно сильно увеличена экспрессия IL-4R – на 217 % ($p < 0,001$), TLR4 – на 103 % ($p < 0,001$). При нагрузке ТВЧ эта же группа пациентов характеризуется наибольшей значимостью различий Т-цитотоксических клеток по сравнению с группой больных бронхиальной астмой лёгкой степени тяжести. Экспрессия рецептора к IL-4 на Т-цитотоксических клетках к IL-4 возрастает на 160 % ($p < 0,001$), TLR4 – на 108 % ($p < 0,001$).

Заключение. Интенсификация экспрессии рецепторов наблюдается при увеличении тяжести заболевания, ухудшении контроля и воздействии твёрдых взвешенных частиц. Наиболее интенсивно на Т-цитотоксических клетках изменяется экспрессия IL-4R и TLR4.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Т-цитотоксические клетки, рецепторы к интерлейкинам, толл-лайк рецепторы, твёрдые взвешенные частицы

Статья поступила: 23.05.2025
Статья принята: 23.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Кондратьева Е.В., Виткина Т.И., Колесников С.И. Бронхиальная астма: Особенности субпопуляций Т-цитотоксических клеток крови при их нагрузке *in vitro* твёрдыми взвешенными частицами. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 201-207. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.21

INTRODUCTION

Asthma is one of the key problems in modern pulmonology; this disease was detected in more than 300 million people worldwide [1]. Asthma is a heterogeneous disease; however, regardless of the causes, its development always shows a transition from a local inflammatory process to a systemic one [2]. Recent data indicates an important role of T-cells in asthma development and severity increase [3]. Cytokines and their interaction with cells receptors are key factors in these processes. Main receptors, which importance is confirmed by numerous studies, are interleukin-4 and -6 receptors (IL-4R and IL-6R), toll-like receptors 2 (TLR2) and 4 (TLR4) [4-6]. Involvement of CD4⁺ cells in a formation and aggravation of asthma is based on the development of Th1, Th2, and Th17 types of immune response [2]. The role of CD8⁺ cells in asthma pathogenesis is studied less than CD4⁺. Last researches show that in some cases CD8⁺ are more associated with asthma severity than CD4⁺, making this subset an important research topic [7]. CD8⁺ cells presence can be associated with higher exacerbation frequency and steroids insensitivity in asthma. It is shown that in inflammatory environment cytotoxic cells can be phenotypically shifted from interferon-gamma (IFN γ) production to the synthesis of type 2 or type 17 cytokines [8].

T-cells immune response is affected by many factors, both endogenous and exogenous. Recent researches show that exposure to ambient air's suspended solid particles (SSP) contribute significantly to asthma pathogenesis. SSP drastically increase risk of asthma formation, and almost a third of all asthma cases is associated with a long-term exposure to microscopic air pollutants [9, 10]. It is shown that immunological mechanisms of ambient air's particulate matter influence are closely related to the signaling of adaptive immune cell response [11]. However, by far, there are practically no studies of the response of CD8⁺ cells to ambient air's SSP impact.

THE AIM

To determine the features of expression of IL-4R, IL-6R, TLR2, and TLR4 in CD8⁺ cells in BA of varying severity and under the influence of solid suspended particles of atmospheric air.

MATERIALS AND METHODS

This study was performed in the Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment. The research was carried out in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki (2013) and rules of clinical practice in the Russian Federation (the order of the Russian Federation ministry № 200Н, dated April 1, 2016) with the Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology

and Rehabilitation Treatment local ethics committee approval (Protocol № 9, dated December 22, 2021).

In this experiment, we used model mixtures of microtoxics created on the basis of studies of air pollution in Vladivostok (from 2017 to 2022). These mixtures simulate the real composition of atmospheric pollutants in the research area. The model suspension used for blood loading included PM 0–0.1 μm (soot and ash – 8.1 %), 0.1–1.0 μm (soot and ash – 19.7 %), 1.0–2.5 μm (soot and ash – 6.3 %), 2.5–10 μm (soot and ash – 5.9 %, minerals (quartz) – 20.4 %, metal particles – 10 %), 10–100 μm (minerals (quartz)) – 19.6 %, organic detritus – 5 %, synthetic particles (plastics, fibers) – 5 % [12].

In the *in vitro* research, biomaterial (peripheral blood) of 304 people was used (average age is $42,5 \pm 4,4$ years). 60 of them were in the control group (individuals without asthma); 131 had mild asthma (57 – controlled, 74 – partially controlled); 113 had moderate asthma (55 – controlled, 58 – partially controlled). The control and main groups were matched by age and gender. The diagnosis was verified in accordance with the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of asthma, and international classification of diseases (10th revision). The exclusion criteria were acute infections, chronic diseases in the acute phase, chronic heart failure in the decompensation phase, oncological diseases, diabetes, and contact harmful industrial factors.

Peripheral blood was collected in the morning using tubes with EDTA as an anticoagulant. The mixture of microtoxics was added at a dose of 1 μg of mixture per 1 ml of blood. Incubation was carried out for 1 hour at 37 °C. The leukocyte suspension was obtained using centrifugation in ficoll-verografin density gradient. Flow cytometry (BD FACSCanto II, USA) was used to evaluate expression of IL-4R (CD124⁺), IL-6R (CD126⁺), TLR2 (CD282⁺) and TLR4 (CD284⁺) in T-cytotoxic cells (CD8⁺) (BD, USA). The percentage of subpopulations in the CD8⁺ population was assessed. 2.5 million events were analyzed in the FACS Diva software (USA).

Statistical processing of the experimental results was performed in «STATISTICA 10.0» software for Windows OS. The results are presented as median values (Me) and quartiles (Q25, Q75). The Kolmogorov – Smirnov criterion was used to verify the coincidence of obtained distribution with a normal one. The analysis revealed a distribution different from normal. The homogeneity of the variance was assessed using Leven's criterion. The statistical significance of differences between independent groups was assessed using the nonparametric Mann-Whitney test, and between dependent groups using the Wilcoxon test. Critical p-value during checking statistical hypotheses was taken as $p < 0.001$, < 0.01 , < 0.05 .

RESULTS

The analysis of the studied receptors expression revealed the features of cellular signaling in asthma of different severity (Table 1). Significant changes in the parameters compared to the control group were observed

in moderate asthma. CD8⁺CD124⁺ and CD8⁺CD284⁺ cells subsets increased the most.

Patients with controlled moderate asthma have significant differences compared to the control group: CD8⁺ cells had increased expression of IL-4R – by 113 % ($p < 0.001$), IL-6R – by 89 % ($p < 0.01$), TLR4 – by 22 % ($p < 0.01$), TLR2 – by 13 % ($p < 0.05$). Compared to the group with controlled mild asthma their parameters were also different: expression of IL-4R was increased by 112 % ($p < 0.001$), IL-6R – by 85 % ($p < 0.01$), TLR4 – by 18 % ($p < 0.05$). The most significant differences are between the group with partially controlled moderate asthma and the control group. Expression of IL-4R is increased the most – by 217 % ($p < 0.001$). TLR4 was increased by 103 % ($p < 0.001$), IL-6R – by 96 % ($p < 0.001$), TLR2 – by 23 % ($p < 0.01$). Comparison of groups with asthma of different severity also

shows statistically significant differences. In moderate asthma expression of IL-4R was increased the most – by 173 % ($p < 0.001$), level of TLR4 was 83 % higher ($p < 0.001$) and IL-6R – 74 % higher ($p < 0.001$).

Response to the atmospheric particulate matter exposure was characterized by an intensification of signaling processes (Table 2).

In mild controlled asthma after the exposure to SSP, the expression of IL-4R was increased by 23 % ($p < 0.05$), TLR2 – by 29 % ($p < 0.05$) and TLR4 – by 9 % ($p < 0.05$). In patients with mild partially controlled asthma all the studied parameters were increased: TLR4 – by 8 % ($p < 0.05$), TLR2 – by 43 % ($p < 0.05$), IL-6R – by 23 % ($p < 0.05$), IL-4R – by 18 % ($p < 0.01$). In moderate controlled asthma with SSP exposure, the expression of inflammatory markers was higher: TLR4 increased by 22 % ($p < 0.01$), TLR2 – by 62 % ($p < 0.01$),

TABLE 1

PERCENTAGE OF CD8⁺ CELLS EXPRESSING IL-4R, IL-6R, TLR2, TLR4 IN PATIENTS WITH ASTHMA

Groups			Parameters, % of cells in CD8 ⁺ population (Me, (Q25, Q75))			
			CD8 ⁺ CD124 ⁺	CD8 ⁺ CD126 ⁺	CD8 ⁺ CD282 ⁺	CD8 ⁺ CD284 ⁺
Control group		n=60	2.4 (2.11; 2.96)	1.53 (1.27; 1.74)	1.71 (1.56; 1.88)	6.22 (5.89; 6.56)
Mild asthma	controlled	n=57	2.42 (2.39; 2.77)	1.56 (1.32; 1.77)	1.75 (1.59; 1.94)	6.4 (6.12; 6.62)
	partially controlled	n=74	2.78 (2.35; 2.91)	1.72 (1.5; 1.89)	1.87 (1.75; 2.0)	6.91 (6.75; 7.14)
Moderate asthma	controlled	n=55	5.12****### (4.88; 5.36)	2.89**## (2.61; 3.19)	1.93* (1.89; 2.17)	7.56**# (7.14; 7.97)
	partially controlled	n=58	7.6****### (7.17; 8.02)	3.0****### (2.97; 3.21)	2.1** (1.93; 2.25)	12.62****### (11.85; 12.9)

Note. * – statistical significance of differences compared to the control group: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$; # – statistical significance of differences compared to the group with mild asthma: # – $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$; ### – $p < 0.001$.

TABLE 2

PERCENTAGE OF CD8⁺ CELLS EXPRESSING IL-4R, IL-6R, TLR2, TLR4 IN PATIENTS WITH ASTHMA EXPOSED TO SSP

Groups			Parameters, % of cells in CD8 ⁺ population (Me, (Q25, Q75))			
			CD8 ⁺ CD124 ⁺	CD8 ⁺ CD126 ⁺	CD8 ⁺ CD282 ⁺	CD8 ⁺ CD284 ⁺
Mild asthma + SSP	controlled	n=57	2.97* (2.78; 3.37)	1.75 (1.56; 2.29)	2.26* (1.99; 2.47)	6.96* (6.71; 7.32)
	partially controlled	n=74	3.28** (2.94; 3.62)	2.11* (1.84; 2.37)	2.68* (2.33; 2.81)	7.49* (7.27; 7.73)
Moderate asthma + SSP	controlled	n=55	6.65*### (5.93; 7.15)	3.25*# (3.0; 3.68)	3.12**# (2.94; 3.56)	9.22**## (8.87; 9.64)
	partially controlled	n=58	8.54*### (8.21; 9.34)	3.58*## (3.31; 4.11)	3.41***## (3.18; 3.78)	15.6***### (15.21; 16.0)

Note. * – statistical significance of differences compared to the groups without exposure to SSP (Table 1): * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$; # – statistical significance of differences compared to the group with mild asthma: # – $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$; ### – $p < 0.001$.

IL-6R – by 12 % ($p < 0.05$), IL-4R – by 30 % ($p < 0.05$). The most significant differences were observed in patients with moderate partially controlled asthma and SSP exposure: in comparison to the same parameters before contacting with SSP expression of TLR4 was increased by 24 % ($p < 0.001$), TLR2 – by 62 % ($p < 0.001$), IL-4R – by 12 % ($p < 0.01$), and IL-6R – by 19 % ($p < 0.05$).

Comparison of groups with mild and moderate asthma after exposure to SSP showed statistically significant differences. In moderate controlled asthma TLR4 expression was increased by 32 % ($p < 0.01$), TLR2 – by 38 % ($p < 0.05$), IL-6R – by 86 % ($p < 0.05$), IL-4R – by 124 % ($p < 0.001$). Group of moderate partially controlled asthma showed TLR4 expression increased by 108 % ($p < 0.001$), TLR2 – by 27 % ($p < 0.01$), IL-6R – by 70 % ($p < 0.01$), and IL-4R – by 160 % ($p < 0.001$).

DISCUSSION

This study demonstrates the specifics of changes in receptors expression in a T-cytotoxic cells subset in asthma. It is shown that an increase of inflammatory markers expression correlates with asthma severity, its lower control and exposure to SSP. It especially affects IL-4R and TLR4, as their expression changes the most significantly. The importance of toll-like receptors contribution to asthma pathogenesis is convincingly proved in researches [5, 13-15]. The features of the TLR4 functioning in the CD8⁺ cells subset are partially described in the literature, although not in the context of asthma. In particular, there is evidence of TLR4 activation in T-cytotoxic cells in a mouse model of muscular injury. It can occur under the interaction with interleukins such as IL-12 and IL-23 [15]. Although present information is scattered, it is possible to make an assumption that this aspect is important in asthma, because the increase of IL-12 and IL-23 concentration and their importance for asthma's pathogenesis are described in some phenotypes of this pathology [16, 17]. As present data shows that CD8⁺CD284⁺ interact with asthma's feature cytokines, the tendency of TLR4 expression increase among T-cytotoxic cells may become an important criterion of asthma patients' state assessment.

In asthma, the TLR2 on immune cells is associated with the activation of the NLP3 inflammasome in them, which stimulates the processes of glycolysis, oxidative stress and activation of immune cells. At the moment, the main researches in this field are focused on the study of macrophages, however, such a pattern is described for the CD8⁺ cells [18]. In addition, there is evidence of increased survival rate, activity and proliferation among the CD8⁺ cells when the TLR2 is stimulated [19]. Although there is practically no data on CD8⁺CD282⁺ in asthma in the literature, it can be assumed that these signaling relationships can complicate the resolution of the inflammatory process and thereby contribute to the chronization and aggravation of asthma.

The importance of interleukins 4 and 6 in asthma pathogenesis has been revealed in numerous studies.

In particular, IL-4 is one of the key cytokines in asthma pathogenesis, as it affects many cell types [4]. This interleukin's interaction with T-cytotoxic cells is noted in allergic diseases, including asthma. An increase of IL-4 level during local inflammation in the airways leads to the formation of the special CD8⁺ cells phenotype. The presence of T-cytotoxic cells correlates with decreased pulmonary function [20]. IL-6 is also able to modulate T-cytotoxic cells functioning. This cytokine is important for the signaling pathway leading to the expression of IL-21 by the CD8⁺ cells [21]. IL-21, in turn, is an important cytokine for Th2 and Th17 phenotypes of asthma [22].

There are studies in the modern research field that emphasize the importance of T-cytotoxic cells in asthma. It is primarily due to their resistance to corticosteroid therapy [23]. The pattern we revealed, which shows a higher expression of studied receptors among T-cytotoxic cells, demonstrates the particular vulnerability of cohorts of the population with more severe and less controlled asthma. It is especially important for urbanized areas, where the quality of the environment significantly affects pathologic processes [24]. There is evidence indicating the ability of microscopic SSP to induce the IL-6R gene expression [25]. In the study previously conducted by the authors of this article, experimental evidence was obtained for IL-6 signaling pathway switching under exposure to atmospheric air microtoxics [26]. The increase of IL-4 production is shown as a response to SSP exposure in mouse model experiments [27]. An increase of IL-4 levels after SSP exposure was also recorded among patients with asthma [28]. Recent data suggest that microtoxics, triggering a NF- κ B signaling pathway, can enhance Th2 and Th17 types of inflammatory responses [29]. TLRs play a significant role in the activation of inflammatory pathways mediated by SSP exposure. There is data on TLR2 and TLR4 activation after SSP exposure, accompanied by Treg/Th17 immune imbalance. There is evidence that SSP exposure triggers TLR4 activation and a signaling pathway that leads to the increase of inflammatory cytokines expression, such as TNF- α , IL-6 и IL-1 β . Stimulation of TLR leads to increased production of inflammatory cytokines, which can trigger activation of innate and adaptive immunity [14, 30].

Thus, in asthma there is an intensification of T-cytotoxic cells signaling. The number of CD8⁺CD124⁺ and CD8⁺CD284⁺ cells increased the most. These processes become more active with the aggravation of asthma and a decrease of its control. In the context of the emerging important role of the CD8⁺ cells in the pathogenesis of asthma, further research of this subset's contribution to the systemic inflammatory processes is required. Exposure to atmospheric air particulate matter additionally burdens the functional activity of adaptive immunity cells. Studied biomarkers can potentially be used as criteria for diagnosing and health monitoring of population, exposed to airborne microtoxics. Monitoring of these parameters will provide the opportunity to evaluate the immune system response and carry out predictive and preventive events.

The limitation of this study is the relatively small sample size. One of the advantages is the involvement of highly specific markers of the inflammatory process.

CONCLUSION

The study shows the features of receptors expression among the CD8⁺ cells in asthma, depending on the severity and the level of control of the disease. In the *in vitro* research T-cytotoxic cells subset's response to airborne particulate matter was revealed – expression of IL-4R, IL-6R, TLR2, and TLR4 intensifies. Activation of the CD8⁺ cells signaling may become an important criterion for assessment the condition of asthma patients and a biomarker of ecology-dependent disorders in urbanized areas.

Conflict of interest

Authors of this article declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2024: 263. URL: <https://ginasthma.org/> [date of access: May 22, 2025].
- Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Калинина Е.П., Лобанова Е.Г., Антонюк М.В. Иммуные механизмы формирования бронхиальной астмы контролируемого и частично контролируемого течения. *Медицинская иммунология*. 2019; 21(3): 495-502. [Vitkina TI, Novgorodtseva TP, Kalinina EP, Lobanova EG, Antonyuk MV. Immune mechanisms for development of controlled and partially controlled asthma. *Medical Immunology*. 2019; 21(3): 495-502. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-495-502
- Bryant N, Muehling LM. T-cell responses in asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022; 129(6): 709-718. doi: 10.1016/j.anai.2022.07.027
- Keegan AD, Leonard WJ, Zhu J. Recent advances in understanding the role of IL-4 signaling. *Fac Rev*. 2021; 10: 71. doi: 10.12703/r/10-71
- Han B, Li X, Ai RS, Deng SY, Ye ZQ, Deng X, et al. Atmospheric particulate matter aggravates CNS demyelination through involvement of TLR-4/NF-κB signaling and microglial activation. *Elife*. 2022; 11: e72247. doi: 10.7554/eLife.72247
- Luo W, Hu J, Xu W, Dong J. Distinct spatial and temporal roles for Th1, Th2, and Th17 cells in asthma. *Front Immunol*. 2022; 13: 974066. doi: 10.3389/fimmu.2022.974066
- van der Ploeg EK, Krabbendam L, Vroman H, van Nimwegen M, de Bruijn MJW, de Boer GM, et al. Type-2 CD8⁺ T-cell formation relies on interleukin-33 and is linked to asthma exacerbations. *Nat Commun*. 2023; 14(1): 5137. doi: 10.1038/s41467-023-40820-x
- Olsthoorn SEM, van Krimpen A, Hendriks RW, Stadhouders R. Chronic Inflammation in Asthma: Looking Beyond the Th2 Cell. *Immunol Rev*. 2025; 330(1): e70010. doi: 10.1111/imr.70010
- Ni R, Su H, Burnett RT, Guo Y, Cheng Y. Long-term exposure to PM2.5 has significant adverse effects on childhood and adult asthma: A global meta-analysis and health impact assessment. *One Earth*. 2024; 7(11): 1953-1969. doi: 10.1016/j.oneear.2024.09.022
- Veremchuk LV, Vitkina TI, Mineeva EE, Gvozdenko TA, Antonyuk MV, Sidletskaya KA, et al. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory. *Environmental Pollution*. 2018; 235: 489-496. doi: 10.1016/j.envpol.2017.12.122
- Виткина Т.И., Сидлецкая К.А. Диагностические критерии прогрессирования хронической обструктивной болезни легких в условиях повышенной техногенной нагрузки. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(2): 140-144. [Vitkina TI, Sidletskaya KA. Diagnostic criteria for the progression of the chronic obstructive pulmonary disease under a high technogenic load. *Hygiene and Sanitation*. 2020; 99(2): 140-144. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0016-9900-2020-99-2-140-144
- Патент RU 2525427 МПК G 01 N 1/28; G 01 N 1/38. Способ приготовления стандартных образцов аэрозолей. Голохваст К.С., Паничев А.М., Гульков А.Н., Чайка В.В. 7 с. опубл. 10.08.14, Бюл. № 22. [Patent RU 2525427 МПК G 01 N 1/28; G 01 N 1/38. Method for preparing standard aerosol samples. Golokhvast KS, Panichev AM, Gulkov AN, Chaika VV. 7 p. 10.08.14, Bul. № 22. (In Russ.)].
- Sidletskaya K, Vitkina T, Denisenko Y. The role of toll-like receptors 2 and 4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2020; 15: 1481-1493. doi: 10.2147/COPD.S249131
- Kondratyeva EV, Vitkina TI. Effects of atmospheric suspended solid particles on the immune system. *Russian Open Medical Journal*. 2024; 13(1): e0103. doi: 10.15275/rusomj.2024.0103
- Wienhofer L, Marker M, Antoni AC, Sutter K, Sander A, Dudda M, et al. TLR4 Transactivates CD8⁺ T Lymphocytes upon Acute Sterile Tissue Injury. *Immuno-horizons*. 2021; 5(5): 298-306. doi: 10.4049/immunohorizons.2100001
- Sun Y, Xia T, Ma J, Sun Y. IL-12 Contributes to the Development of Asthma by Targeting HIF-1α/NLRP3 Pathway through Runx3. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022; 183(12): 1231-1240. doi: 10.1159/000526803
- Wu AY, Peebles RS. The emerging role of IL-23 in asthma and its clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023; 19(1): 1-5. doi: 10.1080/1744666X.2023.2125380
- Sha JF, Xie QM, Chen N, Song SM, Ruan Y, Zhao CC, et al. TLR2-hif1α-mediated glycolysis contributes to pyroptosis and oxidative stress in allergic airway inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2023; 200: 102-116. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.03.007
- Zhang E, Ma Z, Li Q, Yan H, Liu J, Wu W, et al. TLR2 Stimulation Increases Cellular Metabolism in CD8⁺ T Cells and Thereby Enhances CD8⁺ T Cell Activation, Function, and Antiviral Activity. *J Immunol*. 2019; 203(11): 2872-2886. doi: 10.4049/jimmunol.1900065
- Kurzweil V, LaRoche A, Oliver PM. Increased peripheral IL-4 leads to an expanded virtual memory CD8⁺

population. *J Immunol.* 2014; 192(12): 5643-51. doi: 10.4049/jimmunol.1301755

21. Yang R, Masters AR, Fortner KA, Champagne DP, Yanguas-Casas N, Silberger DJ, et al. IL-6 promotes the differentiation of a subset of naive CD8+ T cells into IL-21-producing B helper CD8+ T cells. *J Exp Med.* 2016; 213(11): 2281-2291. doi: 10.1084/jem.20160417

22. Bick F, Brenis Gomez CM, Lammens I, Van Moorleghem J, De Wolf C, Dupont S, et al. IL-2 family cytokines IL-9 and IL-21 differentially regulate innate and adaptive type 2 immunity in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2024; 154(5): 1129-1145. doi: 10.1016/j.jaci.2024.07.024

23. Hinks TSC, Hoyle RD, Gelfand EW. CD8+ Tc2 cells: underappreciated contributors to severe asthma. *Eur Respir Rev.* 2019; 28(154): 190092. doi: 10.1183/16000617.0092-2019

24. Кондратьева Е.В., Виткина Т.И. Показатели окислительного гомеостаза и генотоксичности больных бронхиальной астмой при воздействии твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2024; 94: 95-103. [Kondratyeva EV, Vitkina TI. Indicators of oxidative homeostasis and genotoxicity in patients with asthma under exposure to solid suspended atmospheric particulate matter. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2024; 94: 95-103. (In Russ.).] doi: 10.36604/1998-5029-2024-94-95-103

25. Watterson TL, Sorensen J, Martin R, Coulombe RA Jr. Effects of PM2.5 collected from Cache Valley Utah on genes

associated with the inflammatory response in human lung cells. *J Toxicol Environ Health A.* 2007; 70(20): 1731-44. doi: 10.1080/15287390701457746

26. Vitkina TI, Yankova VI, Gvozdenko TA, Nazarenko AV, Golokhvast KS, Kuznetsov VL, et al. The impact of multi-walled carbon nanotubes with different amount of metallic impurities on immunometabolic parameters in healthy volunteers. *Food and Chemical Toxicology.* 2016; 87: 138-147. doi: 10.1016/j.fct.2015.11.023

27. Zhang X, Zhong W, Meng Q, Lin Q, Fang C, Huang X, et al. Ambient PM2.5 exposure exacerbates severity of allergic asthma in previously sensitized mice. *J Asthma.* 2015; 52(8): 785-94. doi: 10.3109/02770903.2015.1036437

28. Zahedi A, Hassanvand MS, Jaafarzadeh N, Ghadiri A, Shamsipour M, Dehcheshmeh MG. Effect of ambient air PM2.5-bound heavy metals on blood metal(loid)s and children's asthma and allergy pro-inflammatory (IgE, IL-4 and IL-13) biomarkers. *J Trace Elem Med Biol.* 2021; 68: 126826. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126826

29. Piao CH, Fan Y, Nguyen TV, Song CH, Kim HT, Chai OH. PM2.5 exposure regulates Th1/Th2/Th17 cytokine production through NF-κB signaling in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. *Int. Immunopharmacol.* 2023; 119: 110254. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110254

30. Li P, Wang J, Guo F, Zheng B, Zhang X. A novel inhibitory role of microRNA-224 in particulate matter 2.5-induced asthmatic mice by inhibiting TLR2. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(5): 3040-3052. doi: 10.1111/jcmm.14940

Information about the authors

Elena V. Kondratyeva – Cand. Sc. (Biol.), senior researcher of Biomedical Research Laboratory, Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3024-9873>

Tatyana I. Vitkina –Dr. Sc. (Biol.), Professor of the RAS, Head of Medical Ecology and Recreational Resources Laboratory, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: tash30@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1009-9011>

Sergey I. Kolesnikov – Dr. Sc. (Med.), professor, Member of the RAS, Senior Research Associate of the Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Сведения об авторах

Кондратьева Елена Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала «Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3024-9873>

Виткина Татьяна Исааковна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов Владивостокского филиала «Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: tash30@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1009-9011>

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>

ВЛИЯНИЕ АГАРОВЫХ И БИОПЛЕНОЧНЫХ КУЛЬТУР *FRANCISELLA TULARENSIS* НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ TLR2 И TLR4 В КЛЕТКАХ КРОВИ И СЕЛЕЗЕНКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

**Дубровина В.И.,
Пятидесятникова А.Б.,
Юрьева О.В.,
Корытов К.М.,
Старовойтова Т.П.,
Мазепа А.В.,
Наумова К.В.,
Балахонов С.В.**

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Дубровина Валентина Ивановна,
e-mail: dubrovina-valya@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Биопленка является формой существования многих бактерий, позволяющая им выживать в неблагоприятных условиях внешней среды. К таким патогенам относятся некоторые штаммы возбудителя туляремии. Иммуногенные свойства штаммов *Francisella tularensis*, способных к образованию биопленки, изучены недостаточно. Одним из ключевых показателей активации врожденного иммунитета является повышение уровня экспрессии TLRs (Toll-подобные рецепторы). Сравнительный анализ экспрессии генов TLRs в иммунокомпетентных клетках животных, инфицированных биопленочными и агаровыми культурами, позволит оценить их иммуногенный потенциал и адаптивную пластичность, а также дополнит новыми данными имеющиеся сведения о патогенезе туляремии.

Цель работы. Оценить влияние биопленочных и агаровых культур *F. tularensis* на экспрессию генов TLRs 2 и 4 типом клетками крови и селезенки белых мышей.

Материалы и методы. Исследование проведено на 125 сертифицированных беспородных белых мышах. Забор материала (кровь и селезенка) осуществляли на 1, 2, 3, 7 и 14 сутки. В работе использовали семисуточные биопленочные и двухсуточные агаровые культуры аттенуированного вакцинного штамма *F. tularensis* 15В линии НИИЭГ и авирулентного *F. tularensis* И-384. Детекцию молекул РНК и обратную транскрипцию выполняли с помощью коммерческих комплектов реагентов. Концентрацию кДНК TLR2 и TLR4 определяли методом ПЦР в реальном времени с применением специфических праймеров.

Результаты. Сравнительный анализ экспрессии генов TLR2 и TLR4 в ответ на введение биопленочных и агаровых культур *F. tularensis* выявил статистически значимое увеличение экспрессии генов TLRs в клетках экспериментальных животных, инфицированных биопленочными культурами по сравнению с агаровыми культурами.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии подвидовой принадлежности штамма *F. tularensis* и условий его культивирования на экспрессию генов TLR2 и TLR4 в клетках крови и селезенки белых мышей при экспериментальной туляремии.

Ключевые слова: TLR, биопленка, *Francisella tularensis*, иммунитет

Статья поступила: 04.12.2024
Статья принята: 15.05.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б., Юрьева О.В., Корытов К.М., Старовойтова Т.П., Мазепа А.В., Наумова К.В., Балахонов С.В. Влияние агаровых и биопленочных культур *Francisella tularensis* на экспрессию генов TLR2 и TLR4 в клетках крови и селезенки экспериментальных животных. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 208-216. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.22

EFFECT OF AGAR AND BIOFILM CULTURE OF *FRANCISELLA TULARENSIS* ON TLR2 AND TLR4 GENES EXPRESSION IN BLOOD AND SPLEEN CELLS OF EXPERIMENTAL ANIMALS

Dubrovina V.I.,
Pyatidesyatnikova A.B.,
Yuryeva O.V.,
Korytov K.M.,
Starovoitova T.P.,
Mazepa A.V.,
Naumova K.V.,
Balakhonov S.V.

Irkutsk Antiplague Research
Institute of Siberia and Far East
of Rospotrebnadzor (st. Trilissera 78,
Irkutsk 664047, Russian Federation)

Corresponding author:
Valentina I. Dubrovina,
e-mail: dubrovina-valya@mail.ru

RESUME

Biofilm as a form of existence of many bacteria that allows them to survive in unfavorable environmental conditions. Such pathogens include some strains of tularemia pathogen. Immunogenic properties of Francisella tularensis strains capable of biofilm formation are insufficiently studied. One of the key indicators of the activation of innate immunity is an increase in the level of TLRs expression. A comparative analysis of TLRs gene expression in immunocompetent cells of animals infected with biofilm and agar cultures will allow us to assess the degree of their adaptive capacity to the pathogen, as well as add to the existing data on the pathogenesis of tularemia.

The aim. To evaluate the effect of biofilm and agar cultures of *F. tularensis* on the expression of TLRs genes of types 2 and 4 by blood and spleen cells of white mice.

Materials and methods. The study was carried out on 125 certified mongrel white mice. Material (blood and spleen) was collected on days 1, 2, 3, 7 and 14. Seven-day-old biofilm and two-day-old agar cultures of attenuated vaccine strain *F. tularensis* 15B of the NIIEG line and avirulent *F. tularensis* I-384 were used to create experimental tularemia infection. RNA molecule detection and reverse transcription were performed using commercial reagent kits. TLR2 and TLR4 cDNA concentration was determined by real-time PCR using specific primers.

Comparative analysis of TLR2 and TLR4 gene expression in response to the introduction of biofilm and agar cultures of *F. tularensis* revealed a statistically significant increase in TLRs gene expression in cells of experimental animals infected with biofilm cultures compared to agar cultures.

Conclusion. The obtained results indicate a significant effect of *F. tularensis* subspecies and conditions of its cultivation on TLR2 and TLR4 genes expression in blood and spleen cells of white mice in experimental tularemia.

Key words: TLR, biofilm, *Francisella tularensis*, immunity

Received: 04.12.2024
Accepted: 15.05.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Dubrovina V.I., Pyatidesyatnikova A.B., Yuryeva O.V., Korytov K.M., Starovoitova T.P., Mazepa A.V., Naumova K.V., Balakhonov S.V. Effect of agar and biofilm culture of *Francisella tularensis* on TLR2 and TLR4 genes expression in blood and spleen cells of experimental animals. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 208-216. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.22

ВВЕДЕНИЕ

Биопленки представляют собой организованное сообщество микроорганизмов, закрепленное на живых и неживых поверхностях при помощи полимерных структур, синтезированных членами сообщества. Эти экзо-полимерные структуры биопленок образуются из полисахаридов, белков, липидов и нуклеиновых кислот и могут содержать различные микроорганизмы. Такая форма существования позволяет микробам выживать и персистировать в различных условиях. Инфекции, связанные с образованием биопленок, такие как раневые, ушные, лёгочные и т.д., трудно поддаются лечению, поскольку патогенные микроорганизмы в составе таких сообществ обладают резистентностью к антибиотикам и иммунным механизмам хозяина [1, 2, 3].

Понимание вирулентности и патогенеза *Francisella tularensis* значительно продвинулось в последние годы, включая исследования, касающиеся способности возбудителя образовывать биопленку. *F. tularensis* способна менять свой стиль жизни на внутриклеточный, персистирующий, «некультивируемый», симбиотический или свободноживущий, в зависимости от среды, в которую она попадает. Для патогенных бактерий биопленка является фактором адаптации к внешней среде. Роль биопленкообразования в вирулентности патогена до конца не выявлена, возможно, данная способность может являться ключевым механизмом выживания и устойчивости в окружающей среде [4, 5].

Опубликованы данные о существовании популяции туляремийной бактерии в водно-болотной среде, насыщенной простейшими с высокой питательной доступностью [6, 7].

Способность поражать и размножаться в различных клетках хозяина является одной из главных особенностей экологии и эпидемиологии *F. tularensis* subsp. *holarctica*. После инфицирования эукариотических клеток бактерии *F. tularensis* быстро диссеминируют и размножаются в селезенке, печени, легких, лимфатических узлах и костном мозге [8, 9].

Подвид *F. tularensis* subs. *novicida* никогда не идентифицировали у диких животных и членистоногих переносчиков. Единственным источником изолята *F. tularensis* subs. *novicida* была вода в штате Юта (США, 1951 г.). Позже сообщалось о выделении и идентификации новицидоподобного подвида *F. tularensis* из раны на ноге, полученной в солоноватой воде на территории Австралии [10, 11]. Известно, что *F. tularensis* subs. *novicida* может вызывать заболевание только у людей с ослабленным иммунитетом и обладает сниженной вирулентностью для кроликов [12]. Обычно этот подвид используют в качестве объекта для лабораторных исследований, поскольку он способен инфицировать макрофаги *in vitro* и вызывать заболевания у мышей [13].

По некоторым данным, биопленочные культуры приобретают свойства, при которых бактериальные клетки способны вызывать более выраженные патологические изменения в органах и тканях [14]. Также имеются сведения о том, что *F. tularensis*, культивируемая в питательном

бульоне, быстро и спонтанно переходит в неподдающееся культивированию состояние (некультивируемые формы, НФ), пик которого приходится на 7 сутки. При этом клетки туляремийного микроба сохраняют свою жизнеспособность. Фагоциты реагируют на бактерии, находящиеся в состоянии НФ, интенсивно продуцируя провоспалительный цитокин TNF- α , секретируемый в результате сигнала TLR4 (Toll-подобные рецепторы 4 типа). Вместе с тем, клетки макроорганизма, зараженные культивируемым типом туляремийного микроба продуцируют данный цитокин, в количестве, сопоставимом с его продукцией интактными клетками [15].

Исследования, связанные с оценкой иммуногенного потенциала биопленочных культур *F. tularensis* имеет большое фундаментальное и практическое значение. Ключевую роль в активации врожденного иммунитета играют TLR, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и индуцируют развитие иммунного ответа. Выработка цитокинов опосредована экспрессией TLR2. Воспаление, также необходимое для быстрой активации врожденного иммунитета, индуцирует экспрессия TLR4. Лигандами для TLR являются липополисахарид (ЛПС), некоторые белки теплового шока, гликолипиды, липопротеины, липопептиды и др.

ЛПС туляремийного микроба является главным антигенным компонентом клеточной стенки. В его состав входит липид А, О-полисахарид (О-антиген), высоковариабильные углеводы. Липид А и О-антиген в составе ЛПС могут подвергаться модификации. Установлена связь между модификацией компонентов ЛПС *F. tularensis* и способностью туляремийного микроба «ускользнуть» от иммунных процессов. Механизмы защиты возбудителя туляремии от иммунной системы связывают с тем, что рецепторам TLR сложно идентифицировать измененную структуру ЛПС рецепторами [8]. Установлено, что вирулентность подвидов *F. tularensis* зависит от соотношения массы углеводной части (основная часть состоит из О-антигена) и массы гидрофобной (липид А). Чем выше это соотношение, т.е. масса гидрофильной части больше массы липида А, тем наиболее вирулентный подвид [16].

Способность *F. tularensis* нарушать передачу сигналов TLR2 и оставаться незамеченным для клеток макроорганизма на ранних стадиях после заражения играет центральную роль, что обеспечивает репликацию и выживание туляремийного микроба во внутриклеточной нише [17]. Уровень экспрессии TLR2, индуцированной *Francisella*, варьирует в зависимости от подвида. Установлено, что *F. tularensis* subs. *novicida* значительно увеличивает экспрессию TLR2 после заражения, в то время как при инфицировании *F. tularensis* уровень TLR2 снижается [18].

Таким образом, изучение экспрессии генов Toll-подобных рецепторов экспериментальных животных важно для выяснения особенностей иммунных механизмов хозяина, которые активируются при проникновении в его клетки патогенных микроорганизмов, поскольку эти рецепторы являются основными рычагами системы врожденной реакции организма, инициирующей иммунный ответ. Исследование экспрессии

генов TLR2 и TLR4 в иммунокомпетентных клетках экспериментальных животных под действием биопленочных культур *F. tularensis* позволит оценить иммуногенный потенциал и адаптивную пластичность различных штаммов туляремийного микроба и может послужить фундаментом для разработки способов оптимизации оценки иммунного ответа на туляремийную инфекцию.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние биопленочных и агаровых культур *F. tularensis* на экспрессию генов TLRs 2 и 4 типов клетками крови и селезенки белых мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использованы семисуточные биопленочные и двухсуточные агаровые культуры аттенуированного вакцинного штамма *F. tularensis* subs. *holarctica* 15B линии НИИЭГ (далее *F. tularensis* 15B) и штамма *F. tularensis* subs. *novicida* И-384 (далее *F. tularensis* И-384), полученные из музея живых культур ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. Агаровую культуру получали путем выращивания туляремийной бактерии на FT-агаре с глюкозой, а биопленочную – на мясопептонном бульоне (МПБ) с добавлением глюкозы [19].

Исследование проведено на 125 сертифицированных беспородных белых мышах (НПО «Вектор») обоих полов, стандартных по условиям содержания и весу (18–20 г). Работа проводилась в соответствии с требованиями СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», а также с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях и «Правил надлежащей лабораторной практики», утвержденных приказом Министерства здравоохранения № 199н от 01.04.2016 года. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института (протокол № 3 от 01.06.2020 г., протокол № 7 от 15.11.2021 г.).

Животных разделили на 4 опытные и одну контрольную группы (по 25 особей). Культуру клеток в концентрации 4 КОЕ/мл (LD_{50}) вводили белым мышам подкожно во внутреннюю поверхность правого бедра в дозе 0,5 мл: I группе – агаровую культуру штамма *F. tularensis* 15B, II – биопленочную культуру штамма *F. tularensis* 15B, III – агаровую культуру штамма *F. tularensis* И-384, IV – биопленочную культуру штамма *F. tularensis* И-384. В контрольной (V) группе использовали интактных животных. Наблюдения проводили в течение 14 суток. Из эксперимента белых мышей выводили гуманным способом. Забор биологического материала (кровь, селезенку) осуществляли на 1, 2, 3, 7 и 14 сутки. Кровь использовали цельную, селезенку гомогенизированной.

Материал подвергали обеззараживанию согласно методическим указаниям МУ 3.5.5.1034-01. Исследуемые образцы (100 мкл) и лизирующий буфер (300 мкл) помещали в микропробирки на 1,5 мл типа «Eppendorf», смешивали и прогревали при температуре 65 °C в течение 15 мин.

Экстракцию РНК из биологического материала проводили с помощью комплекта реагентов для выделения тотальной РНК из цельной крови, клеточных культур и образцов тканей РНК-ЭКСТРАН (ООО «Синтол», г. Москва) в соответствии с инструкцией производителя. Для расщепления геномной ДНК в пробах применяли фермент ДНКаза (ООО «Синтол», г. Москва) согласно инструкции. Инкубирование образцов при 37 °C в течение 30 минут и термической инактивации при 75 °C – 10 мин, приводило к полному распаду геномной ДНК, отсутствие которой оценивали с помощью ПЦР-РВ. Затем, определяли концентрацию РНК в пробе с помощью спектрофотометра NanoDrop (Thermo Fisher, США) и приводили содержание РНК к 0,1 нг/мкл.

Синтез комплементарной ДНК на матрице одноцепочечной РНК проводили с использованием набора реагентов для проведения реакции обратной транскрипции (ОТ) и приводили концентрацию кДНК к 50 нг/мкл. Для определения относительной концентрации (ОК) комплементарной ДНК (кДНК), полученной в результате реакции обратной транскрипции применяли метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с помощью набора реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I (ООО «Синтол», г. Москва). При постановке реакции использовали канал детекции FAM при следующих условиях: предварительная инкубация – 50 °C в течение 2 мин, начальная стадия денатурации при 95 °C – 2 мин, затем 40 циклов денатурации в течение 15 с при 95 °C и отжига при 60 °C – 30 с. Амплификацию проводили в трех повторах, в качестве отрицательного контроля использовали деионизированную воду. Относительную концентрацию генов TLRs определяли с помощью порогового цикла (C_T) и нормировали относительно гена «домашнего хозяйства» GAPDH, который кодирует фермент глицеральдегид-3-фосфатдегидрагеназы. Используемые в реакциях специфические пары праймеров мышинных TLR2, TLR4 и GAPDH [20], синтезированные ООО «Люмпипроб РУС» (Россия), представлены в таблице 1. ПЦР-РВ проводили в амплификаторе детектирующем ДТ-прайм (ООО «ДНК-технологии», г. Москва).

ПЦР-РВ проводили в амплификаторе детектирующем ДТ-прайм (ООО «ДНК-технологии», г. Москва).

Исследование по оценке уровня экспрессии генов TLRs проводили в трех независимых репликациях, оценивали внутритестовую и межтестовую вариабельность данных, определяя коэффициенты вариации и стандартное отклонение. Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel. Достоверность между группами оценивали непараметрическим методом U-критерия Манна – Уитни. Относительную концентрацию выражали в условных единицах (у.е). Результаты считали достоверными при значении $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 1

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРАЙМЕРЫ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

TABLE 1

SPECIFIC PRIMERS USED IN REAL-TIME PCR

№	Ген	Последовательность нуклеотидов (5'→3')	Длина продукта (bp)
1	GAPDH	F: TGAGCAAGAGAGGCCCTATC R: AGGCCCTCCTGTTATTATG	94
2	TLR2	F: CAGCTGGAGA AACTCTGACCC R: CAAAGAGCCTGAAGTGGGAG	193
3	TLR4	F: CAACATCATCCAGGAAGGC R: GAAGGCGATACAATTCCACC	206

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что введение, как агаровой, так и биопленочной культуры *F. tularensis* И-384, индуцирует экспрессию гена TLR2 в клетках крови экспериментальных животных уже на 1 сутки с последующим повышением к 14 суткам, а в селезенке на 2 сутки и активным повышением уровня данного показателя к окончанию исследования (14 сутки). Так, в IV группе животных ОК TLR2 в крови на 1 сутки составила 13,1 у.е., на 2 сутки – 19,1, на 3, 7 и 14 сутки – 24,7; 58,0; 257,0 у.е. соответственно. Таким образом, медианные значения ОК TLR2 в клетках крови были статистически значимо выше значений III группы в 2,3 раза на 1 сутки, в 1,9 раза на 2 сутки, в 2,1 – на 3 и 7 сутки, в 1,8 раза ($p < 0,05$) – на 14 сутки исследования. В IV опытной группе ОК была выше в 2,9 раза на 1 сутки, в 14,7 раза – на 2 сутки в 3,0 раза – на 3 сутки, в 3,8 раза – на 7 сутки и в 4,6 раза ($p < 0,05$) – на 14 сутки наблюдения по сравнению с показателями ОК TLR2 II группы. Необходимо отметить, что введение биопленочной культуры *F. tularensis* 15B (II группа) приводит к повышению уровня экспрессии гена TLR2 в клетках крови в 2,3 раза на 3 сутки и в 6,4 раза – на 7 сутки исследования по сравнению с I группой (табл. 2).

Экспрессия Toll-подобного рецептора 2 типа в селезенке отмечалась во всех опытных группах животных со 2 суток исследования и имела нарастающий характер к 14 суткам (табл. 2). Медианные показатели TLR2 в клетках селезенки животных IV группы статистически значимо выше по сравнению с другими опытными группами на 2, 3 и 7 сутки. При введении биопленочной культурой *F. tularensis* И-384 (IV группа), на 2 сутки показатели ОК статистически значимо выше в 2,5 ($p < 0,05$) раза по сравнению с III группой и в 3,0 раза ($p < 0,05$) по сравнению со II группой. На 3 и 7 сутки установлено статистически значимое повышение экспрессии гена TLR2 в 3,2 и 18,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с III группой и в 1,4 и 1,9 раза ($p < 0,05$) по сравнению со II группой. К 14 суткам отмечалось значительное повышение уровня экспрессии TLR2 в клетках селезенки животных, но статистически значимых различий между биопленочными культурами *F. tularensis*, так же, как и между агаровыми культурами разных подвидов,

не выявлено. ОК гена Toll-подобного рецептора 2 типа I группы составляла 1960 у.е., II – 12301 у.е., III – 2032 у.е., IV – 14632 у.е. Следует отметить, что ОК TLR2 в клетках селезенки II группы животных, инокулированных биопленочной культурой *F. tularensis* 15B, во все сроки наблюдения статистически значимо выше, чем ОК в клетках селезенки I группы. Так, ОК гена TLR2 во II группе выше, чем в I группе в 9,0 раз ($p < 0,05$) на 2 сутки, в 4,7 раза ($p < 0,05$) – на 3 сутки, в 19,8 раза ($p < 0,05$) – на 7 сутки, в 6,3 раза ($p < 0,05$) – на 14 сутки (табл. 2).

Полученные данные указывают на то, что штамм *F. tularensis* И-384, независимо от метода культивирования, более активно индуцирует экспрессию гена TLR2 по сравнению с *F. tularensis* 15B, что может быть связано с его низкой способностью уклоняться от иммунных реакций макроорганизма, а также за счет перехода бактерий в НФ.

Экспрессия гена TLR4 в клетках крови и селезенки белых мышей, инфицированных штаммами *F. tularensis* И-384, отмечалась на 2 сутки, а при введении *F. tularensis* 15B – на 3 сутки наблюдения. Пик увеличения копий гена наблюдался к 7 суткам с последующим его снижением. Установлено, что уровень экспрессии гена TLR4 в крови экспериментальных животных, инфицированных биопленочной культурой *F. tularensis* И-384 (IV группа), статистически значимо выше на 3 сутки в 14,3 раза ($p < 0,05$), на 7 сутки – в 3,6 раза ($p < 0,05$), чем экспрессия гена данного типа Toll-подобного рецептора у животных, которым вводили агаровую культуру *F. tularensis* И-384 (III группа). Также медианные показатели ОК гена TLR4 в клетках крови IV группы статистически значимо превышали данный показатель во II группе на 3 и 7 сутки исследования в 19,9 ($p < 0,05$) и 5,9 ($p < 0,05$) раза соответственно. На 14 сутки отмечалось статистически значимое снижение уровня экспрессии данного гена в клетках крови во II-IV опытных группах (табл. 3).

Выявлены значительные различия в динамике экспрессии TLR4 между агаровой (III) и биопленочной (IV) культурами в клетках селезенки (табл. 3). В группе животных, инокулированных биопленочной культурой *F. tularensis* И-384 (IV группа), зарегистрировано статистически значимое повышение ОК по сравнению с III группой (на 2 сутки в 16,4 раза, на 3 сутки – в 10,8 раза, на 7 сутки – в 14,0 раз и на 14 сутки – в 17,8 раза ($p < 0,05$)).

ТАБЛИЦА 2

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ КДНК ПОСЛЕ ОТ МРНК TLR2 В ОБРАЗЦАХ КРОВИ И СЕЛЕЗЕНКИ БЕЛЫХ МЫШЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ АГАРОВЫМИ И БИОПЛЕНОЧНЫМИ КУЛЬТУРАМИ *F. TULARENSIS*, ME (Q₁-Q₂)

TABLE 2

RELATIVE CDNA CONCENTRATION AFTER OT OF TLR2 MRNA IN BLOOD AND SPLEEN SAMPLES OF WHITE MICE INFECTED WITH AGAR AND BIOFILM CULTURES OF *F. TULARENSIS*, ME (Q₁-Q₂)

Группа	TLR2, у.е.									
	Кровь Срок, сутки					Селезенка Срок, сутки				
	1	2	3	7	14	1	2	3	7	14
I	2,2 (1,9-2,8)	2,0 (1,4-2,6)	3,5 (2,7-3,9)	2,4 (1,7-2,6)	31,2 (27,1-33,5)	1,1 (0,5-2,4)	36,1 (29,3-38,5)	160,0 (154,0-163,0)	160,0 (152,0-164,0)	1960,0 (1845,0-2030,0)
II	4,5 (3,8-4,8)	1,3 (1,2-1,4)	8,1 (7,6-8,3)	15,4 (14,5-17,1)*	56,2 (52,5-58,0)*	1,9 (1,3-2,0)	325,0 (319,0-331,0)	750,0 (739,0-759,0)*	3168,0 (2998,0-3201,0)*	12301,0 (11865,0-12560,0)*
III	5,8 (5,0-6,1)	10,1 (8,9-11,0)	12,0 (10,8-13,1)	28,0 (26,0-30,0)	143,0 (137,0-149,0)	3,1 (2,8-3,6)	395,0 (378,0-410,0)	326,0 (318,0-339,0)	321,0 (316,0-332,0)	2032,0 (1899,0-2025,0)
IV	13,1 (12,1-14,2)	19,1 (18,5-20,4)*	24,7 (23,0-26,0)*	58,0 (55,0-61,0)*	257,0 (253,0-262,0)*	2,2 (1,6-2,5)	968,0 (951,0-980,0)*	1040,0 (902,0-1086,0)*	5920,0 (5299,0-6153,0)*	14632,0 (12986,0-15026,0)*
V	0,1 (0,1-0,2)	0,5 (0,3-0,6)	2,1 (1,5-2,6)	1,1 (0,9-1,5)	2,2 (1,7-2,5)	2,2 (1,8-2,6)	1,2 (0,5-1,5)	3,5 (2,7-3,9)	4,0 (3,4-5,1)	3,7 (2,7-4,6)

Примечание: I – *F. tularensis* 15B (агаровая культура), II – *F. tularensis* 15B (биопленочная культура), III – *F. tularensis* И-384 (агаровая культура), IV – *F. tularensis* И-384 (биопленочная культура), V – контроль; * – $p < 0,05$ по сравнению с агаровыми культурами.

Сравнительный анализ экспрессии гена Toll-подобного рецептора 4 типа в селезенке мышей, инфицированных биопленочной и агаровой культурами *F. tularensis* 15B, выявил статистически значимое повышение ОК во II группе в 24,3 ($p < 0,05$) раза по сравнению с I группой на 3 сутки и в 15,6 ($p < 0,05$) раз на 7 сутки исследования (табл. 3). Достоверных различий между значениями ОК мРНК TLR4 типа у групп животных, зараженных *F. tularensis* И-384 и *F. tularensis* 15B, культивируемых в МПБ, на 1-7 сутки не выявлено. Статистически значимые различия между II и IV группами установлены на 14 сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способность возбудителя туляремии к пленкообразованию является важным условием для выживания микроорганизма. В составе биопленок *F. tularensis* меньше подвержена фагоцитозу и воздействию антибактериальных веществ, что обусловлено барьерной функцией и способностью формировать клетки-персистеры. В связи с этим, образование биопленок можно расценивать как фактор патогенности [8].

Распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) Toll-подобными рецепторами на клетках организма обосновывает роль TLR

в патогенетических механизмах многих заболеваний, в том числе и туляремии. В ходе исследований проведена сравнительная оценка влияния на этот процесс агаровых и биопленочных культур *F. tularensis*. Установлено статистически значимое увеличение экспрессии генов Toll-подобных рецепторов 2 и 4 типов в иммунокомпетентных клетках при экспериментальном инфекционном процессе, вызванном биопленочными культурами *F. tularensis* по сравнению с агаровыми. Показано, что штамм *F. tularensis* subs. *novicida* И-384, независимо от метода культивирования, более активно индуцирует экспрессию гена TLR2 и TLR4 по сравнению с *F. tularensis* subs. *holarctica* 15B.

Таким образом, в ходе исследований выявлены особенности влияния подвидовой принадлежности возбудителя туляремии, так и условий его культивирования на экспрессию генов TLR2 и TLR4 в клетках крови и селезенки белых мышей при экспериментальной туляремии.

Полученные результаты расширяют сведения об иммуно- и патогенезе туляремии и могут быть полезны при разработке новых критериев оценки иммунного ответа на туляремийную инфекцию.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ТАБЛИЦА 3

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ КДНК ПОСЛЕ ОТ МРНК TLR4 В ОБРАЗЦАХ КРОВИ И СЕЛЕЗЕНКИ БЕЛЫХ МЫШЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ АГАРОВЫМИ И БИОПЛЕНОЧНЫМИ КУЛЬТУРАМИ *F. TULARENSIS* 15B И *F. TULARENSIS* И-384, МЕ (Q₁-Q₂)

TABLE 3

RELATIVE CDNA CONCENTRATION AFTER OT OF TLR4 MRNA IN BLOOD AND SPLEEN SAMPLES FROM WHITE MICE INFECTED WITH AGAR AND BIOFILM CULTURES OF *F. TULARENSIS* 15B AND *F. TULARENSIS* I-384, ME (Q₁-Q₂)

Группа	TLR4, у.е.									
	Кровь					Селезенка				
	Срок, сутки					Срок, сутки				
	1	2	3	7	14	1	2	3	7	14
I	0	2,0 (1,3-2,4)	24,1 (22,3-26,0)	19,6 (17,9-21,0)	20,6 (18,9-22,0)	2,5 (1,7-3,1)	4,1 (3,2-4,6)	161,0 (151,0-169,0)	28,9 (26,1-33,5)	3,8 (2,8-4,6)
II	1,1 (0,5-1,3)	0,2 (0,1-0,2)	43,2 (40,9-44,2)*	147,0 (141,0-150,0)*	31,3 (29,7-33,1)	3,9 (2,9-4,6)	4000,0 (2800,0-4800,0)*	3920,0 (3450,0-4310,0)*	4500,0 (4200,0-4860,0)*	2,6 (1,7-3,0)
III	3,2 (2,3-3,9)	15,0 (13,2-16,8)	60,3 (58,4-62,0)	241,0 (229,0-254,0)	22,1 (21,0-23,2)	2,3 (1,7-2,6)	203,0 (180,0-226,0)	420,0 (382,0-446,0)	399,0 (360,0-426,0)	153,0 (139,0-165,0)
IV	2,5 (1,8-3,1)	18,0 (16,5-19,6)	860,0 (826,0-887,0)*	861,0 (839,0-874,0)*	31,2 (28,4-33,8)	3,4 (2,6-4,2)	3320,0 (2999,0-3601,0)*	4520,0 (4120,0-4789,0)*	5600,0 (4982,0-5966,0)*	2720,0 (2450-3010,0)*
V	1,1 (0,5-1,3)	3,6 (2,7-4,1)	5,4 (4,1-5,9)	2,5 (1,8-3,1)	2,3 (1,5-2,9)	2 (1,4-2,7)	4,5 (2,7-5,7)	4 (2,5-6,7)	4,3 (3,4-4,8)	2,0 (1,3-2,2)

Примечание: I – *F. tularensis* 15B (агаровая культура), II – *F. tularensis* 15B (био пленочная культура), III – *F. tularensis* И-384 (агаровая культура), IV – *F. tularensis* И-384 (био пленочная культура), V – контроль, * – $p < 0,05$ по сравнению с агаровыми культурами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schaudinn C, Rydzewski K, Meister B, Grunow R, Heuner K. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* wild-type is able to colonize natural aquatic *ex vivo*. *Front Microbiol.* 2023; (14): 1113412. doi: 10.3389/fmicb.2023.1113412

2. Mlynek K, Lopez CT, Fetterer DP, Williams JA, Bozue JA. Phase variation of LPS and capsule is responsible for stochastic biofilm formation in *Francisella tularensis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2022; 11: 16. doi: 10.3389/fcimb.2021.808550

3. Ильина Т.С., Романова Ю.М. Бактериальные биопленки: роль в хронических инфекционных процессах и поиск средств борьбы с ними. Молекулярная генетика, микробиология. 2021; 39(2): 14-24. [Ilyina TS, Romanova YuM. Bacterial biofilms: their role in chronic infection processes and the means to combat them. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2021; 39(2): 1424. (In Russ.).] doi: 10.17116/molgen20213902114

4. Brunet CD, Hennebique A, Peyroux J, Pelloux I, Caspar Y, Maurin M. Presence of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* DNA in the aquatic environment in France. *Microorganisms.* 2021; 9: 1398. doi: 10.3390/microorganisms9071398

5. Hennebique A, Boisset S, Maurin M. Tularemia as a waterborne disease: a review. *Emerg. Microbes Infect.* 2019; 8(1): 1027-1042. doi: 10.1080/22221751.2019.1638734

6. Ozanic M, Marecic V, Kwaik YA, Santic M. The divergent intracellular lifestyle of *Francisella tularensis* in evolutionarily distinct host cells. *PLoS Pathog.* 2015; 11(12): e1005208. doi: 10.1371/journal.ppat.1005208

7. Hennebique A, Peyroux J, Brunet C, Martin A, Henry T, Knezevic M, et al. Amoebae can promote the survival of *Francisella* species in the aquatic environment. *Emerg Microbes Infect.* 2021; 10(1): 277-290. doi: 10.1080/22221751.2021.1885999

8. Кудрявцева Т.Ю., Мокриевич А.Н. Стратегии выживания, распространения и вирулентности возбудителя туляремии. Инфекция и иммунитет. 2024; 14(1): 9-23. [Kudryavtseva TY, Mokrievich AN. Strategies for tularemia pathogen survival, spread and virulence. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2024; 14(1): 9-23. (In Russ.).] doi: 10.15789/2220-7619-SFT-17576

9. Lewis E, Menanteau-Ledouble S, Tichy A, El-Matbouli M. Susceptibility of common carp and sunfish to a strain of *Francisella noatunensis* subsp. *orientalis* in a challenge experiment. *Dis. Aquat. Organ.* 2016; 121(2): 161-166. doi: 10.3354/dao03044

10. Kingry LC, Petersen JM. Comparative review of *Francisella tularensis* and *Francisella novicida*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014; 4: 35. doi: 10.3389/fcimb.2014.00035

11. Whipp MJ, Davis JM, Lum G, Boer J, Zhou Y, Bearden SW, et al. Characterization of a *novicida*-like sub-

species of *Francisella tularensis* isolated in Australia. *Journal of Medical Microbiology*. 2003; 52(9): 839-842. doi: 10.1099/jmm.0.05245-0

12. Кузнецова Е.М., Волох О.А., Авдеева Н.Г., Самохвалова Ю.И. Характеристика протективного антигенного комплекса из *Francisella tularensis* subsp. *novicida*. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017; (2): 63-66. [Kuznetsova EM, Volokh OA, Avdeeva NG, Samokhvalova Yul. Characteristics of the protective antigen complex obtained from *Francisella tularensis* ssp. *novicida*. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2017; (2): 63-66. (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2017-2-63-66

13. Biot FV, Bachert BA, Mlynek KD, Toothman RG, Koroleva GI, Lovett SP, et al. Evolution of Antibiotic Resistance in Surrogates of *Francisella tularensis* (LVS and *Francisella novicida*): effects on biofilm formation and fitness. *Frontiers in Microbiology*. 2020; 11: 593542. doi: 10.3389/fmicb.2020.593542

14. Титова С.В., Анисимова А.С., Аронова Н.В. Образование биопленки *Klebsiella pneumoniae* на абиотическом субстрате. Материалы VIII Национального конгресса бактериологов. М.: Изд. Династия. 2023: 133-134. [Titova SV, Anisimova AS, Aronova NV. Formation of *Klebsiella pneumoniae* biofilm on an abiotic substrate. Proceedings of the VIII National Congress of Bacteriologists. Moscow: Dynasty Publishing House. 2023: 133-134. (In Russ.)].

15. Cantlay S, Garrison NL, Patterson R, Wagner K, Kirk Z, Fan J, et al. Phenotypic and transcriptional characterization of *F. tularensis* LVS during transition into a viable but non-culturable state. *Front. Microbiol.* 2024; 15: 1347488. doi: 10.3389/fmicb.2024.1347488

16. Горбатов А.А., Титарева Г.М., Кравченко Т.Б., Шайхутдинова Р.З., Герасимов В.Н., Мокриевич А.Н. и др.

Влияние химической структуры О-антигена разных подвидов *Francisella tularensis* на иммунологические реакции. *Изв. Саратов. ун-та. Нов. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2019; 19(2): 207-215. [Gorbatov AA, Titareva GM, Kravchenko TB, Shaykhutdinova RZ, Gerasimov VN, Mokrievich AN, et al. Effect of the O-Antigen Chemical Structure in Different Subspecies of *Francisella tularensis* on Immunological Reactions. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*. 2019; 19(2): 207-215. (In Russ.)]. doi: 10.18500/1816-9775-2019-19-2-207-215

17. Benziger PT, Kopping EJ, McLaughlin PA, Thanasi DG. *Francisella tularensis* disrupts TLR2-MYD88-p38 signaling early during infection to delay apoptosis of macrophages and promote virulence in the host. *mBio*. 2023; 14(4): 01136-23. doi: 10.1128/mbio.01136-23

18. Gillette DD, Tridandapani S, Butchar JP. Monocyte/macrophage inflammatory response pathways to combat *Francisella* infection: possible therapeutic targets? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014; (4): 18. doi: 10.3389/fcimb.2014.00018

19. Наумова К.В., Мазепа А.В., Сынгеева А.К., Куликалова Е.С. Исследование способности штаммов *Francisella tularensis* к образованию биопленки. *Санитарный врач*. 2021; (8): 69-74. [Naumova KV, Mazepa AV, Syngeeva AK, Kulikalova ES. Study of the ability of *Francisella tularensis* strains to biofilm formation. *Sanitary Doctor*. 2021; (8): 69-74. (In Russ.)]. doi: 10.33920/med-08-2108-10

20. Lin X, Fang D, Zhou H, Su SB. The expression of Toll-like receptors in murine Müller cells, the glial cells in retina. *Neurol Sci*. 2013; 34(8): 1339-46. doi: 10.1007/s10072-012-1236-1

Сведения об авторах

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Пятидесятникова Анна Борисовна – младший научный сотрудник ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Юрьева Ольга Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; e-mail: olga.yur1963@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7357-2219>

Корытов Константин Михайлович – научный сотрудник ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; e-mail: konstmikhkor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1137-6049>

Старовойтова Татьяна Пантелеевна – научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0952-8755>

Мазепа Андрей Владимирович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0843-4757>

Наумова Ксения Викторовна – младший научный сотрудник эпидемиологического отдела ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5250-7530>

Балахонов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Information about the authors

Valentina I. Dubrovina – Dr. Sc. (Biol.), Head of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: dubrovinavalya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Anna B. Pyatidesyatnikova – Junior Research of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor;

e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Olga V. Yurieva – Cand. Sc. (Biol.), senior researcher of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: olga.yur1963@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7357-2219>

Konstantin M. Korytov – Research Officer, Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor; e-mail: konstmikhkor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1137-6049>

Tatyana P. Starovoytova – Research Officer of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0952-8755>

Andrey V. Mazepa – Cand. Sc. (Med.), Leading Researcher of Department of Epidemiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0843-4757>

Ksenia V. Naumova – Junior researcher of the Epidemiologic Department of the Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5250-7530>

Sergey V. Balakhonov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

ВЛИЯНИЕ ИЗОНИАЗИДА И ЕГО КОМПОЗИЦИЙ С ОКИСЛЕННЫМ ДЕКСТРАНОМ НА АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ДЕСТРУКЦИИ В ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ С БЦЖ-ГРАНУЛЕМАТОЗОМ

**Синявская А.М.,
Троицкий А.В.,
Быстрова Т.Н.,
Селятицкая В.Г.,
Шкурупий В.А.**

Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский
центр фундаментальной
и трансляционной медицины»
(630117, Новосибирская обл.,
г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Синявская Анна Максимовна,
e-mail: an.sadykova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Туберкулез находится в числе самых распространенных инфекционных заболеваний человека. Один из основных препаратов для лечения туберкулеза – изониазид, обладающий целым спектром нежелательных явлений, в том числе гепатотоксичностью, в связи с чем, поиск путей снижения его токсических реакций является актуальным.

Цель исследования. Оценить степень повреждения печени и уровни цитокинов IL-6 и TNF- α , металлопротеиназ MMP1, MMP9, а также ингибитора протеиназы TIMP-1 в печени мышей, пораженной БЦЖ-гранулематозом, используя иммуногистохимический метод, после интраперитонеального введения изониазида, декстразида, липосомальной формы декстразида (ЛФД) и ингаляционного введения ЛФД.

Методы. Самцов мышей линии BALB/c (n=50) инфицировали ретроорбитальным введением вакцины БЦЖ. Через 3 месяца начали введение изониазида или его композиций с окисленным декстраном дважды в неделю в дозе 14 мг/кг массы тела в течение двух месяцев; контрольной группе вводили раствор NaCl. После забора печени проводили гистологическую обработку и иммуногистохимическое исследование.

Результаты. Через 5 месяцев после заражения в печени были обнаружены туберкулезные гранулемы. Общее количество гранулем, получавших все формы изониазида, сократилось, но наиболее эффективной была ЛФД, вводимая ингаляционно. Объемные плотности лимфоидных инфильтратов и деструкции были максимальными в печени мышей, получавших NaCl; в группах с изониазидом эти показатели были ниже. Количество клеток, продуцирующих IL-6, MMP1 и MMP9 было максимальным в группе с изониазидом, а TNF- α – в группе с NaCl; минимальные величины этих показателей наблюдали у мышей, получавших ЛФД. Количество клеток, продуцирующих TIMP1, было максимальным в группах, получавших ЛФД.

Заключение. Через 2 месяца после начала применения форм изониазида снизилось количество микобактерий туберкулеза (МБТ) в печени, особенно при ингаляционном введении ЛФД, которая способствует модуляции воспалительного ответа в тканях и сокращению деструкции за счет системного противовоспалительного действия, возможно обусловленного окисленным декстраном в ЛФД.

Ключевые слова: туберкулез, изониазид, декстразид, мыши, цитокины, металлопротеиназы

Статья поступила: 31.10.2024
Статья принята: 29.05.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Синявская А.М., Троицкий А.В., Быстрова Т.Н., Селятицкая В.Г., Шкурупий В.А. Влияние изониазида и его композиций с окисленным декстраном на активность процессов воспаления и деструкции в печени мышей с БЦЖ-гранулематозом. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 217-225. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.23

EFFECT OF ISONIAZID AND ITS COMPOSITIONS WITH OXIDIZED DEXTRAN ON THE ACTIVITY OF INFLAMMATION AND DESTRUCTION PROCESSES IN THE LIVER OF MICE WITH BCG GRANULOMATOSIS

Sinyavskaya A.M.,
Troitskii A.V.,
Bystrova T.N.,
Selyatitskaya V.G.,
Shkurupy V.A.

Federal Research Center of Fundamental
and Translational Medicine
(Timakova str., 2, 630117, Novosibirsk
Oblast, Novosibirsk, Russian Federation)

Corresponding author:
Anna M. Sinyavskaya,
e-mail: an.sadykova@yandex.ru

RESUME

Introduction. Tuberculosis is among the most common infectious diseases in humans. One of the main drugs for treating tuberculosis, isoniazid, has a wide range of adverse effects, including hepatotoxicity, making the search for ways to reduce its toxic reactions highly relevant.

The aim of the study was to assess liver damage, as well as the levels of the cytokines IL-6 and TNF- α , metalloproteinases MMP1 and MMP9, and the protease inhibitor TIMP-1 in mice with BCG granulomatosis. These factors were evaluated immunohistochemically following intraperitoneal injection of isoniazid, dextrazide, or a liposomal form of dextrazide (LFD), along with its inhalational injection.

Methods. Fifty male BALB/c mice were infected with BCG vaccine via retroorbital route. After 3 months, isoniazid or its compositions with oxidized dextran were injection twice a week at a dose of 14 mg/kg body weight for 2 months; the control group received NaCl solution. Liver was followed by histological processing and immunohistochemistry.

Results. Tuberculosis granulomas were detected in the liver 5 months after infection. The total number of granulomas was reduced in mice receiving all forms of isoniazid, but LFD injection by inhalation was the most effective. The volume densities of lymphoid infiltrates and tissue damage were greatest in the livers of mice injected with NaCl, with lower values observed in the isoniazid-treated groups. The number of cells producing IL-6, MMP1, and MMP9 was highest in the isoniazid group, while TNF- α production was highest in the NaCl group. The lowest values for these parameters were observed in mice treated with LFD. The number of cells producing TIMP1 was highest in the groups receiving LFD.

Conclusion. Two months after starting the isoniazid treatments, the amount of mycobacterium tuberculosis (MBT) in the liver decreased, particularly with the inhalational injection of LFD. This suggests that LFD helps modulate the inflammatory response in tissues and reduces damage, likely due to the systemic anti-inflammatory effect of oxidized dextran in the LFD.

Keywords: tuberculosis, isoniazid, dextrazide, mice, cytokins, metalloproteinases

Received: 31.10.2024
Accepted: 29.05.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Sinyavskaya A.M., Troitskii A.V., Bystrova T.N., Selyatitskaya V.G., Shkurupy V.A. Effect of isoniazid and its compositions with oxidized dextran on the activity of inflammation and destruction processes in the liver of mice with BCG granulomatosis. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 217-225. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.23

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время туберкулез остается одним из наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний [1]. Основным способом лечения туберкулеза является химиотерапия, однако длительность курса и связанные с ней побочные эффекты серьезно ухудшают жизнь пациентов и приводят к снижению приверженности к лечению, вплоть до полного его прекращения. Один из основных препаратов для лечения туберкулеза – изониазид, претерпевая биотрансформацию в печени, в результате даёт большое количество токсичных метаболитов, вызывая нарушения функций печени [2]. Низкая приверженность к лечению является причиной снижения его эффективности, возникновению рецидивов заболевания, и, самое тяжелое – развитию лекарственной устойчивости микобактерий к препаратам [1]. Эти обстоятельства подчеркивают необходимость детального понимания взаимодействия между организмом и микобактерией, а также требует разработки новых стратегий лечения, включая методы, ориентированные на организм хозяина.

Воздействие инфекционных агентов вызывает в организме различные реакции, включая воспалительные, сопровождающиеся синтезом провоспалительных цитокинов. Современные исследования, проведенные за последние два десятилетия в области изучения взаимодействия между организмом-хозяином и возбудителем, подтверждают, что клинические проявления туберкулеза в значительной степени связаны с сильной воспалительной реакцией, вызванной неадекватной реакцией иммунной системы хозяина на микробные агенты [3]. В этом контексте уровни провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-12 семейства, IL-1, IL-4, интерфероны типа I, TGF- β и IFN- γ , демонстрируют прямую связь с тяжестью заболевания [4]. Также стоит отметить, что высокий уровень провоспалительных цитокинов связан с интенсификацией деструктивных изменений в тканях. Например, TNF- α необходим для формирования и поддержания гранул, которые изолируют очаги инфекции и, тем самым, ограничивают распространение бактерий, однако избыточное образование этого цитокина связано с усилением воспаления.

При туберкулёзном воспалении активизируются разнообразные контрольные механизмы, что приводит к мобилизации гидролитических ферментов, среди которых особенно важное место занимают матриксные металлопротеиназы (MMP) [5]. Белки, взаимодействующие с МБТ, активируют металлопротеиназы, отвечающие за разрушение внеклеточного матрикса. У металлопротеиназ существуют специфические ингибиторы – тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP). Соотношение активностей MMP и TIMP регулирует состояние матрикса. При этом избыток активности MMP или недостаток активности TIMP могут спровоцировать излишнюю деграцию внутриклеточного матрикса и разрушение тканей.

В ФИЦ ФТМ было синтезировано вещество – декстразид, которое представляет собой соединение окисленного декстрана с изониазидом [6]. Было продемонстрировано, что данная форма изониазида эффективно устраняет из организма экспериментальных животных *Mycobacterium bovis* [7]. В результате последующих исследований для снижения токсического действия изониазида была создана липосомальная форма декстразида (ЛФД). Исходная концепция предполагала, что липосомы, нагруженные декстразидом и существенно превосходящие по размерам молекулу изониазида, будут активно захватываться макрофагами [8]. В результате чего активное антибактериальное вещество будет попадать в наиболее плотно населенные микобактериями участки – гранулемы [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить степень повреждения печени и уровни цитокинов IL-6 и TNF- α , металлопротеиназ MMP1, MMP9, а также ингибитора протеиназы TIMP-1 в печени мышей, пораженной микобактериальным гранулематозом, вызванным введением вакцины БЦЖ, с использованием иммуногистохимического метода, после интраперитонеального введения изониазида, декстразида и ЛФД, а также ингаляционного введения ЛФД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На проведение экспериментов было получено разрешение локального комитета по биомедицинской этике ФИЦ ФТМ (протокол № 19 от 22 мая 2020 г.). Работу с животными осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Правила лабораторных работ с грызунами и кроликами».

Эксперименты проводили с использованием 50 самцов мышей линии BALB/c с массой тела 19–22 грамма, полученных из ЦКП «Виварий конвенциональных животных» ФИЦ ИЦиГ СО РАН, после прохождения ими двухнедельного карантина. Мыши линии BALB/c обладают относительно большой продолжительностью жизни, менее склонны к злокачественным образованиям по сравнению с другими инбредными линиями, животные этой линии достаточно спокойны и при длительном совместном содержании избегают драк, что делает их оптимальным выбором для исследования течения длительного инфекционного процесса. Животных содержали в хорошо вентилируемом, отопляемом помещении вивария на стандартной неограниченной диете со свободным доступом к воде, с общим световым режимом, в стандартных полипропиленовых клетках для содержания мышей, по 5 голов в клетке, площадь пола на одну мышь составляла 130 см².

Инфицирование осуществляли путем ретроорбитального введения 0,5 мг микробных агентов из вакцины БЦЖ в 0,2 мл 0,85 % изотонического раствора NaCl с целью моделирования диссеминированного

туберкулёзного процесса. При введении в ретроорбитальный венозный синус бактерии из вакцины разносятся по организму гематогенным способом, оседая и образуя гранулемы в печени и легких. Вакцину БЦЖ-М получали из ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Вакцина представляет собой аттенуированную, не контаминированную посторонними микроорганизмами культуру микобактерий вакцинного штамма *Mycobacterium bovis*, субштамм BCG-1 (Russia). Использование для заражения животных *M. bovis* из вакцины БЦЖ позволяет вызывать хронический гранулематозный процесс, при котором животные не гибнут от острого течения заболевания. Так, в проведенном исследовании не было отмечено гибели животных в ходе эксперимента.

По истечении 3 месяцев персистенции инфекции начинали интраперитонеальное введение фармацевтических композиций, растворенных в 0,9 % растворе NaCl. Интраперитонеальный способ введения средств был выбран как приближенный по эффекту к внутривенному, но технически проще осуществимый при многократном введении. Животным первой группы (контроля) вводили интраперитонеально раствор NaCl, мыши второй группы получали изониазид, мыши третьей группы – декстразид, мыши четвертой группы – ЛФД, а мыши пятой группы получали ЛФД ингаляционно, в каждой группе было по 10 мышей. В работе использовали водный раствор изониазида производителя «Fluka Analytical» (США); декстразид и ЛФД синтезировали в ФИЦ ФТМ [6, 7, 8]. Доза изониазида во всех группах мышей составляла 14 мг/кг массы тела животного в соответствии с принятыми максимальными дозами изониазида в лечении туберкулёза (Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2024). Введение фармацевтических композиций осуществляли в течение двух месяцев, дважды в неделю.

Мышам пятой группы ЛФД вводили по аналогичному графику ингаляционно, поскольку подавляющее число случаев туберкулёза — это легочная форма, и при ингаляционном способе введения фармацевтическая композиция может доставляться непосредственно к инфекционному очагу, повышая в нем уровень лечебного средства и уменьшая побочные системные эффекты. Доза ЛФД при ингаляционном введении была такой же, как и при интраперитонеальном введении. Для ингаляционного введения использовали ультразвуковой ингалятор «Муссон», в камеру которого помещали мышей и распыляли при комнатной температуре 2 % раствор препарата ЛФД, доза препарата на одно животное соответствовала дозе, применяемой при внутрибрюшинном введении. Мышей извлекали из камеры после полного испарения ингалируемой жидкости.

Спустя 2 месяца после начала введения препаратов, животные были выведены из эксперимента под эфирным наркозом.

Ткань печени фиксировали в 10 % растворе забуференного формалина, после чего ее подвергали стандартной гистологической обработке. Полученные

срезы окрашивали гематоксилином и эозином в соответствии с общепринятой методикой [10]. Иммуногистохимическое исследование тканей осуществляли с использованием метода непрямой пероксидазной реакции с моноклональными антителами, специфичными для IL-6, TNF- α , MMP1, MMP9 и TIMP-1 (1:100, Abcam). Определение количества и расположения микобактерий осуществляли с использованием иммуногистохимического окрашивания тканей с антителами к микобактерии (1:100, Abcam). Для определения объемной плотности положительно окрашенных клеток применяли специализированную программу ImageJ (ИНСToolbox), которая позволяет анализировать процент специализированного окрашивания.

Деструктивными изменениями паренхимы печени считали области микронекрозов и зоны гепатоцитов в состоянии гидропической дистрофии. Для оценки объемной плотности (Vv) деструктивных изменений и лимфоидных инфильтратов определяли процентную долю площади, занимаемую внутри закрытой тестовой системы, состоящей из 100 регулярно расположенных точек на площади $33,64 \times 10^5$ мкм².

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием статистической программы Statistica 10.0 (StatSoft, данные о лицензии: Серийный номер (SN) BX112F212428FA-8 CD Key 5VNZUVN8UUXUJNV58RKV). Для оценки межгрупповых различий использовали Н-критерий Краскела – Уоллиса, при обнаружении статистически значимых различий между группами далее проводили апостериорные сравнения с использованием критерия Манна – Уитни. Результаты представлены как средняя величина показателя и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$). Вероятность справедливости нулевой гипотезы (p) принимали при 5 % уровне значимости ($p < 0,05$).

Данные, представленные на столбчатых диаграммах, с целью повышения наглядности представления и межгруппового сравнения результатов были нормированы на показатели группы контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 5 месяцев после заражения в печени мышей группы контроля были обнаружены туберкулезные гранулемы, состоящие, судя по морфологическим критериям, из макрофагов, лимфоцитов и эпителиоидных клеток, что согласуется с литературными данными [11]. Большая часть гранулём располагалась вокруг кровеносных сосудов, преимущественно вен, что связано со способом заражения (рис. 1).

Численность гранулём на единицу площади значительно уменьшалась при использовании всех форм изониазида, но наиболее эффективно себя показала ЛФД (рис. 2), при этом ингаляционное и интраперитонеальное введение показало сходный результат (рис. 3). Сходную динамику продемонстрировала и объемная плотность гранулём. Можно предполагать, что уменьшение объемной плотности гранулём, с сохранением

среднего диаметра, связано с полным «рассасыванием» мелких гранулём после элиминации МБТ внутри.

Через 5 месяцев после заражения все микобактерии были захвачены макрофагами, свободные МБТ иммуногистохимическим методом не определялись. Большая часть (около 60 % в группах мышей, не получавших препараты, и более 85 % в группах мышей,

получавших формы изониазида) найденных МБТ обнаруживались внутри макрофагов гранулем, меньшая часть присутствовала в свободных макрофагах. Это указывает на активное «встраивание» свободных макрофагов, захвативших микобактерии, в гранулемы [8].

Общее количество микобактерий в печени существенно уменьшилось у мышей, которым вводили

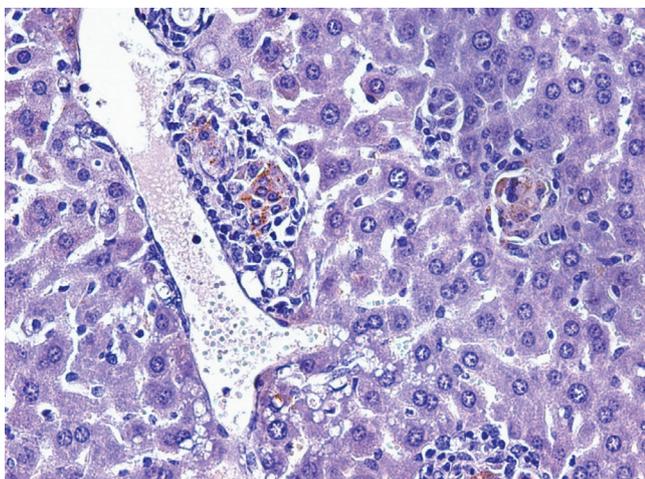


РИС. 1. x200. ИГХ с антителами к МБТ. Гранулёмы с МБТ. Животные, зараженные БЦЖ, без лечения

FIG. 1. x200. Histo-chemical study with antibodies to MBT. Granulomas with MBT. Animals infected with BCG, without treatment

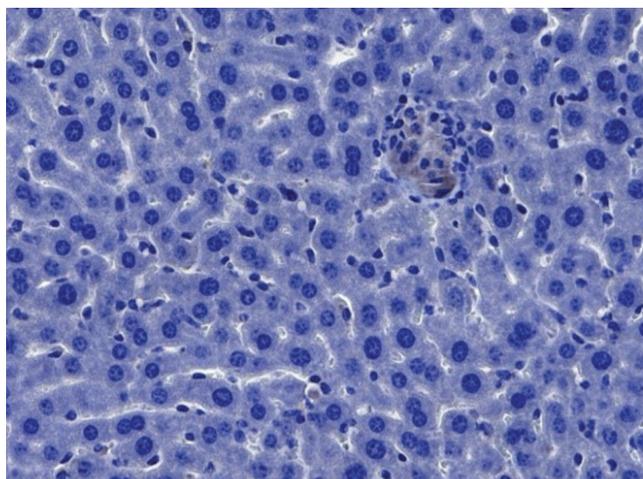


РИС. 2. x200. ИГХ с антителами к МБТ. Гранулёмы с МБТ. Животные, зараженные БЦЖ, с введением ЛФД интраперитонеально

FIG. 2. x200. Histo-chemical study with antibodies to MBT. Granulomas with MBT. Animals infected with BCG, with intraperitoneal administration of LFD

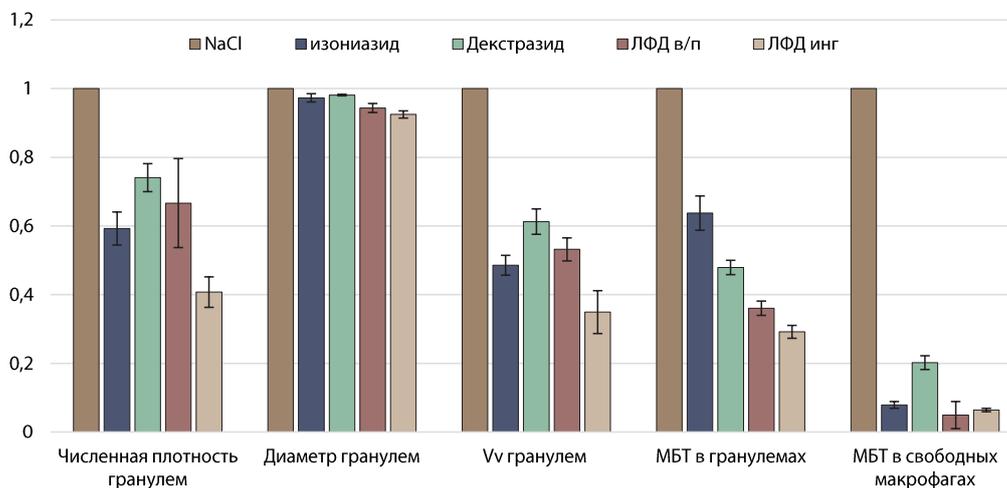


РИС. 3. Объемная плотность МБТ в гранулёмах и свободных макрофагах, численная и объемная плотность гранулём, диаметр гранулём в печени мышей после 3 месяцев заражения БЦЖ и через 2 месяца введения изониазида или его композиций с окисленным декстраном

Примечание: по оси ординат приведены относительные значения величин показателей, нормированные на величины показателей в группе мышей, получавших NaCl. * – достоверные различия по сравнению с группой без лечения; # – достоверные различия по сравнению с группой, получавшей изониазид.

FIG. 3. Volume density of MBT in granulomas and free macrophages, numerical and volume density of granulomas, diameter of granulomas in the liver of mice after 3 months of BCG infection and after 2 months of injection of isoniazid and its compositions with oxidized dextran
Note. The ordinate axis shows the relative values of the numerical and volumetric density of granulomas, the diameter of granulomas, the volumetric density of mycobacteria in granulomas and free macrophages, normalized to the indicators of the group injection NaCl. * – differences compared to the group without treatment; # – differences compared to the group receiving isoniazid.

разные формы изониазида, особенно количество МБТ в свободных макрофагах (рис. 3), что обусловлено более лёгким доступом молекул активного вещества в цитоплазму свободно лежащих клеток в отличие от компактно расположенных клеток в составе гранулёма.

Самой эффективной в элиминации микобактерий была ЛФД, вводимая как интраперитонеально, так и ингаляционно. Предположительно, это связано с лучшим захватом макрофагами крупных липосомальных частиц с последующим высвобождением и накоплением активного вещества (декстразида) в гранулёме.

После 2 месяцев введения препаратов в паренхиме печени мышей с помощью иммуногистохимического метода с соответствующими антителами были выявлены клетки, продуцирующие провоспалительные цитокины IL-6 и TNF- α , а также определена объемная плотность лимфоидных инфильтратов (рис. 4). Клетки, продуцирующие провоспалительные цитокины, распределялись неравномерно, концентрируясь вокруг гранулём и зон максимального разрушения ткани. Сходным образом распределялись в ткани печени и лимфоидные инфильтраты. Объемная плотность и интенсивность окраски этих клеток была максимальной у мышей в группе без введения препаратов, а у мышей в группах, получавших формы изониазида, значения этого параметра достоверно не отличались друг от друга и были меньше, чем в группе мышей с введением NaCl.

Объемная плотность клеток печени, продуцирующих IL-6, была максимальной среди всех зараженных животных в группе мышей, получавших изониазид.

Можно предположить, что это связано с дополнительным цитотоксическим эффектом самого изониазида в дополнение к инфекционному поражению. Минимальное значение этого параметра было в группах мышей, которым вводили ЛФД вне зависимости от способа. Объемная плотность клеток, продуцирующих TNF- α , была максимальной у мышей в группе контроля, а среди групп мышей, получавших препараты, – у животных, получавших изониазид. Минимальное значение данного параметра также было в группе мышей, получавших липосомальную форму изониазида.

На рисунке 5 представлены сведения об уровне продукции белков, влияющих на клеточный матрикс: MMP1, MMP9 и TIMP1, и объемной плотности деструктивных изменений в печени мышей. Отмечено, что уровни металлопротеиназ коррелируют с уровнем деструктивных нарушений паренхимы печени. Показано, что МБТ способствуют увеличению активности ключевых металлопротеиназ в печени [12, 13], что, в конечном счете, инициирует разрушение структур межклеточного матрикса.

Максимальный уровень деструкции в печени и, соответственно, максимальные величины объемной плотности клеток, продуцирующих MMP, зафиксированы у мышей, получавших изониазид, что, скорее всего, связано с токсическим влиянием самого средства, а не с действием инфекционного агента. Минимальное количество деструктивных изменений в печени было у мышей, получавших формы декстразида, причем ингаляционное введение ЛФД показало наилучший результат, возможно в связи с отсутствием

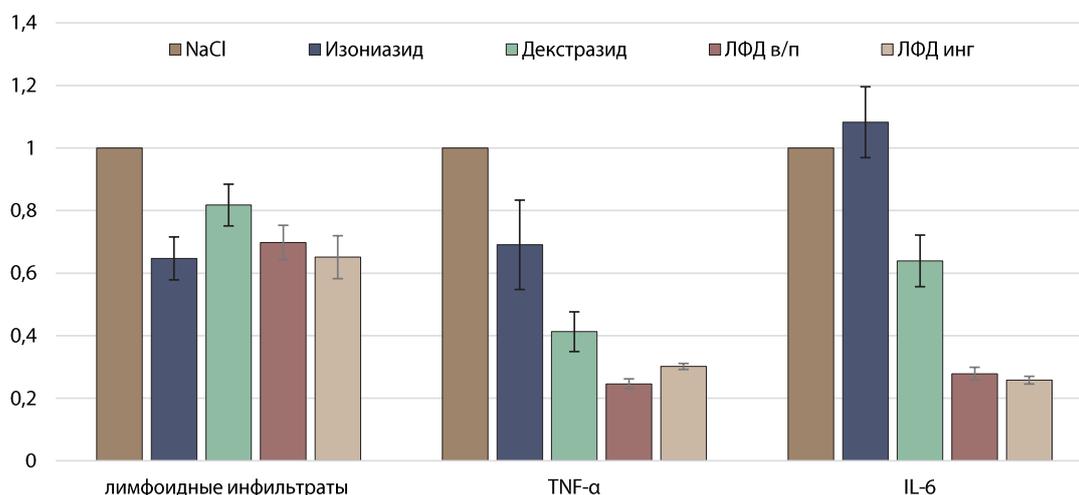


РИС. 4.

Объемная плотность лимфоидных инфильтратов, а также клеток, продуцирующих TNF- α и IL-6, в печени мышей после 3 месяцев заражения БЦЖ и через 2 месяца введения изониазида или его композиций с окисленным декстраном

Примечание: по оси ординат приведены относительные значения величин показателей, нормированные на величины показателей в группе мышей, получавших NaCl. * – достоверные различия по сравнению с группой без лечения; # – достоверные различия по сравнению с группой, получавшей изониазид.

FIG. 4.

Volume density of lymphoid infiltrates, TNF- α and IL-6 in the liver of mice, after 3 months of BCG infection, after 2 months of injection of isoniazid and its compositions with oxidized dextran

Note. The ordinate axis shows the relative values of the volume density of infiltrates, IL-6, TNF- α , normalized to the indicators of the group injection NaCl. * – differences compared to the group without treatment; # – differences compared to the group receiving isoniazid.

дополнительных повреждений, неизбежно возникающих при интраперитонеальном введении.

Повышение объемной плотности клеток, продуцирующих металлопротеиназы, влечет за собой заметные изменения в продукции TIMP1. Согласно полученным в ходе исследования результатам, вне зависимости от состава вводимых фармацевтических композиций, наблюдается обратная корреляция между объемной плотностью клеток, продуцирующих TIMP1 и металлопротеиназы. Подобные результаты также были получены в предшествующих исследованиях [14]. Стоит отметить, что в других научных исследованиях наблюдались различия в изменении активности TIMP1 при увеличении активности MMP [15], активность продукции TIMP1 не изменялась [16] или даже отмечалось её умеренное увеличение [17].

Размещение декстразида в липосомах приводит к увеличению антимикробактериальной эффективности за счет повышения концентрации действующего вещества в участках, где сконцентрированы микробные агенты, таких как цитоплазма макрофагов и гранулемы [6]. Тем не менее, несмотря на элиминацию микобактерий, сопутствующие поражения печени, связанные с действием инфекционного агента и побочным токсическим действием лекарств, сохраняются. Частым осложнением противотуберкулезной терапии являются побочные эффекты противотуберкулезных препаратов, особенно изониазида, до настоящего времени, являющегося наиболее часто применяющимся противотуберкулезным препаратом.

Разработка новых форм существующих препаратов для лечения туберкулеза ставит целью сократить длительность курса лечения и повысить качество жизни пациентов, основываясь на уменьшении побочных эффектов при повышении эффективности антимикробактериального действия. В проведенном нами исследовании спустя 2 месяца после начала применения форм изониазида удалось существенно снизить количество МБТ в печени, в том числе и при технически более простом и менее травматичном ингаляционном введении ЛФД. Кроме того, ЛФД способствует модуляции воспалительного ответа в тканях и сокращению выраженности деструкции за счет системного противовоспалительного воздействия, которое может быть обусловлено присутствием в составе ЛФД окисленного декстрана. За счет системного противовоспалительного влияния окисленный декстран в составе ЛФД способствует снижению гиперэргических иммунологических реакций, которые обычно усугубляют повреждение тканей при туберкулезной инфекции. В этой связи эффективность форм изониазида, содержащих окисленный декстран, может быть обусловлена не только непосредственным бактерицидным действием изониазида, но и способностью окисленного декстрана активировать макрофаги и стимулировать процесс слияния фагосом и лизосом. Этот процесс позволяет преодолеть незавершенный фагоцитоз в патогенезе туберкулеза [18]. В результате повышения функциональной активности клеток наблюдается

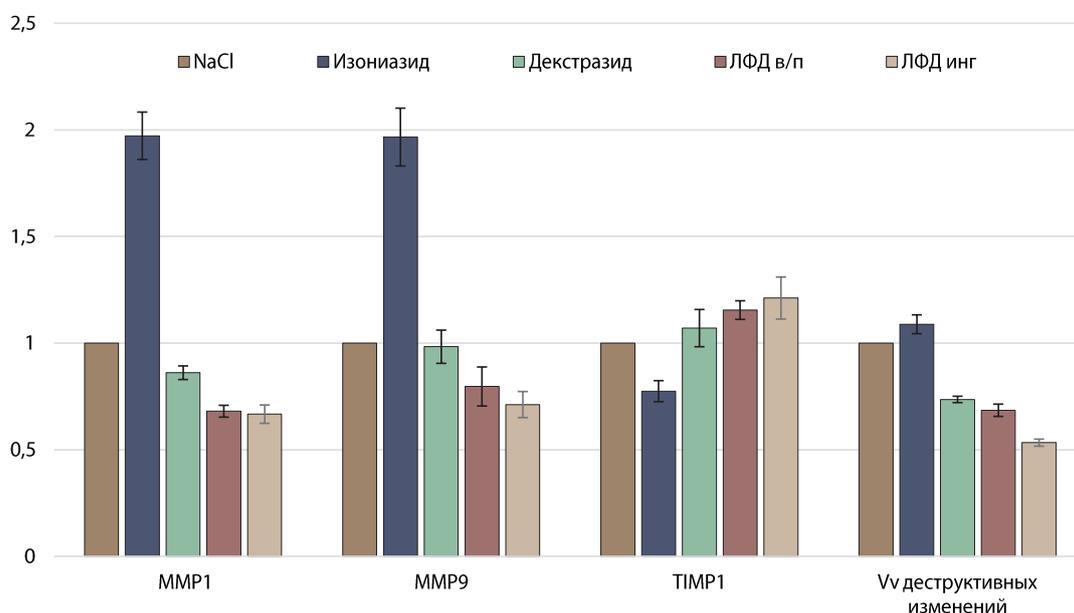


РИС. 5.

Объемная плотность клеток, продуцирующих MMP1, MMP9, TIMP-1, и деструктивных изменений в печени мышей после 3 месяцев заражения БЦЖ и через 2 месяца введения изониазида и его композиций с окисленным декстраном

Примечание: по оси ординат приведены относительные значения величин показателей, нормированные на величины показателей в группе мышей, получавших NaCl. * – достоверные различия по сравнению с группой без лечения; # – достоверные различия по сравнению с группой, получавшей изониазид.

FIG. 5.

Volume density of MMP1, MMP9, TIMP-1 and destructive changes in the liver of mice after 3 months of BCG infection, after 2 months of injection of isoniazid and its compositions with oxidized dextran. The ordinate shows the relative values of the volume density of infiltrates, IL-6, TNF- α , normalized to the indicators of the group injection NaCl. * – differences compared to the group without treatment; # – differences compared to the group receiving isoniazid.

увеличение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ КСФ), что, в свою очередь, «будит» неактивные L-формы, делая их более подверженными действию изониазида [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Через 2 месяца после начала введения изониазида и композиций изониазида с окисленным декстраном снизилось общее количество МБТ в паренхиме печени, объемная и численная плотность гранулём. Липосомальная форма декстразида, вне зависимости от способа введения, проявила большую, по сравнению с изониазидом, эффективность в элиминации микобактерий, персистирующих внутри отдельных макрофагов и макрофагов гранулём. При этом липосомальная форма декстразида оказывала меньшее токсическое действие на печень, особенно при ингаляционном введении ЛФД. Можно предполагать, что модуляция воспалительного ответа в тканях и сокращение выраженности деструкции происходит за счет системного противовоспалительного действия, обусловленного присутствием в составе ЛФД окисленного декстрана.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

Конфликт интересов

Авторы статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. URL: <https://apps.who.int/irLs/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf> [date of access: June 28, 2021].
2. Краснова Н.М., Николаев В.М. Изониазид-индуцированное поражение печени: фармакогенетические аспекты. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022; 2(3): 38-46. [Krasnova NM, Nikolaev VM. Isoniazid-induced liver injury: pharmacogenetic aspects. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022; 2(3): 38-46. (In Russ.)]. doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46
3. Domingo-Gonzalez R, Prince O, Cooper A, Khader SA. Cytokines and chemokines in mycobacterium tuberculosis infection. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4. doi: 10.1128/microbiolspec.TBTB2-0018-2016

4. Kumar NP, Moideen K, Banurekha VV, Nair D, Babu S. Plasma proinflammatory cytokines are markers of disease severity and bacterial burden in pulmonary tuberculosis. *Open forum infectious diseases*. – US: Oxford University Press. 2019; 6(7): ofz257. doi: 10.1093/ofid/ofz257

5. Rohlwinck UK, Walker NF, Ordonez AA, Li YJ, Tucker EW, Elkington PT, et al. Matrix metalloproteinases in pulmonary and central nervous system tuberculosis — a review. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(6): 1350. doi: 10.3390/ijms20061350

6. Жарков А.С., Шкурूपий В.А., Лядов Е.А., Певченко Б.В., Беляев В.Н., Троицкий А.В., и др. Оценка фармакокинетических параметров и токсичности противотуберкулезного средства на основе окисленного декстрана и гидразида изоникотиновой кислоты. *Медицинский альянс*. 2013; 1(4): 55-61. [Zharkov A, Shkurupy V, Lyadov E, Pevchenko B, Belyaev V, Troitsky A, et al. Evaluation of pharmacokinetic parameters and toxicity of anti-tuberculosis drug based on oxidized dextran and the hydrazide of isonicotinic acid. *Medical Alliance*. 2013; 1(4): 55-61. (In Russ.)].

7. Шкурूपий В.А. *Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия*. М., Издательство ПАМН. 2007: 536. [Shkurupy VA. *Tuberculous granulomatosis. Cytophysiology and address therapy*. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2007: 536. (In Russ.)].

8. Архипов С.А., Шкурूपий В.А., Нещадим Д.В., Ахраменко Е.С., Троицкий А.В., Ильин Д.А., и др. Исследование биосовместимости липосом с противотуберкулезным средством (декстразидом) в культуре макрофагов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 9(1): 74-78. [Arkhipov SA, Shkurupy VA, Neshadim DV, Akhramenko ES, Troitskiy AV, Iljin DA, et al. Study of biocompatibility liposomes with antituberculous drug (dekstrazid) in the macrophage cultures. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015; 9(1): 74-78. (In Russ.)].

9. Sinyavskaya AM, Shkurupy VA, Troitskiy AV, Kovner AM. Location of pulmonary mycobacteria tuberculosis and effectiveness of various dextrazide compositions in treatment of mice with BCG induced granulomatosis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020; 169(1): 63-66. doi: 10.1007/s10517-020-04825-6

10. Lillie RD. *Histopathologic technic and practical histochemistry*. N.Y.: Blakiston; 1954: 501.

11. Pagán AJ, Ramakrishnan L. Immunity and immunopathology in the tuberculous granuloma. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015; 5(9): a018499. doi: 10.1101/cshperspect.a018499

12. Kathamuthu GR, Kumar NP, Moideen K, Nair D, Banurekha VV, Sridhar R, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases are potential biomarkers of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 419. doi: 10.3389/fimmu.2020.00419

13. Sabir N, Hussain T, Mangi MH, Zhao D, Zhou X. Matrix metalloproteinases: expression, regulation and role in the immunopathology of tuberculosis. *Cell Prolif.* 2019; 52(4): e12649. doi: 10.1111/cpr.12649

14. Raeeszadeh-Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. Metalloproteinases and their inhibitors: potential for the development of new therapeutics. *Cells*. 2020; 9(5): 1313. doi: 10.3390/cells9051313
15. Liu J, Khalil RA. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigational and therapeutic tools in unrestrained tissue remodeling and pathological disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017; 148: 355-420. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.003
16. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(24): 9739. doi: 10.3390/cells9051313
17. Chen Y, Wang J, Ge P, Cao D, Miao B, Robertson I, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases 1, a novel biomarker of tuberculosis. *Mol. Med. Rep.* 2017; 15(1): 483-487. doi: 10.3892/mmr.2016.5998
18. Troitsky AV, Cherdantseva LA, Bystrova TN, Novikova EG, Ukah HU, Grishin OV, et al. Role of oxidized dextran in prevention and control of viral pneumonia and pulmonary fibrosis. *Acta Scientific Medical Sciences*. 2023; 7(5): 164-172.
19. Guler R, Ozturk M, Sabeel S, Motaung B, Parihar SP, Thienemann F, et al. Targeting molecular inflammatory pathways in granuloma as host-directed therapies for tuberculosis. *Front. Immun.* 2021; 12: 733853. doi: 10.3389/fimmu.2021.733853

Сведения об авторах

Синявская Анна Максимовна – младший научный сотрудник Научно-исследовательского Института Экспериментальной и Клинической Медицины Федерального Исследовательского Центра Фундаментальной и Трансляционной Медицины; e-mail: an.sadykova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3245-483X>

Троицкий Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского Института Экспериментальной и Клинической Медицины Федерального Исследовательского Центра Фундаментальной и Трансляционной Медицины; e-mail: pharm2008@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9407-5377>

Быстрова Татьяна Николаевна – научный сотрудник Научно-исследовательского Института Экспериментальной и Клинической Медицины Федерального Исследовательского Центра Фундаментальной и Трансляционной Медицины; e-mail: bystrovatn@frcftm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3019-5107>

Селятицкая Вера Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского Института Экспериментальной и Клинической Медицины Федерального Исследовательского Центра Фундаментальной и Трансляционной Медицины; e-mail: csem@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>

Шкурупий Вячеслав Алексеевич – доктор медицинских наук, научный консультант Научно-исследовательского Института Экспериментальной и Клинической Медицины Федерального Исследовательского Центра Фундаментальной и Трансляционной Медицины; e-mail: csem@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5078-4216>

Information about the authors

Anna M. Sinyavskaya – junior researcher, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine; Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; e-mail: an.sadykova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3245-483X>

Aleksandr V. Troitskii – Cand. Sci. (Med.), leading researcher at the laboratory of biocompatible nanoparticles, nanomaterials and targeted delivery means Research Institute of Experimental and Clinical Medicine; Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; e-mail: pharm2008@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9407-5377>

Tatiana N. Bystrova – researcher, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; e-mail: bystrovatn@frcftm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3019-5107>

Vera G. Selyatitskaya – Dr. Sc. (Med.), Professor, principal researcher at the laboratory of endocrinology Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; e-mail: csem@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>

Vyacheslav A. Shkurupiy – Dr. Sc. (Med.), Professor, scientific consultant, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; e-mail: csem@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5078-4216>

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОКОМПОЗИЦИИ «МЕМОРИС»

**Филатова О.В.,
Халимов Р.И.,
Паравина Е.В.,
Мамышев Д.Д.,
Щербаков Д.Н.**

НИИ Биологической медицины
ФБГОУ ВО «Алтайский государственный
университет» (656049, г. Барнаул,
пр. Ленина, 61, Россия)

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Разработка новых лекарственных средств с ноотропным действием требует систематизации существующих знаний, а также проведения экспериментальных и клинических исследований.

Цель исследования. Изучение нейротропной активности фитоконпозиции «Меморис».

Материалы и методы. Работа проведена на самцах крыс Wistar. Эффективность фитоконпозиции (ФК) и препарата сравнения (Кортексин®) оценивалась после их курсового применения в течение 14 дней. Для определения нейротропной активности использовались поведенческие тесты: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Водный лабиринт Морриса». Содержание серотонина, норадреналина, дофамина определяли методом ВЭЖХ-МС/МС.

Результаты. Под влиянием ФК «Меморис» происходило значительное возрастание двигательной активности в центральной зоне открытого поля, что проявилось в статистически значимом увеличении числа пересеченных квадратов и длительности передвижений, длительности замираний в центральной части. Прием ФК «Меморис» способствовал увеличению времени нахождения крыс в открытых рукавах и центре крестообразного лабиринта, что указывает на анксиолитический эффект. Отмечено увеличение количества свешиваний с платформы лабиринта и снижение числа заходов в закрытые рукава. В водном лабиринте Морриса обучение со скрытой платформой выявило статистически значимое снижение латентного периода поиска платформы у животных, получавших ФК и Кортексин®, уже ко второму дню исследования. У контрольной группы подобные изменения наблюдались лишь к третьему дню. Во второй день исследования время поиска скрытой платформы статистически значимо отличалось в группах крыс, подвергавшихся воздействию ФК «Меморис» и Кортексина® от контроля. Под влиянием введения ФК «Меморис» в гипоталамусе наблюдали повышение содержания серотонина (на 92 %, $p = 0,001$), дофамина (на 57 %, $p < 0,001$), снижение содержания норадреналина (на 17 %, $p = 0,002$).

Заключение. Фитоконпозиция «Меморис» обладает противотревожным действием, сопоставимым с эффектом Кортексина®, усиливает способность к ассоциативному обучению крыс, влияет на концентрацию важнейших нейромедиаторов – серотонина, дофамина, норадреналина.

Ключевые слова: ноотропные средства, кортексин, нейропротективное действие, анксиолитическое действие, ассоциативное обучение, моноамины

Статья поступила: 21.11.2024
Статья принята: 03.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Филатова О.В., Халимов Р.И., Паравина Е.В., Мамышев Д.Д., Щербаков Д.Н. Изучение нейротропной активности фитоконпозиции «Меморис». *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 226-234. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.24

EVALUATION OF THE NEUROTROPIC ACTIVITY OF THE PHYTOCOMPOSITION «MEMORIS»

**Filatova O.V.,
Khalimov R.I.,
Paravina C.V.,
Mamyshev D.D.,
Shcherbakov D.N.**

Research Institute of Biological Medicine,
Altai State University (Lenin Ave., 61,
Barnaul 656049, Russian Federation)

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

RESUME

Background. Matters of developing new medicinal drugs with nootropic action require systematization of our knowledge as well as conducting of experimental and clinical research.

The aim. Evaluation of the neurotropic activity of the phytocomposition "Memoris".

Materials and methods. Research is performed on male Wistar rats. Results were evaluated after the end of 14-day-old intake of studied phytocomposition and reference drug Cortexin. Neurotropic activity was measured by tests in open field, elevated plus-maze and Morris water maze. Serotonin, noradrenaline and dopamine content were defined by HPLC-MS/MS.

Results. Under the influence of "Memoris" composition the significant enhancement of locomotor activity in central zone of the open field apparatus had been achieved. This enhancement manifested in statistically significant increase in number of crossed squares, time of movement and time of immobility within central part. Administration of the phytocomposition increased the time rats spent in open arms and in the center of the plus-maze, increased number of head-dips and decreased number of entrances into enclosed arms. Training in the Morris water maze with hidden platform demonstrated statistically significant decrease of latent period of platform search in rats which received phytocomposition and Cortexin by the second day of testing (in control group rats – by the third day). At the day 2 of testing, the time of platform search was statistically significantly different in the groups of rats which received phytocomposition and Cortexin as compared to the control group. Under the influence of "Memoris" phytocomposition increase of serotonin (by 92 %, $p = 0,001$) and dopamine (by 57 %, $p < 0,001$) content in hypothalamus, as well as decrease of noradrenaline (by 17 %, $p = 0,002$) content in hypothalamus were observed.

Conclusion. Phytocomposition "Memoris" has anxiolytic effect comparable to that of Cortexin, increases capabilities for associative learning in rats, affects the concentration of important neurotransmitters – serotonin, dopamine and noradrenaline.

Keywords: nootropic drugs, cortexin, neuroprotective action, anxiolytic action, associative learning, monoamines

Received: 21.11.2024
Accepted: 03.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Filatova O.V., Khalimov R.I., Paravina C.V., Mamyshev D.D., Shcherbakov D.N. Evaluation of the neurotropic activity of the phytocomposition «Memoris». *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 226-234. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.24

Одной из самых больших групп лекарственных средств являются ноотропные препараты [1, 2, 3]. Согласно определению ВОЗ, в группу ноотропных препаратов входят «препараты, которые могут оказывать прямое активирующее действие на процессы обучения, улучшать память и мыслительную деятельность, а также повышать устойчивость мозга к агрессивным воздействиям».

В настоящее время ведется поиск новых биологически активных веществ растительного происхождения, увеличиваются сферы их использования [4]. Лекарственные растения — это виды, вырабатывающие ценные биологически активные соединения, которые выращивают и применяют для профилактики или лечения ряда заболеваний. Учитывая растущее увеличение нейродегенеративных/неврологических заболеваний и поиск новых терапевтических подходов, некоторые сообщества и демографические группы отдадут предпочтение именно использованию лекарственных растений.

В 2023 г. коллектив НИИ Биомедицины ФБГОУ ВО «Алтайский государственный университет» в ходе реализации проекта «Разработка функциональных продуктов, ориентированных на восстановление функций организма при возрастных изменениях, и оценка эффективности их применения» (в рамках программы развития опорных университетов «Приоритет-2030») разработал функциональный продукт (ФК) «Меморис» с ноотропными свойствами. В состав ФК входят субстанции, оказывающие ноотропный, адаптогенный, антиоксидантный и антигипоксический эффекты: экстракт астрагала перепончатого и мелкоизмельченная смола босвелии серрато; мнемотропное действие – мелкоизмельченные плодовые тела ежевика гребенчатого; седативное действие – босвелия серрато; улучшающие кровоснабжение – экстракт гинкго билоба, полипrenoлы (в микрокапсулах), а также витамины А, С, D, E, K, витамины группы В, витамин D₃. Актуальным является выявление механизмов влияния данной ФК на поведение через модуляцию медиаторных систем мозга. Предполагается, что вещества и субстанции в составе ФК могут оказывать не только индивидуальное оздоравливающее действие на нервную систему сами по себе, но и в составе сложных композиций, могут иметь синергетическое действие.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение нейротропной активности фитокомпозиции «Меморис».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Эксперименты выполняли на 36 белых крысах-самцах линии Wistar массой 180–220 г, возраст 6–8 недель, полученных из ЦКП «Виварий конвенциональных животных» ФИЦ ИЦИГ СО РАН (Новосибирск). Животных содержали в одинаковых стандартных условиях вивария

в пластиковых клетках на опилочном подстиле при групповом размещении по 6 животных со свободным доступом к еде и воде. Площадь пола на одно животное соответствовала регламентирующим стандартам. В качестве корма использовали полнорационный комбикорм ЛБК-120 по ГОСТу Р 50258-92. В помещении поддерживали цикл день/ночь, температура воздуха составляла 20 ± 2 °С, влажность – 60–80 %. Все эксперименты на животных проводили в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики. Наблюдение за животными экспериментальных групп проводили в течение 14 суток. Каждому животному внутри группы присваивали индивидуальный номер от 1 до 12.

Исследование поведения крыс в «открытом поле»

Нейротропную активность определяли с помощью теста «Открытое поле» (ОП) [5]. Методика основана на количественном измерении параметров ориентировочно-исследовательской деятельности (ОИД) животных, возникающих при помещении лабораторных биообъектов в условия новизны. Измерение ОИД проводили с помощью стенда, включающего цифровую видеокамеру, установку «открытое поле» для крыс – квадратную арену с высокими бортами. Время тестирования составляло 5 минут. Оцениваемые показатели: число пересеченных квадратов и длительность передвижений в центре и на периферии, суммарная длительность замираний, количество стоек, груминг, число болюсов. При проведении теста животное помещали в центр камеры, начинали видеорегистрацию поведенческих актов в течение 5 мин., далее производился ручной подсчет.

Исследование поведения в приподнятом крестообразном лабиринте

Приподнятый крестообразный лабиринт используется для оценки противотревожных (анксиолитических) или тревожных (анксиогенных) свойств препаратов. Лабиринт состоял из двух открытых рукавов 50 × 10 см и двух закрытых рукавов 50 × 10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга [5]. Высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Осуществляли видеорегистрацию поведенческих актов в течение 5 мин., далее производился ручной подсчет.

Оценка ассоциативного обучения

Для оценки способности к ассоциативному обучению использовали водный лабиринт [6]. Водный лабиринт Морриса представлял собой круглый бассейн 1,5 м в диаметре, высотой 60 см, наполненного водой температуры около 25 °С до высоты 25 см, замутнённой путём добавления сухого молока. Верхняя поверхность скрытой платформы составляла 14 см в диаметре и находилась на 1,5 см ниже поверхности воды. Проводили четырёхкратное (с интервалом 60 с) тестирование животных последовательно из различных секторов бассейна. При этом местоположение скрытой под водой платформы оставалось постоянным. Для обучения пространственной навигации со скрытой платформой ориентиры в виде хорошо различимых геометрических фигур (квадрат, треугольник, крест) размером 60 × 60 см размещали на удалении 40–60 см от и на высоте

60 см над стенками бассейна. Платформу размещали в юго-западном квадранте бассейна, где она находилась в течение всего периода обучения и была скрыта под водой на глубине 1 см. Ежедневно в течение 3 дней животным предоставляли 4 попытки длительностью по 60 сек. для поиска скрытой платформы. Интервал между попытками составлял 30 сек. Каждая попытка начиналась из новой стартовой точки, которые ежедневно чередовали в псевдослучайном порядке [6]. Во всех попытках фиксировали латентные периоды (ЛП) нахождения платформы.

Фармакологические вещества, используемые для анализа двигательных и эмоциональных форм поведения

Результаты оценивали по истечении курсового применения исследуемой композиции и препаратов сравнения в течение 14-ти дней. Введение препаратов осуществляли интрагастрально с помощью желудочного зонда в дозе из расчета суточной дозы для человека и в пересчете на массу животного в опыте [7]. Данную серию исследований выполняли на 36 крысах-самцах, разделенных на 3 равных группы по 12 особей в каждой. Контрольная группа животных на протяжении эксперимента получала в эквивалентных объемах раствор мальтодекстрина. Животные получали исследуемую фитокомпозицию в дозе 27 мг/кг в соответствии с массой тела. В пересчете на содержание активных компонентов доза составляла: босвелии серрата, экстракта астрагала и экстракта гинкго билоба – по 1,69 мг/кг; полипренолов – 0,42 мг/кг; ежовика гребенчатого – 13,4 мг/кг. Необходимое количество веществ для введений готовилось ежедневно. Указанные дозы вводились ежедневно внутривентриально через зонд в течение 14 дней. В качестве препарата сравнения использовали Кортексин®, представляющий полипептидный органопрепарат с ноотропной, противосудорожной и цитопротекторной активностью [8], с доказанным ноотропным, нейропротекторным, антиоксидантным и нейрометаболическим действием. Кортексин® вводили в дозе 1 мг/кг внутримышечно ежедневно с 1 по 14 день.

Критерием изменения ориентировочно-двигательных реакций и локомоторной активности у животных считали статистически значимое изменение показателей по сравнению со значением у контрольных животных.

После эвтаназии (декапитация под наркозом золетилом/ксилазином в дозе 20/8 мг/кг) у животных отбирали образцы тканей мозга для последующего биохимического анализа.

Определение уровня моноаминов

Содержание серотонина, норадреналина (НА), дофамина (ДА) определяли на обращенно-фазовой аналитической колонке Phenomenex Fusion-RP 50 x 2 mm с использованием хроматографа LC-20AD Prominence (Shimadzu, Япония), оснащенного автодозатором SIL-20AC (Shimadzu, Япония), термостатированным при 10 °C и термостатом колонки Oven (СТО-10ASvp) с температурой 40 °C. Экстракцию моноаминов проводили в водном растворе 0,6M

HClO_4 из расчета 100 мкл раствора на 10 мг образца. Затем образец гомогенизировали, центрифугировали, супернатант переносили в виалу и анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС. Масс-спектрометрическую детекцию нейротрансмиттеров проводили в режиме MRM (multiple reaction monitoring – мониторинг множественных реакций) в режимах положительной и отрицательной полярности с использованием масс-спектрометра API 6500 QTRAP (AB SCIEX, США), оснащенного источником ионизации электрораспылением.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет», протокол № 10 от 24 июня 2024 г.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного продукта SPSS 21.0. Выборки данных проверяли на нормальность распределения, для чего был использован критерий Шапиро – Уилка при уровне значимости $p > 0,05$. Количественные признаки в группах с распределением признаков, соответствующих нормальному типу, представлены в виде среднего (M) ± ошибки среднего (SE). Количественные признаки в группах с распределением признаков, не соответствующих нормальному типу, представлены в виде Me (Q_{25-75}), где Me – медиана, Q_{25-75} – 25-й и 75-й процентиль соответственно. Для сравнения трех независимых групп с распределением признаков, соответствующих нормальному типу, использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Значимость межгрупповых различий величин, распределенных по закону, отличному от нормального, при невозможности нормализации определяли с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Различия значений исследуемых параметров считали статистически значимыми при 95% пороге вероятности ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анксиолитическое действие фитокомпозиции изучали в тестах открытого поля и приподнятого крестообразного лабиринта. Результаты оценки влияния фитокомпозиции «Меморис» на показатели спонтанной активности и тревожности крыс отражены в таблицах 1–2.

Считается, что тревожность животного, подвергающегося воздействию новой и, следовательно, потенциально опасной среды, сопровождается высокой дефекацией, а также низкой активностью передвижения, особенно в центральной зоне [5]. Под влиянием ФК «Меморис» и Кортексин® происходило значительное возрастание двигательной активности в центральной зоне, что проявилось в статистически значимом увеличении числа пересеченных квадратов и длительности передвижений в центре (табл. 1). У крыс, принимавших ФК, статистически значимо по сравнению с контрольной группой увеличилась длительность замираний в центральной части.

ТАБЛИЦА 1

ВЛИЯНИЕ ФИТОКОМПОЗИЦИИ «МЕМОРИС» И КОРТЕКСИНА® НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»

TABLE 1

THE EFFECT OF THE PHYTOCOMPOSITION “MEMORIS” AND CORTEXIN ON THE BEHAVIOR OF RATS IN THE “OPEN FIELD” TEST

Показатели	Группы			Различия между группами (p)		
	«Меморис» 1	Кортексин® 2	Контроль 3	1-2	1-3	2-3
	Me (Q ₂₅₋₇₅)	Me (Q ₂₅₋₇₅)	Me (Q ₂₅₋₇₅)			
Число пересеченных квадратов на периферии	55 (23,3–72,5)	48 (33,5–96,8)	60 (41,3–89,0)	0,575	0,236	0,773
Длительность передвижений на периферии, с	40 (19,5–67,3)	56,5 (43,0–93,3)	70 (41,0–106,3)	0,077	0,033	0,525
Число пересеченных квадратов в центре	10 (3,5-13,0)	13,0 (3,8-16,8)	2,0 (2,0-3,8)	0,582	0,002	0,003
Длительность передвижений, с	9,5 (4,5-16,3)	9,5 (3,3-14,0)	3,0 (2,3-4,0)	0,862	0,012	0,029
Длительность замираний, с	173,0 (135,3–288,8)	198,0 (152,0–213,0)	179,0 (114,3–212,8)	0,751	0,811	0,564
Длительность замираний в центральной части, с	4,0 (0,0-14,5)	0 (0,0-1,75)	0 (0,0-2,0)	0,053	0,038	0,890
Число вертикальных стоек	11,5 (4,3–22,5)	14,5 (8,0–24,5)	15,5 (11,0–18,8)	0,712	0,470	0,954
Количество актов груминга	3,5 (2,0–7,0)	3,0 (1,0–3,8)	3,0 (3,0–5,0)	0,419	0,294	0,222
Длительность груминга, с	19,0 (7,8–46,4)	18,5 (10,0–30,0)	8,5 (1,5–17,3)	0,098	0,068	0,064
Количество актов дефекации	1,5 (0,0–3,0)	2,0 (0,0–4,0)	0,0 (0,0–4,0)	0,883	0,906	0,616

Примечание: жирным шрифтом указаны данные, имеющие статистически значимые отличия.

ТАБЛИЦА 2

ВЛИЯНИЕ ФИТОКОМПОЗИЦИИ «МЕМОРИС» И КОРТЕКСИНА® НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В ТЕСТЕ ПРИПОДНЯТОГО КРЕСТООБРАЗНОГО ЛАБИРИНТА»

TABLE 2

THE EFFECT OF THE PHYTOCOMPOSITION “MEMORIS” AND CORTEXIN ON THE BEHAVIOR OF RATS IN THE ELEVATED PLUS MAZE TEST

Показатели	Группы			Различия между группами (p)		
	«Меморис» 1	Кортексин® 2	Контроль 3	1-2	1-3	2-3
	Me (Q ₂₅₋₇₅)	Me (Q ₂₅₋₇₅)	Me (Q ₂₅₋₇₅)			
Число заходов в закрытые рукава	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	6,0 (3,0–8,0)	0,409	0,027	0,037
Время в открытых рукавах, с	10,5 (3,0-39,0)	10,5 (1,0-36,0)	1,0 (0,0–6,0)	0,816	0,019	0,042
Время в центре лабиринта, с	35,0 (23,0-48,0)	41,0 (17,0-77,0)	17,0 (5,0–29,0)	0,397	0,022	0,012
Количество свешиваний с платформы лабиринта	2,0 (2,0-5,0)	2,0 (1,0-5,0)	1,0 (0,0–2,0)	0,586	0,004	0,005

Примечание: жирным шрифтом указаны данные, имеющие статистически значимые отличия.

Проведена оценка влияния ФК «Меморис» и Кортексина® на уровень тревожности по методу приподнятого крестообразного лабиринта (табл. 2). В этом тесте анксиолитический эффект препарата оценивался по увеличению числа выходов в открытые рукава и время нахождения в них, без увеличения общей двигательной активности [5]. При изучении поведения в крестовидном лабиринте ФК «Меморис», как и Кортексин®, увеличивал время нахождения крыс в открытых рукавах и центре лабиринта, что свидетельствует о выраженном анксиолитическом эффекте (табл. 2). Также наблюдалось увеличение количества свешиваний с платформы лабиринта и уменьшение числа заходов в закрытые рукава.

Следующим этапом данной работы явилось изучение способности к ассоциативному обучению. В процессе обучения в водном лабиринте Морриса у всех групп животных наблюдалось снижение показателя латентного периода поиска платформы. У контрольной группы латентный период значительно уменьшался к третьему дню, однако у крыс, получавших ФК «Меморис» и Кортексин®, снижение наблюдалось ко второму дню исследования и статистически значимо отличалось от контрольной группы (табл. 3).

Под влиянием введения ФК «Меморис» в гипоталамусе наблюдали повышение содержания серотонина (на 92 %, $p = 0,001$) (рис. 1), ДА (на 57 %, $p < 0,001$) (рис. 2), снижение содержания НА (на 17 %, $p = 0,002$) (рис. 3) относительно контрольной группы. Под влиянием введения Кортексина® наблюдали повышение концентрации серотонина (на 4 %, $p = 0,629$) (рис. 1) и ДА (на 26 %, $p < 0,001$) (рис. 2), повышение содержания НА (на 18 %, $p = 0,002$) (рис. 3) относительно контрольной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы растет интерес к изучению нейропротективных свойств лекарственных растений. Многочисленные исследования подтверждают их защитное действие при нейродегенеративных заболеваниях, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона [9]. В рамках данной работы впервые было продемонстрировано нейропротективное влияние ФК «Меморис».

Полученные результаты показывают, что ФК «Меморис», наравне с Кортексином® обладают противотревожным действием, усиливают способность к ассоциативному обучению крыс, причем по выраженности эффектов Кортексин® в некоторых случаях (число пересеченных квадратов в центре) превышает фитокомпозицию «Меморис», в некоторых – сравним с ФК «Меморис».

Фармакологическое действие Кортексина® обусловлено его метаболической активностью, которая способствует изменениям в концентрации ключевых нейромедиаторов, регулирующих функции центральной нервной системы. Кортексин® нормализует баланс

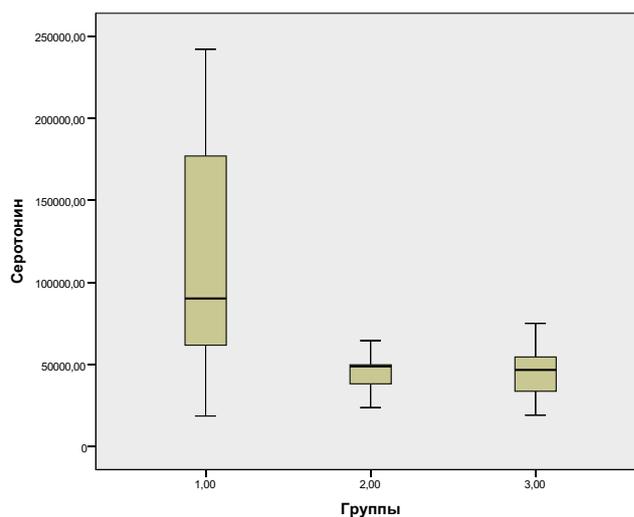


РИС. 1. Влияние введения ФК «Меморис» и Кортексина® на содержание серотонина в гипоталамусе крыс. По оси ординат – значения площади пиков нейротрансмиттеров на хроматограммах (counts per second*min). Группы: 1 – животные, принимавшие «Меморис», 2 – животные, принимавшие Кортексин®, 3 – группа контроля.

FIG. 1. Effect of administration of FC “Memoris” and Cortexin on the content of serotonin in the hypothalamus of rats. The ordinate axis shows the peak area values of neurotransmitters in chromatograms. Groups: 1 – animals taking “Memoris”, 2 – animals taking Cortexin, 3 – control group.

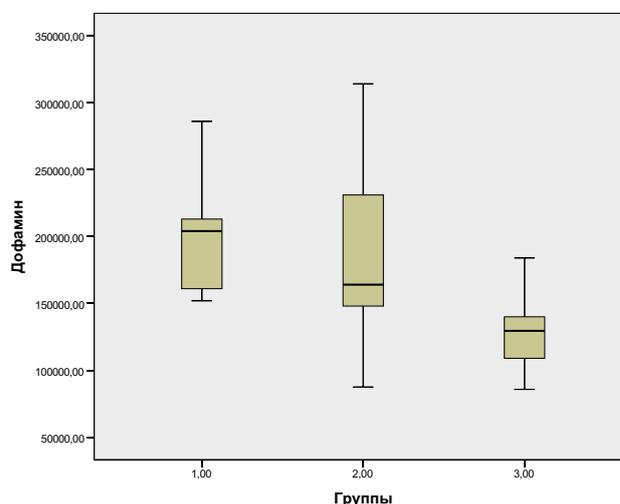


РИС. 2. Влияние введения ФК «Меморис» и Кортексина® на содержание дофамина в гипоталамусе крыс. По оси ординат – значения площади пиков нейротрансмиттеров на хроматограммах (counts per second*min). Группы: аналогично рис. 1.

FIG. 2. Effect of administration of FC “Memoris” and Cortexin on the dopamine content in the hypothalamus of rats. The ordinate axis shows the peak area values of neurotransmitters in chromatograms. Groups: similar to Fig. 1.

ТАБЛИЦА 3

ВЛИЯНИЕ ФИТОКОМПОЗИЦИИ «МЕМОРИС» И КОРТЕКСИНА® НА ОБУЧЕНИЕ КРЫС В ВОДНОМ ЛАБИРИНТЕ

TABLE 3

THE EFFECT OF THE PHYTOCOMPOSITION “MEMORIS” AND CORTEXIN ON RATS’ LEARNING IN A WATER MAZE

Латентный период поиска платформы, с	Группы			Различия между группами (p)		
	«Меморис» 1	Кортексин® 2	Контроль 3	1-2	1-3	2-3
	Me (Q ₂₅₋₇₅)	Me (Q ₂₅₋₇₅)	Me (Q ₂₅₋₇₅)			
1 день	10,1 (7,6-12,7)	11,5 (8,8-13,6)	11,1 (7,7-16,4)	0,402	0,696	0,795
2 день	5,8 (4,8-6,9)	6,1 (4,6-7,8)	9,0 (5,4-12,0)	0,452	0,029	0,037
3 день	6,0 (5,3-7,6)	6,0 (4,4-7,6)	5,9 (5,3-9,4)	0,526	0,768	0,505
Различия между днями исследования (p)	1-2	0,002	0,009	0,530		
	1-3	0,002	0,003	0,010		
	2-3	0,119	0,814	0,009		

Примечание: жирным шрифтом указаны данные, имеющие статистически значимые отличия.

тормозных и возбуждающих аминокислот, а также уровень серотонина и дофамина [8], что нашло подтверждение в ходе проведенного исследования. Однако же Кортексин® оказывает более сильное воздействие на выработку норадреналина в стволовых структурах головного мозга, чем в коре больших полушарий. И, наоборот, значительно повышает уровень дофамина в коре больших полушарий, чем в стволе мозга [10].

Результаты нашего исследования показали, что ФК «Меморис» повышает уровень серотонина и дофамина в большей степени, чем Кортексин®, а также снижает уровень норадреналина. Несмотря на различия в уровне моноаминов, были получены сходные результаты в тестах открытого поля, крестообразного лабиринта и водном лабиринте Морриса. Это может быть связано с комплексным воздействием компонентов «Меморис», которые проявляют не только самостоятельное нейропротективное действие, но и усиливают эффект друг друга в составе комбинации. Современные эксперименты и клинические наблюдения свидетельствуют о нейропротективных свойствах экстрактов гинкго билоба [11], астрагала перепончатого [12], ежевика гребенчатого [13] и босвеллии серрата [14]. Их терапевтический эффект обусловлен антиоксидантной и антиоксидантной активностью, способностью замедлять процессы апоптоза, воздействовать на нейромедиаторные системы и энергетический обмен нейронов. В частности, экстракты гинкго билоба, ежевика гребенчатого [15], астрагала перепончатого и босвеллии серрата (включая ацетил-11-кето-бета-босвеллиевую кислоту) [16] показали способность увеличивать уровень серотонина и дофамина. Сложный перечень компонентов, включенных в состав ФК «Меморис», представляет набор лигандов, которые при соединении с соответствующими

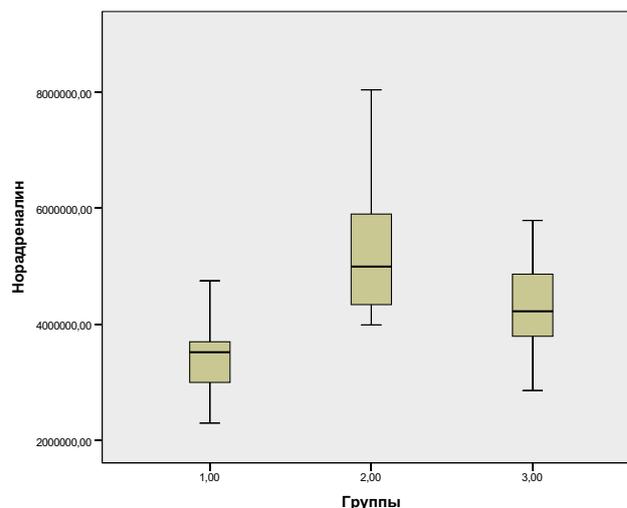


РИС. 3.

Влияние введения ФК «Меморис» и Кортексина® на содержание норадреналина в гипоталамусе крыс. По оси ординат – значения площади пиков нейротрансмиттеров на хроматограммах (counts per second*min). Группы: аналогично рис. 1.

FIG. 3.

Effect of administration of FC “Memoris” and Cortexin on the norepinephrine content in the hypothalamus of rats. The ordinate axis shows the peak area values of neurotransmitters in chromatograms. Groups: similar to Fig. 1.

мишенями (рецепторы нейрональных структур) способствуют нормализации биохимических процессов. Благодаря уникальному природному набору активных субстанций ФК «Меморис» воздействует на разные мембранные и клеточные «мишени», соответственно и разные звенья нейрохимических процессов в мозге.

Перспективой данного исследования является изучение эффекта ФК «Меморис» при патологии, например, выраженном стрессе, в поведенческих тестах, позволяющих выявить и количественно оценить влияние на процессы памяти и анксиолитическую активность подопытных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фитокомпозиция «Меморис» обладает противотревожным действием, сопоставимым с эффектом кортексина, усиливает способность к ассоциативному обучению крыс, влияет на концентрацию важнейших нейромедиаторов серотонина, ДА, НА.

Финансирование

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

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Voronina TA. Cognitive impairment and nootropic drugs: mechanism of action and spectrum of effects. *Neurochemical journal*. 2023; 17(2): 180-188. doi: 10.1134/S1819712423020198
- Федоров В.Н., Петровский А.К., Вдовиченко В.П. и др. Проблемы классификации и характеристика нейротропных средств, применяемых для терапии нарушений мозгового кровообращения. *Медицинская этика*. 2022; 10(1): 25-33. [Fedorov VN, Petrovsky AK, Vdovichenko VP, et al. Problems of classification and characteristics of neurotropic agents used for the treatment of cerebrovascular disorders. *Medicinskayaetika*. 2022; 10(1): 25-33. (In Russ.)].
- Shabanov PD. Origins and background for the creation of the Nootropics concept. *Neurochemical Journal*. 2023; 17(2):163-168. doi: 10.1134/S1819712423020125
- Malik M, Tlustosh P. Nootropic herbs, shrubs and trees as potential enhancers of cognitive functions. *Plants*. 2023; 12(6): 1364. doi:10.3390/plants12061364
- Беляков В.И., Громова Д.С., Попова Н.Р., Мякишева Ю.В. Современные методы изучения поведения грызунов в модельных биомедицинских исследованиях (обзор проблемы). *Современные вопросы биомедицины*. 2022; 6(4): 13-22. [Belyakov VI, Gromova DS, Popova NR, Myakisheva YuV. Modern methods of studying the behavior of rodents in model biomedical studies (review of the problem). *Sovremennye voprosy biomeditsiny*. 2022; 6(4): 13-22. (In Russ.)]. doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_1
- Ивлиева А.Л. и др. Методические особенности применения водного лабиринта Морриса для оценки когнитивных функций у животных. *Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова*. 2016; 102(1): 3-17. [Ivlieva AL, et al. Methodological features of the application of Morris water maze for estimation of cognitive functions in animals. *Russian journal of physiology*. 2016; 102(1): 3-17. (In Russ.)].
- Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. М.: Изд-во Гриф и К, 2013. [Mironov AN. *Guidelines for conducting preclinical research of medicines*. М.: Gryph and K publishing House. М.: Izd-voGrifi K, 2013. – 944. (In Russ.)].
- Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*. 2020; 98(3): 165-177. [Khavinson VKh. Peptide medicines: past, present, future. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020; 98(3): 165-177. (In Russ.)]. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177
- Жалсрай А., Санжиева Л.Ц. Изучение нейропротективного действия экстракта чистотела большого (*Chelidonium majus* L.) *in vitro*. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4(2): 106-113. [Zhalsrai A, Sanzhieva LTs. The Study of the Neuroprotective Effect of the Extract from *Chelidonium Majus* L. *in Vitro*. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4(2): 106-113. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.15
- Менджеричский А.М., Карантыш Г.В., Абрамчук В.А., Рыжак Г.А., Демьяненко С.В. Влияние кортексина и пинеалона на содержание моноаминов в мозге крыс. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2012; 4: 65-69. [Mendzheritsky AM, Karantysh GV, Abramchuk VA, Ryzhak GA, Demyanenko SV. Effect of cortexin and pinealon on the content of monoamines in the rat brain. *News of higher educational institutions. North Caucasian region. Natural sciences*. 2012; 4: 65-69. (In Russ.)].
- Куличенко Е.О. и др. Влияние экстракта косточек винограда лесного (*Vitis vinifera* subsp. *Sylvestris*) на изменение нейромедиаторных систем головного мозга на фоне дефицита активности митохондриального комплекса IV. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22(56): 87-87. [Kulichenko EO, et al. Effect of wild grape seed extract (*Vitis vinifera* subsp. *Sylvestris*) on changes in neurotransmitter systems of the brain against the background of mitochondrial complex IV activity deficiency. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2023; 22(56): 87-87. (In Russ.)].
- Jalsrai A, Biswas A, Suslov NI, Martin JV. Neuropharmacological profile of *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus*. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*. 2019; 6(3): 254-262. doi: 10.1016/j.jtcms.2019.08.002
- Chong PS, et al. Therapeutic potential of *Hericum erinaceus* for depressive disorder. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(1): 163. doi: 10.3390/ijms21010163
- Yassin NAZ, El-Shenawya SMA, Mahdyb KA, Goudad NAM, Married AEH, Farragc ARH, et al. Effect of *Boswellia serrata* on Alzheimer' s disease induced in rats. *Journal*

of the Arab Society for Medical Research. 2013; 8(1): 1-11. doi: 10.7123/01.JASMR.0000429323.25743.cc

15. Chiu CH, Chyau CC, Chen CC, Lee LY, Chen WP, Liu JL, et al. Erinacin A-enriched *Hericium erinaceus* mycelium produces antidepressant-like effects via modulation of BDNF/PI3K/Akt/GSK-3 β signaling in mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(2): 341. doi: 10.3390/ijms19020341

16. Sethi P, Sidharth M, Zuber K, Swesha C. Acetyl-11-keto-beta boswellic acid (AKBA) modulates CSTC-pathway by activating SIRT-1/Nrf2-HO-1 signaling in experimental rat model of obsessive-compulsive disorder: Evidenced by CSF, blood plasma and histopathological alterations. *Neurotoxicology.* 2023. 98: 61-85. doi: 10.1016/j.neuro.2023.08.001

Сведения об авторах

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

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

Паравина Екатерина Валерьевна – студентка института биологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: katy.paravina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9246-2548>

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

Щербakov Дмитрий Николаевич – кандидат биологических наук, директор НИИ Биологической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: dshcherbakov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8023-4453>

Information about the authors

Olga V. Filatova – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Leading Researcher at the Research Institute of biological medicine at the Altai State University; Professor at the Department of zoology and physiology at the Altai State University; e-mail: ol-fil@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4581-5866>

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

Catherine V. Paravina – student of the Institute of biology and biotechnology at the Altai State University; e-mail: katy.paravina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9246-2548>

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

Dmitry N. Shcherbakov – Cand. Sc. (Biol.), Director at the Research Institute of biological medicine at the Altai State University; e-mail: dshcherbakov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8023-4453>

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

**К 75-ЛЕТИЮ ЗАСЛУЖЕННОГО ДЕЯТЕЛЯ НАУКИ РФ, АКАДЕМИКА РАН,
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА
СЕРГЕЯ ИВАНОВИЧА КОЛЕСНИКОВА**

**TO THE 75TH ANNIVERSARY OF THE HONORED SCIENTIST OF THE RUSSIAN FEDERATION,
MEMBER OF THE RAS, DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES, PROFESSOR
SERGEI I. KOLESNIKOV**



1 июня 2025 года исполнилось 75 лет выдающемуся советскому и российский учёному с мировым именем, Академику Российской академии наук (РАН), Заслуженному деятелю науки РФ, члену Бюро отделения медицинских наук РАН, советнику РАН Сергею Ивановичу Колесникову.

Сергей Иванович родился 1 июня 1950 г. в селе Гусанагах Армянской ССР. В 1972 г. с отличием окончил Новосибирский медицинский институт и до 1987 г. прошел путь от младшего научного сотрудника до заместителя директора Института клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР.

В 1973 г. защитил кандидатскую диссертацию «Периферический цитотрофобласт плаценты человека: материалы к морфологии, гистохимии и регенерации» по специальности 14.00.23 – гистология и эмбриология человека; а в 1982 г. – докторскую «Морфо-функциональная характеристика внезародышевых органов при различном иммунологическом фоне материнского организма», по специальностям 14.00.23 – гистология и эмбриология человека, 14.00.36 – аллергология и иммунология. В период с 1982 по 1987 гг. он одновременно был председателем Совета молодых учёных и специалистов СССР, членом Бюро ЦК ВЛКСМ, являясь одним из организаторов системы научно-технического творчества молодёжи. В 1987 г. Сергей Иванович был направлен в Иркутск на должность председателя Президиума (организатора) Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, который за время его руководства стал третьим по величине научным медицинским центром Сибири и Дальнего Востока.

Сергей Иванович относится к редкому типу людей, сочетающих в себе талант организатора и ученого. За многолетнюю научную деятельность Сергей Иванович сформировал научную школу по этническим и популяционным факторам в формировании здоровья населения, основными направлениями которой являются выявление молекулярно-генетических и системных механизмов регуляции и компенсации разных физиологических систем в норме и при патологии в популяциях народов Сибири, их роли в подверженности коморбидным состояниям в условиях экологических факторов Сибири с целью разработки эффективных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации; разработка новых технологий ранней диагностики и лечения, направленных на восстановление репродуктивной функции, профилактику осложнений беременности и перинатальных потерь с учётом региональных и этнических особенностей течения патологического процесса в современных условиях Сибири,

создание комплексной программы оценки риска формирования репродуктивных нарушений у коренного и пришедшего населения Сибири; разработка фармакогенетических основ персонализированного подхода к диагностике и терапии распространённых неинфекционных заболеваний среди коренного и пришедшего населения Сибири. Под научным руководством Сергея Ивановича подготовлено более 60 докторов и кандидатов наук по четырём медицинским и биологическим специальностям, которые сейчас работают не только в России, но и за рубежом. Он автор свыше 700 публикаций, среди которых 35 монографий, 3 учебника и 21 изобретение. Также читает лекционные курсы в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова.

На протяжении многих лет является главным редактором журнала «Acta Biomedica Scientifica» (ранее – Бюллетень ВСНЦ СО РАМН) и членом редакционных коллегий ряда международных научных и популярных журналов.

Научную деятельность Сергей Иванович успешно совмещал с общественно-политической. В 1989 г. был избран Народным депутатом СССР, заместителем председателя группы депутатов-медиков Съезда народных депутатов СССР.

В период с 1999 по 2011 гг. Сергей Иванович являлся депутатом Государственной Думы ФС РФ третьего–пятого созывов, заместителем председателя комитета по образованию и науке, комитета по охране здоровья и внес на рассмотрение более 80 законопроектов за время своей работы.

Известна его активная борьба за сохранение озера Байкал — он автор поправок к Водному кодексу и ФЗ «Об охране озера Байкал», против проекта переброски северных рек в Среднюю Азию, за природоохранную стратегию развития КАТЭК, и др.

В 2000 и 2012 годах он выступал доверенным лицом кандидата в Президенты России В.В. Путина.

Сергей Иванович был членом экспертного совета по медико-биологическим наукам ВАК РФ, членом ряда экспертных советов, рабочих групп и комиссий Госдумы и Совета Федерации, ТПП и РСПП, ряда научных Советов РАН, в т. ч. Межакадемического совета по проблемам развития Союзного государства.

Кроме того, Сергей Иванович ведёт обширную международную деятельность. На протяжении более чем 20 лет он был сопresidentом и вице-президентом международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны» – лауреата Нобелевской премии мира 1985 года, а также со-президентом международной организации «Парламентарии за ядерное нераспространение и разоружение», руководителем Сибирского отделения Российского Пагуошского движения, является членом Правления Федерации мира и согласия, экспертом Международного института по борьбе с медицинским контрафактом (г. Париж). Также является Почётным гражданином г. Детройт (США), Почётным доктором Университета г. Кингстон-на-Темзе (Англия).

Сергей Иванович – заслуженный деятель науки РФ, заслуженный деятель науки Республики Бурятия, заслуженный деятель науки Сибирского отделения РАН.

Деятельность Сергея Ивановича получила широкое признание, о чём свидетельствует богатый наградной арсенал, включающий орден Александра Невского, орден «Дружбы народов», два ордена Почёта, медаль «За доблестный труд», медаль им. Покрышкина, медаль Мхитаря Гоша Республики Армения «За развитие связей с Республикой Армения», почётный золотой знак Межрегиональной ассоциации Сибирское Соглашение «Достояние Сибири», медали «ВДНХ СССР», знак «За заслуги перед Иркутской областью», орден Кемеровской области и медаль Республики Бурятия, нагрудный знак «Золотая сигма», ведомственные и общественные награды, диплом Европейской торгово-промышленной палаты, медаль Международной федерации мира и согласия «За укрепление мира и согласия между народами», медаль Международной ассоциации «Солдаты мира» («Peace Commemoration Medal»); также он отмечен Бельгийским Крестом за достижения в изобретательстве.

Является лауреатом премии Правительства РФ, лауреатом премии Ленинского комсомола в области науки и техники, имеет Благодарности и Грамоты Президента РФ, Правительства РФ. Удостоен высших научных премий РАМН — премии имени Н.И. Пирогова, премии имени И.В. Давыдовского.

В настоящее время основным предметом исследований Сергея Ивановича являются правовые и экономические аспекты охраны здоровья, лекарственного обеспечения и социальной защиты населения России, вопросы научной и образовательной деятельности. Он привлекается к экспертному сопровождению проектов федеральных и региональных органов, Российского фонда фундаментальных исследований. Сегодня он выступает за возрождение отечественной медицинской промышленности и совершенствование здравоохранения, являясь Президентом Национальной ассоциации производителей фармацевтической продукции и медицинских изделий. Он один из основателей и со-президент общероссийского общественного движения «За сбережение народа», вице-президент Российского комитета ЮНЕПКОМ и др.

Сергей Иванович не только блестящий учёный, но и прекрасный человек с чувством юмора и активной жизненной позицией, надёжный товарищ, пример работоспособности, жизнелюбия и энергичности для своих учеников, всегда принимает правильные, взвешенные решения, как и в игре в шахматы, которой владеет в совершенстве.

Коллектив Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека и редакция журнала «Acta Biomedica Scientifica» от всей души поздравляют учителя, наставника и коллегу с Юбилеем! Дорогой Сергей Иванович, мы Вас искренне уважаем, любим, ценим и желаем Вам крепкого здоровья, семейного благополучия, ярких открытий, вдохновляющих проектов, отличного настроения и счастья!

**К 80-ЛЕТИЮ ЗАСЛУЖЕННОГО ДЕЯТЕЛЯ НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА
ВЛАДИМИРА ВЛАДИМИРОВИЧА МАЛЫШЕВА**

**TO THE 80TH ANNIVERSARY OF THE HONORED SCIENTIST OF THE RUSSIAN
FEDERATION, DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES, PROFESSOR
VLADIMIR V. MALYSHEV**



Владимир Владимирович Малышев родился 2 июня 1945 года в г. Иркутске, после школы поступил в Иркутский Государственный Медицинский Институт (ИГМИ), после окончания которого в 1968 году работал врачом Осинской участковой больницы Иркутской области и Иркутской городской скорой помощи.

Со студенческих лет В.В.Малышев был связан с ИГМИ (сейчас ИГМУ), где он прошел путь от студента-кружковца, председателя студенческого научного общества и Совета молодых ученых до руководителя Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессора кафедры патологической физиологии и проректора по научно-исследовательской работе.

В 1974 г. он защитил кандидатскую диссертацию по теме «Окислительно-восстановительные процессы и обмен электролитов при экспериментальном повреждении миокарда в условиях блокады адренергических структур», а в 1988 г. в Институте общей патологии и патологической физиологии АМН СССР – докторскую – «Динамика развития и пути предупреждения стрессорных повреждений сердца». В 1991 г. получил звание профессора.

В годы становления Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН с 1992 по 2011 гг. являлся заместителем председателя президиума по фундаментальным исследованиям.

В 1999 г. В.В. Малышев был приглашен на работу в Иркутский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» на должность заместителя директора по научной работе.

В.В. Малышев — широко известный в России и за рубежом ученый-патофизиолог в области экстремальных состояний и адаптационных процессов в организме человека, патологической физиологии глазных болезней. Его основные научные интересы связаны с раскрытием адренергических механизмов стрессорного повреждения органов и систем, их защиты от экстремальных воздействий, как с помощью новых фармакологических веществ, так и на основе адекватного увеличения мощности естественных стресс-лимитирующих систем, выяснением закономерностей развития в этих условиях иммуно-патологических состояний и хронизации воспалительного процесса. Эти исследования явились фундаментальной основой для разработки новых методов терапии и хирургии целого ряда внутренних болезней, внедрение которых позволило существенно улучшить результаты лечения больных. Он являлся руководителем многочисленных научных исследований и грантов, выполняемых в рамках государственных научно-технических программ.

С 1999 по 2012 годы, работая заместителем директора по научной работе Иркутского филиала МНТК «Микрохирургия глаза», В.В. Малышев сосредоточил свое внимание на проблемах глазных болезней, методологических подходах к патогенетически ориентированным принципам профилактики и лечения таких заболеваний органа зрения как глаукома, амблиопия и косоглазие, пигментный ретинит, макулярные разрывы сетчатки, сложным механизмам формирования и нарушения бинокулярного зрения, разработке патогенетически обоснованной системы реабилитации больных на этапах лечебного процесса. Его идеи и методологические подходы нашли свое воплощение в 14 кандидатских и 3-х докторских диссертациях, защищенных сотрудниками МНТК.

Результаты его научных исследований нашли отражение в 42 изобретениях, более 700 публикациях, многочисленных выступлениях на российских и международных форумах, а также обобщены в 36 монографиях В.В. Малышева и соавторов, таких как «Воспаление и стресс», «Хирургия тяжелых гнойных процессов», «Теоретическая и клиническая биометрия», «Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней», «Глаукома и патология радужки», «Возрастная макулярная дегенерация» и др.

С 1999 по 2007 г. профессор В.В. Малышев работал заместителем председателя диссертационного совета медико-биологического профиля при ВСНЦ СО РАМН и членом докторского совета по специальности «хирургия» при ИГМУ. Был заместителем главного редактора «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН» (в настоящее время Acta Biomedica Scientifica).

В.В. Малышев создал научную школу: под его консультативным и научным руководством защищено 34 докторских и 66 кандидатских диссертаций. Его ученики возглавляют или возглавляли научно-исследовательские институты, кафедры, отделы ВУЗ-ов и НИИ. За крупный научный и организационный вклад в развитие медицинской науки, подготовку высококвалифицированных научных кадров, заслуги в области здравоохранения и социальной защиты населения В.В. Малышеву Указом Президента РФ в 2000 г. присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ», а в 2006 г. он награжден орденом Почета. Ему дважды присуждалась Государственная научная стипендия выдающимся ученым России, премии Губернатора Иркутской области по науке в 2003, 2006 и 2009 годах.

В 2012 г. В.В. Малышев по семейным обстоятельствам переехал в г. Калининград, но по-прежнему активно и плодотворно участвует в научных изысканиях своих многочисленных учеников и соратников, передает свой опыт сотрудникам.

Редакция журнала Acta Biomedica Scientifica, а также коллектив «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» желает Владимиру Владимировичу долгих лет жизни, здоровья, счастья и новых творческих успехов!

**К 85-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА
ВИКТОРА ПАВЛОВИЧА ШЕЙНОВА**

**TO THE 85TH ANNIVERSARY OF THE PROFESSOR
VIKTOR P. SHEINOV**



Поздравляем с 85-летним юбилеем профессора, доктора социологических наук, кандидата физико-математических наук, академика Международной академии информационных технологий Виктора Павловича Шейнова!

Юбиляр является автором фундаментальных исследований, представленных в 21 его монографии и более 400 научных статьях, которые активно цитируются. В 9 издательствах России, Беларуси, Казахстана, Латвии, Германии вышло более 100 изданий 40 его книг по практической психологии общим тиражом более 950 000 экземпляров.

Он родился 3 мая 1940 г. в г. Ярославле. После окончания с отличием Московского областного университета работал старшим преподавателем, затем заведующим кафедрой Шуйского пединститута, заведующим кафедрой Красноярского госуниверситета, профессором кафедры гуманитарных дисциплин Минского института управления. С 1999 г. – профессор Республиканского института высшей школы (Минск, Беларусь).

Свою первую работу написал на втором курсе обучения по направлению «Психология», проанализировав наблюдения за участниками шахматного кружка, который вел.

В.П. Шейновым получены фундаментальные научные результаты в конфликтологии, психологии, социологии. В докторской диссертации (2000) юбиляр обосновал разработанную им *теорию системного управления конфликтами и реализующую ее технологию* и ввел в научный оборот новые понятия: «конфликтоген», «случайный конфликт», «неслучайный конфликт», формулы случайных и неслучайных конфликтов.

Предложенные В.П. Шейновым формулы конфликтов имеют большое теоретическое и практическое значение. Практическую значимость разработанной В.П. Шейновым технологии предотвращения и разрешения конфликтов оценили участники многочисленных тренингов, проведенных Виктором Павловичем.

Им основательно изучены психологическое влияние, психология манипулирования, макиавеллизм личности, убеждающие воздействия, психология асертивности.

До работ В.П. Шейнова не было общей модели для такого ключевого понятия как «психологическое влияние». Он обосновал и верифицировал *общую модель психологического влияния (воздействия)*, раскрывающую сущность любого воздействия и его психологические механизмы. Монография «Психологическое влияние» выдержала 6 изданий в России и Беларуси и вышла на английском языке в Германии.

В процессе создания Виктором Павловичем общей теории *психологического воздействия* он открыл и ввел в научный оборот новый вид воздействия – «*скрытое управление*». О теоретической и практической значимости сделанного им открытия свидетельствует то, что эта монография переиздана 27 раз. Практическим реализациям идеи скрытого управления посвящен ряд книг юбиляра.

В монографии «Психология манипулирования» он показал распространенность и социальную опасность *манипуляций*, выявил их психологический механизм и сущность. Это помогло ему создать универсальную систему защиты от манипуляций и тест, позволяющий определить, насколько человек не защищен от манипулирования им. Он наглядно и убедительно показал, как родители и учителя манипулируют детьми и как они (не осознавая этого) учат детей манипулированию.

Значительный вклад В.П. Шейнов внес в изучение асертивности – способности человека уверенно и с достоинством отстаивать свои права, не ущемляя прав окружающих. Исследована асертивность в служебных отношениях, установлена ее роль в командной работе и лидерстве.

Разработки юбиляра носят практическую направленность. Так, для Новороссийского морского торгового порта им разработана «Система отбора работников опасных профессий», ее применение «позволило в 5,5 раза уменьшить травматизм среди принятых на работу докеров». Он разработал систему «Где найти недостающее время».

Им разработаны: опросники зависимости от социальных сетей, от смартфона, незащищенности от манипуляций и т.д.

Юбиляр является членом редколлегий, рецензентом и активным автором ряда ведущих психологических журналов, членом программных комитетов многих научных конференций, оппонирует на защитах диссертаций по психологии и социологии.

Виктор Павлович – трудоголик, оптимист с чувством юмора, доброжелательный в общении с коллегами, которые представляют его как «самого бесконфликтного конфликтолога». При этом его отличает высочайшая требовательность, прежде всего, к себе. Помогает аспирантам, щедро делится своими наработками с молодыми учеными.

Поражают его многогранный талант, энциклопедичность, глубокие познания во многих науках, оригинальность идей, смелость и креативность мышления.

Научные сообщества России и Беларуси высоко ценят научные заслуги и активную просветительскую деятельность Виктора Павловича Шейнова – признанного ученого и автора психологических бестселлеров, обладающего международной известностью, практикующего конфликтолога и научного консультанта, пользующегося уважением коллег и учеников.

Коллеги, ученики юбиляра и редколлегия журнала «Acta Biomedica Scientifica» поздравляют Виктора Павловича Шейнова с Юбилеем, желают ему здоровья, творческого долголетия и дальнейших успехов в научной и просветительской деятельности!

Формат А4 (60x84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 20.06.2025.
Подписано в печать 10.07.2025, дата выхода в свет 17.07.2025.
Печ. л. 30,5. Усл. печ. л. 61. Уч. изд. л. 29,9,9. Зак.№0129. Тир. 500.

Отпечатано в типографии ООО «Репроцентр+».
Адрес типографии: 664043, Иркутск, ул.Сергеева 3/1
Тел. +7 (3952) 540-940. E-mail: 540940a1@mail.ru

