

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 10
№4
2025



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



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 10
№4
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); Ахутина Т.В., д.психол.н., профессор (РФ, Москва); Белокрыницкая Т.Е., д.м.н., профессор (РФ, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (РФ, Томск); Бывальцев В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Данчинова Г.А., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дубровина В.И., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дыгай А.М., академик РАН (РФ, Томск); Заборовский А.В., д.м.н. (РФ, Москва); Ковров Г.В., д.м.н. (РФ, Москва); Колосов В.П., академик РАН (РФ, Благовещенск); Колосова Н.Г., д.б.н., профессор (РФ, Новосибирск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН (РФ, Москва); Кудлай Д.А., член-корр. РАН (РФ, Москва); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (РФ, Калининград); Манчук В.Т., член-корр. РАН (РФ, Красноярск); Маскин С.С., д.м.н., профессор (РФ, Волгоград); Огарков О.Б., д.м.н. (РФ, Иркутск); Осипов А.Н., член-корр. РАН (РФ, Москва); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (РФ, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (РФ, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Савченков М.Ф., академик РАН (РФ, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Фотекова Т.А., д.психол.н., доцент (РФ, Абакан); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (РФ, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (РФ, Москва); Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

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

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

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

Тел.: (3952) 20-90-48

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

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

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

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

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

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

Подписной индекс 243447. Свободная цена.

ISSN 2541–9420 (Print)

ISSN 2587–9596 (Online)

Ключевое название: *Acta Biomedica Scientifica*

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

© Оригинал-макет РИО ИНЦХТ, 2025 г.

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



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 10
Nº4
2025

Chief Editor

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

Deputy Chief Editor

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

Executive secretary

Zhovklaya N.A. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

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

Editorial Council

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

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

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

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

Тел.: (3952) 20-90-48

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

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

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

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

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

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

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

Subscription index is 24347 in Russia. Open price

ISSN 2541–9420 (Print)

ISSN 2587–9596 (Online)

Key title: Acta Biomedica Scientifica

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

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 4 (2025)

**Рычкова
Любовь Владимировна**

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

Уважаемые коллеги!

Представляем вам свежий осенний выпуск журнала «Acta Biomedica Scientifica». Этот номер стал поистине междисциплинарным, отражая всю широту и глубину современных медицинских исследований. Мы собрали под одной обложкой работы, которые охватывают ключевые направления: от фундаментальной генетики и микробиологии до актуальных вопросов клинической практики в гинекологии, кардиологии, хирургии и психиатрии. Уверены, что каждый читатель найдет здесь ценную информацию для своей профессиональной деятельности и научных изысканий.

В фокусе настоящего выпуска — персонализированный подход в медицине. Ряд статей посвящен роли генетических факторов в развитии патологий. Так, **Полякова Е.Б.** (г. Москва) в своей работе демонстрирует клинико-электрокардиографические особенности и результаты генетического обследования детей с синдромом тахи-брадикардии, а **Мироманов А.М. и соавт.** (г. Чита) анализируют влияние полиморфизма генов метаболизма костной ткани на консолидацию переломов. Уникальный клинический случай **Коценко Ю.И.** (г. Донецк) демонстрирует современный алгоритм диагностики миофибриллярной миопатии с использованием секвенирования ДНК, что является образцом междисциплинарного подхода в сложных диагностических ситуациях.

Не остаются без внимания и другие актуальные медицинские проблемы. Пилотное исследование **Горкавенко А.С. и соавт.** (г. Иркутск) выявило штаммоспецифическую антагонистическую активность лактобацилл в отношении полирезистентных патогенов, что открывает перспективы для создания новых пробиотиков. Работа **Анисимовой А.О. и соавт.** (г. Иркутск) убедительно показывает тесную связь между чрезмерным экранным временем у подростков и факторами риска хронических неинфекционных заболеваний.

Значительный блок статей посвящен инновационным подходам в травматологии и хирургии. **Лучшев М.Д. и соавт.** (г. Новосибирск) представили оригинальный метод остеохондропластики в лечении болезни Фрайберга. **Глиняный С.В. и соавт.** (г. Сургут) обосновали эффективность симультанной фиксации переломов ребер и ключицы при сочетанной торакальной травме. Экспериментальное исследование **Ваганова А.Г. и соавт.** (г. Нальчик, г. Грозный) показало, что использование полипропиленового эндопротеза с нафионовым покрытием приводит к улучшению процессов регенерации в зоне его имплантации на переднюю брюшную стенку.

Особую значимость выпуску придают фундаментальные обзоры. **Устинов Е.М. и соавт.** (г. Благовещенск) всесторонне анализируют функциональную роль ганглиозидов в патогенезе нейродегенеративных и инфекционных заболеваний, а **Дремина Н.Н. и соавт.** (г. Иркутск) исследуют ключевой фермент фиброгенеза — лизилоксидазу. Также хочется отметить глубокую и философскую статью **Савилова Е.Д.** (г. Иркутск), которая посвящена анализу парадигм и научных революций в эпидемиологии. Работа заставляет задуматься о самом процессе научного познания.

Подводя итог, мы с уверенностью можем сказать, что этот выпуск получился чрезвычайно насыщенным и многогранным. Широкий спектр представленных исследований отражает всю сложность и динамичность современной медицинской науки. Это, несомненно, является заслугой наших

авторов и рецензентов, чей самоотверженный труд и высокий профессионализм обеспечили высочайшее качество публикаций. Мы благодарим всех участников создания номера и хотим пожелать нашим коллегам-читателям вдохновения, ярких научных открытий и новых профессиональных достижений!

Для цитирования: Рычкова Л.В. Предисловие заместителя главного редактора к № 4 (2025). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.1

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 4, 2025

Lyubov V. Rychkova**Dr. Sc. (Med.), Professor,
Corresponding Member
of the RAS**

Dear colleagues!

We present to you the new autumn issue of the journal "Acta Biomedica Scientifica". This issue has become truly interdisciplinary, reflecting the full breadth and depth of modern medical research. We have collected under one cover works that contain key areas: from fundamental genetics and microbiology to current issues of clinical practice in gynecology, cardiology, surgery and psychiatry. We are confident that every reader will find here valuable information for professional activities and scientific research.

The focus of this issue is a personalized approach to medicine. A number of articles are devoted to the role of genetic factors in the development of pathologies. Thus, **E.B. Polyakova** (Moscow) in her work demonstrates clinical and electrocardiographic features and results of genetic examination of children with tachy-bradycardia syndrome, and **A.M. Miromanov et al.** (Chita) analyze the influence of bone metabolism gene polymorphism on the level of encoded proteins in patients with long bone fractures. The unique clinical case of **Yu.I. Kotsenko** (Donetsk) demonstrates a modern algorithm for diagnosing myofibrillar myopathy using DNA sequencing, which is an example of an interdisciplinary approach in complex diagnostic situations.

Other pressing medical issues are not ignored either. A pilot study by **A.S. Gorkavenko et al.** (Irkutsk) revealed strain-specific antagonistic potential of lactobacilli against multidrug-resistant pathogens, which opens up prospects for the creation of new probiotics. The work of **A.O. Anisimova et al.** (Irkutsk) convincingly demonstrates a close connection between excessive screen time of adolescents and risk factors for chronic non-communicable diseases.

A significant block of articles is devoted to innovative approaches in traumatology and surgery. **M.D. Luchchev et al** (Novosibirsk) presented an original method of osteochondroplasty in the treatment of Freiberg's disease. **S.V. Glinany** and co-authors (Surgut) substantiated the effectiveness of simultaneous fixation of rib and clavicle fractures in combined thoracic trauma. An experimental study by **A.G. Vaganov et al.** (Nalchik, Grozny) showed that using of a polypropylene endoprosthesis with a Nafion coating leads to improved regeneration processes in the area of its implantation on the anterior abdominal wall.

Fundamental reviews add particular significance to the issue. **E.M. Ustinov et al** (Blagoveshchensk) comprehensively analyze the functional role of gangliosides in the pathogenesis of neurodegenerative and infectious diseases, **N.N. Dremina** and co-authors (Irkutsk) study the key enzyme of fibrogenesis – lysyl oxidase. We would also like to note the profound and philosophical article by **E.D. Savilov** (Irkutsk), which is devoted to the analysis of paradigms and scientific revolutions in epidemiology. The work makes you think about the process of scientific knowledge itself.

In concluding, we can confidently say that this issue turned out to be extremely rich and multifaceted. The wide range of presented studies reflects the complexity and dynamism of modern medical science. This is undoubtedly a contribution of our authors and reviewers, whose dedicated work and high professionalism ensured the highest quality of publications.

We thank all the participants in the creation of this issue and wish our fellow readers inspiration, bright scientific discoveries and new professional achievements!

For citation: Rychkova L.V. Deputy editor-in-chief's preface to Issue 4, 2025. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие заместителя главного редактора к № 4 (2025). *Рычкова Л.В.* 5

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Прогнозирование риска развития инфильтративных форм генитального эндометриоза с поражением смежных органов. *Баринов С.В., Мозговой С.И., Тирская Ю.И., Лазарева О.В., Кадцына Т.В., Чуловский Ю.И., Хорошкин Е.А., Шкабарня Л.Л., Эллерт А.Н.* 12

Состояние микробиоценоза влагалища девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта. *Ахметова М.Ю., Флоренсов В.В., Лещенко О.Я., Баряева О.Е., Колесникова Л.И.* 26

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ

Лизилоксидаза в патологии сердца. *Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г.* 37

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на эффективность когнитивно-моторной тренировки у пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством: проспективное сравнительное исследование. *Пунина А.А., Грибова Н.П.* 48

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА

Влияние полиморфизма генов метаболизма костной ткани на уровень кодируемых белков у пациентов с переломами длинных костей конечностей. *Миromanov А.М., Гусев К.А., Старосельников А.Н., Миронova О.Б., Мироманова Н.А.* 60

Орфанное заболевание: особенности труднодиагностируемой и генетически верифицированной миодистрофии по результатам секвенирования ДНК (клинический случай). *Коценко Ю.И.* 68

КАРДИОЛОГИЯ

Клинико-электрокардиографические особенности и результаты генетического обследования детей с синдромом тахи-брадикардии. *Полякова Е.Б.* 79

Особенности влияния мельдония на жизнеспособность клеток и митохондрии лейкоцитов крови пациентов со стенокардией напряжения. *Хохлов А.Л., Ромащенко О.В., Надеждин С.В., Алферов П.К., Стаценко Л.В.* 92

CONTENTS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Deputy editor-in-chief's preface to issue 4, 2025. *Rychkova L.V.* 5

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Predicting the risk of developing infiltrative forms of genital endometriosis with involvement of adjacent organs. *Barinov S.V., Mozgovoï S.I., Tirskaïa Yu.I., Lazareva O.V., Kadtsyna T.V., Tshulovskiy Yu.I., Khoroshkin Ye.A., Shkabarnya L.L., Ellert A.N.* 12

The state of vaginal microbiocenosis of adolescent girls with urinary tract and gastrointestinal diseases. *Akhmetova M.Yu., Florensov V.V., Leshchenko O.Ya., Baryaeva O.E., Kolesnikova L.I.* 26

BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

Lysyl oxidase in the pathology of the heart. *Dremina N.N., Trukhan I.S., Shurygina I.A., Shurygin M.G.* 37

INTERNAL DISEASES

Effect of obstructive sleep apnea on the effectiveness of cognitive-motor training in patients with mild vascular cognitive impairment: a prospective comparative study. *Punina A.A., Gribova N.P.* 48

GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

The influence of bone metabolism gene polymorphism on the level of encoded proteins in patients with long bone fractures. *Miromanov A.M., Gusev K.A., Staroselnikov A.N., Mironova O.B., Miromanova N.A.* 60

Orphan disease: features of difficult to diagnose and genetically verified muscular dystrophy based on DNA sequencing results (clinical case). *Kotsenko Yu.I.* 68

CARDIOLOGY

Clinical and electrocardiographic features and results of genetic testing of children with tachy-bradycardia syndrome. *Polyakova E.B.* 79

Features of meldonium effect on the cells viability and mitochondria of blood leucocytes in patients with angina pectoris. *Khokhlov A.L., Romashchenko O.V., Nadezhdin S.V., Alferov P.K., Statsenko L.V.* 92

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

- Особенности временной динамики биопленкообразования бактерий рода *Staphylococcus*. Немченко У.М., Рогожникова А.М, Белькова Н.Л., Зугеева Р.Е., Огарков О.Б. 104
- Пилотное исследование *in vitro* антагонистических свойств изолятов *Lactiplantibacillus plantarum*, выделенных из кишечника здоровых подростков Иркутской области. Горкавенко А.С., Колобов М.Д, Зугеева Р.Е., Белькова Н.Л., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В. 113
- Состояние пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки крыс линии wistar при экспериментальной острой ишемии головного мозга. Шишкова Ю.С., Осиков М.В., Шеломенцев А.В., Бойко М.С., Зотова М.А. 121

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

- Young “athlete’s hearts” and isolated systolic hypertension: can “athlete’s genes” underlie their relationship? Results from the pilot study. Kolomeichuk S.N., Putilov A.A., Meigal A.Yu., Morozov A.V., Budkevich E.V., Markov A.A., Gubin D.G. 129
- Функциональная роль ганглиозидов в клеточных мембранах: от физиологии к патогенезу. Устинов Е.М., Андриевская И.А. 140

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

- Оценка связи между гериатрическим статусом и заболеваниями органов зрения у жителей архангельской области. Трофимова А.А., Гржибовский А.М. Постоев В.А., Синайская М.А. 151

ПЕДИАТРИЯ

- Длительность экранного времени и факторы риска хронических неинфекционных заболеваний у подростков. Анисимова А.О., Погодина А.В., Рычкова Л.В., Аталян А.В., Астахова Т.А., Лебедева Л.Н. 162

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

- Прогнозирование риска формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства у женщин. Никитина В.Б., Белокрылова М.Ф., Рудницкий В.А., Лобачева О.А., Перчаткина О.Э., Ветлугина Т.П., Бохан Н.А. 171
- Связь воспаления и гемостаза у пациентов с шизотипическим расстройством. Карпова Н.С., Зозуля С.А., Шишковская Т.И., Столяров С.А., Олейчик И.В., Ключник Т.П. 182

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

- Peculiarities of the temporal dynamics of biofilm formation of bacteria of the genus *Staphylococcus*. Nemchenko U.M., Rogozhnikova A.M., Belkova N.L., Zugeeva R.E., Ogarkov O.B. 104
- A pilot *in vitro* study of the antagonistic properties of *Lactiplantibacillus plantarum* isolates derived from the intestines of healthy adolescents in the Irkutsk region. Gorkavenko A.S., Kolobov M.D, Zugeeva R.E., Belkova N.L., Semenova N.V., Rychkova L.V. 113
- State of the parietal-luminal microbiota of the distal colon of wistar rats during experimental acute cerebral ischemia. Shishkova Y.S., Osikov M.V., Shelomentsev A.V., Boyko M.S., Zotova M.A. 121

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

- Синдром «спортивного сердца» у молодых спортсменов и изолированная систолическая гипертензия: могут ли «спортивные гены» лежать в основе их взаимосвязи? Результаты пилотного исследования. Коломейчук С.Н., Путилов А.А., Мейгал А.Ю., Морозов А.В., Будкевич Е.В., Марков А.А., Губин Д.Г. 129
- Functional role of gangliosides in cell membranes: from physiology to pathogenesis. Ustinov E.M., Andrievskaya I.A. 140

OPHTHALMOLOGY

- Associations between geriatric status and eye diseases among residents of the arkhangel'sk region. Trofimova A.A., Grjibovski A.M., Postoev V.A., Sinayskaya M.A. 151

PEDIATRICS

- Screen time duration and risk factors for non-communicable diseases in adolescents. Anisimova A.O., Pogodina A.V., Rychkova L.V., Atalyan A.V., Astakhova T.A., Lebedeva L.N. 162

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

- Predicting the risk of the formation of mixed anxiety and depressive disorders in women. Nikitina V.B., Belokrylova M.F., Rudnitsky V.A., Lobacheva O.A., Perchatkina O.E., Vetlugina T.P., Bokhan N.A. 171
- The link between inflammation and hemostasis in patients with schizotypic disorder. Karpova N.S., Zozulya S.A., Shishkovskaia T.I., Stolyarov S.A., Oleichik I.V., Klyushnik T.P. 182

ТРАВМАТОЛОГИЯ

Результаты хирургического лечения пациентов с болезнью Фрайберга – Келера оригинальным методом. Лучшее М.Д., Гуди С.М., Скуратова Л.К., Жидков С.К., Пахомов И.А. 192

TRAUMATOLOGY

Results of surgical treatment of patients with Freiberg – Kohler disease by original method. Luchshev M.D., Gudi S.M., Skuratova L.K., Zhidkov S.K., Pakhomov I.A.

ХИРУРГИЯ

Лучевая диагностика панкреонекроза: современный взгляд (обзор литературы). Черданцев Д.В., Носков И.Г., Тахтобин Е.Г. 201

SURGERY

Imaging modalities for necrotizing pancreatitis: what's new (literature review). Cherdantsev D.V., Noskov I.G., Takhtobin E.G.

Симультанная фиксация переломов рёбер и ключицы у пациентов с множественной торакальной травмой. Глиняный С.В., Петров Е.И., Дарвин В.В. 214

Simultaneous fixation of rib and clavicle fractures in patients with multiple thoracic trauma. Glinany S.V., Petrov E.I., Darvin V.V.

Экспериментальное исследование эффективности полипропиленового эндопротеза с нафиеоновым покрытием в пластике передней брюшной стенки. Ваганов А.Г., Кудусов К.М., Асланов А.Д., Магоматов А.Х. 223

Experimental study of the effectiveness of a nafion-coated polypropylene endoprosthesis in plastic surgery of the anterior abdominal wall. Vaganov A.G., Kudusov K.M., Aslanov A.D., Magomadov A.H.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL RESEARCHES

Динамика экспрессии оксидоредуктаз в печени при экспериментальном перитоните: роль ингибирования р38 MAPK. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Чепурных Е.Е., Дремина Н.Н. 234

The dynamics of oxidoreductase expression in the liver during experimental peritonitis and the role of p38 MAPK inhibition. Shurygin M.G., Shurygina I.A., Chepurnyh E.E., Dremina N.N.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

Интегральная оценка эпидемиологической опасности генетических линий *Mycobacterium tuberculosis* в системе геномного эпидемиологического надзора. Синьков В.В., Огарков, О.Б., Жданова, С.Н., Савилов Е.Д. 244

Integral Assessment of the Epidemiological Risk of Genetic Lineages of *Mycobacterium tuberculosis* within the Genomic Epidemiological Surveillance System. Sinkov V.V., Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., Savilov E.D.

Парадигмы и научные революции в эпидемиологии. Савилов Е.Д. 255

Paradigms and scientific revolutions in epidemiology. Savilov E.D.

СПИСОК ОПЕЧАТОК

ERRATUM

ERRATUM: Жданова С.Н., Винокурова М.К., Кондратов И.Г., Евдокимова Н.Е., Синьков В.В., Алексеева Г.И., Кулинич С.В., Зорина С.П., Кондратьева О.Д., Прокопьев Е.С., Огарков О.Б., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. Изменения в молекулярно-генетической структуры *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутии) за 2009–2024 годы: распространение субтипа Beijing B0/W148. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025;10(2):239-248. <https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.2.24> 267

ERRATUM: Zhdanova S.N., Vinokurova M.K., Kondratov I.G., Evdokimova N.E., Sinkov V.V., Alekseeva G.I., Kulinich S.V., Zorina S.P., Kondratieva O.D., Prokopyev E.S., Ogarkov O.B., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I. Changes in the molecular genetic structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Republic Sakha (Yakutia) in 2009–2024: spread of Beijing B0/W148 subtype. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025;10(2):239-248. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.2.24>

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ФОРМ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ СМЕЖНЫХ ОРГАНОВ

Баринов С.В.¹,
Мозговой С.И.¹,
Тирская Ю.И.¹,
Лазарева О.В.¹,
Кадцына Т.В.¹,
Чуловский Ю.И.¹,
Хорошкин Е.А.¹,
Шкабарня Л.Л.²,
Эллерт А.Н.²

¹ ФГБОУ ВО «Омский Государственный
Медицинский Университет» Минздрава
России (644099, Омская область, г. Омск,
ул. Ленина, 12, Россия)

² Бюджетное учреждение
здравоохранения Омской области
«Областная клиническая больница»
(644111, Омская область, г. Омск,
ул. Березовая, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Хорошкин Егор Андреевич,
e-mail: drrussian@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Эндометриоз сопровождается тазовой болью, дисменореей, диспареунией, бесплодием. Глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) диагностируется с запозданием на 6–10 лет после появления первых симптомов.

Цель исследования. Улучшить раннюю диагностику инфильтративных форм генитального эндометриоза с поражением смежных органов путем определения предикторов на основе математической модели прогноза риска заболевания.

Методы. Ретроспективно обследовано 67 пациенток с ГИЭ III-IV стадии по классификации rASRM, наблюдавшихся в перинатальном центре БУЗОО «ОКБ» за период с 2014 по 2023 гг.: 32 пациентки с прорастанием смежных органов (группа А), 35 пациенток без прорастания смежных органов эндометриозом (группа В). Оценивались жалобы, анамнез, данные осмотра, результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты. У пациенток из группы А отмечалась большая выраженность тазовой боли ($p < 0,001$) при оценке по ВАШ. Выявлена более длительная продолжительность жалоб у пациенток из основной группы ($p < 0,001$). Диспареуния достоверно чаще встречалась у пациенток из группы А ($p = 0,011$). По данным УЗИ у пациенток из основной группы чаще выявлялись признаки аденомиоза ($p < 0,001$), ретрофлексии матки ($p = 0,005$), инфильтрата в ретроцервикальной или предпузырной клетчатке ($p < 0,001$). По данным МРТ в группе А чаще выявлялись признаки прорастания толстой кишки ($p = 0,001$) и влаглища ($p = 0,015$).

Заключение. Основными предикторами поражения смежных органов генитальным инфильтративным эндометриозом являются: выраженность хронической тазовой боли в баллах по ВАШ 5 баллов и более ($p = 0,003$), наличие инфильтрата в ретроцервикальной или предпузырной клетчатке по данным УЗИ ($p = 0,001$), продолжительность жалоб 22 месяца и более ($p = 0,002$), наличие диспареунии ($p = 0,015$). Разработанная диагностическая модель обладает высокой чувствительностью (93,7%), специфичностью (82,9%) и подтверждена результатами ROC-анализа.

Ключевые слова: эндометриоз, тазовая боль, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, глубокий инфильтративный эндометриоз, поражение смежных органов, лапароскопия

Статья поступила: 02.04.2025
Статья принята: 07.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Баринов С.В., Мозговой С.И., Тирская Ю.И., Лазарева О.В., Кадцына Т.В., Чуловский Ю.И., Хорошкин Е.А., Шкабарня Л.Л., Эллерт А.Н. Прогнозирование риска развития инфильтративных форм генитального эндометриоза с поражением смежных органов. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 12-25. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.2

PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING INFILTRATIVE FORMS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS WITH INVOLVEMENT OF ADJACENT ORGANS

**Barinov S.V.¹,
Mozgovoi S.I.¹,
Tirskaya Yu.I.¹,
Lazareva O.V.¹,
Kadtsyna T.V.¹,
Tshulovsky Yu.I.¹,
Khoroshkin Ye.A.¹,
Shkabarnya L.L.²,
Ellert A.N.²**

¹ Omsk State Medical University
(Lenina Str. 12, Omsk 644099,
Russian Federation)

² Regional Clinical Hospital
(Berezovaya St. 3, Omsk 644111,
Russian Federation)

Corresponding author:
Yegor A. Khoroshkin,
e-mail: drrussian@mail.ru

RESUME

Background. Women with endometriosis suffer from pelvic pain, dysmenorrhea, infertility. Deep infiltrating endometriosis (DIE) is diagnosed with a delay from 6 to 10 years after the first symptoms manifest.

The aim. To improve early diagnosis of DIE with adjacent organ involvement by identifying predictors based on a risk prediction model.

Methods. This retrospective comparative study included 67 patients with DIE stage III-IV according to the rASRM classification who were divided into 2 groups: group A – 32 patients with involvement of adjacent organs, group B – 35 patients without involvement of adjacent organs by endometriosis.

Results. Patients from Group A had a greater severity of pelvic pain ($p < 0.001$) when assessed via the VAS scale. Patients in Group A had a longer duration of complaints ($p < 0.001$). Dyspareunia was more common in patients in Group A ($p = 0.011$). According to the ultrasound data, patients in Group A more often had signs of adenomyosis ($p < 0.001$), retroflexion of the uterus ($p = 0.005$), retrocervical or prevesical infiltration ($p < 0.001$). According to MRI data, Group A more often showed signs of colon ($p = 0.001$) and vaginal infiltration ($p = 0.015$).

Conclusions. The main predictive signs of DIE with involvement of adjacent organs were identified: severity of pelvic pain of 5 points (VAS) or more ($p = 0.003$), retrocervical or prevesical infiltration according to pelvic ultrasound ($p = 0.001$), duration of symptoms for 22 months or more ($p = 0.002$), dyspareunia ($p = 0.015$). We created a predictive model of DIE with involvement of adjacent organs (sensitivity 93.7 %, specificity 82.9 %) that was approved via ROC-analysis.

Key words: endometriosis, pelvic pain, magnetic resonance imaging, ultrasonography, deep infiltrating endometriosis, involvement of adjacent organs, laparoscopy

Received: 02.04.2025
Accepted: 07.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Barinov S.V., Mozgovoi S.I., Tirskaya Yu.I., Lazareva O.V., Kadtsyna T.V., Tshulovsky Yu.I., Khoroshkin Ye.A., Shkabarnya L.L., Ellert A.N. Predicting the risk of developing infiltrative forms of genital endometriosis with involvement of adjacent organs. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 12-25. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.2

ОБОСНОВАНИЕ

Эндометриоз — патологический процесс, при котором определяется наличие ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки. Глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) диагностируется в случае распространения патологического процесса в подлежащие ткани на глубину 5 мм и более [1, 2].

Эндометриоз часто сопровождается хронической тазовой болью (71 %), дисменореей (70,3 %), диспареунией (52,5 %), бесплодием (80 %) и невынашиванием беременности (встречается у 30 % пациенток с эндометриозом, риск спонтанного прерывания беременности в сроке до 22 недель в 1,5–1,7 раза выше, чем у женщин без эндометриоза) [3, 4, 5]. Болевой синдром, вызванный данным заболеванием, приводит к хронической усталости, социальной дезадаптации, депрессии, снижению и потере способности к трудовой деятельности и обучению, ухудшению качества сексуальной жизни [6, 7, 8, 9].

Несмотря на постоянное совершенствование методов неинвазивной визуализации эндометриозидных гетеротопий, диагностика глубокого инфильтративного эндометриоза остается значительной проблемой и зачастую заболевание диагностируется с запозданием на 6–10 лет после появления первых симптомов [10].

Среди всех пациенток с данным заболеванием ГИЭ выявляется в 17,2–22,8 % случаев, при этом поражение экстрагенитальных структур выявляется у 40% пациенток с инфильтративным эндометриозом [11, 12, 13]. Наиболее часто в патологический процесс вовлекается прямая кишка и дистальный отдел сигмовидной кишки [14]. Пациентки с инфильтративным генитальным эндометриозом, поражающим смежные органы (толстая кишка, мочевого пузыря, мочеточники), часто предъявляют неспецифические жалобы на боль, дисменорею, дисхезию, дизурию, гематохезию, гематурию.

Трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ органов малого таза является первым этапом диагностики наружного генитального эндометриоза, чувствительность и специфичность данного метода исследования в диагностике инфильтративного эндометриоза составляет 76 % и 94 % соответственно, для МРТ малого таза эти показатели еще ниже – 67,0 % и 84,7 % соответственно [2; 13]. «Золотым стандартом» диагностики и стадирования эндометриоза является лапароскопия, в ходе которой при наличии показаний может быть проведено хирургическое лечение [2]. Такой метод диагностики является инвазивным, может приводить к серьезным периоперационным осложнениям. Неполноценное обследование, недостаточная предоперационная подготовка пациентки, отсутствие навыков работы с экстрагенитальными структурами у врача, проводящего операцию по поводу генитального эндометриоза, приводит к осложнениям, необоснованным органуносящим операциям, неполноценности оперативного лечения и, как следствие, к повторным оперативным вмешательствам, что снижает качество жизни пациенток, ухудшает их репродуктивную функцию.

Проведенный нами поиск литературных источников, описывающих прогностические модели с оценкой риска развития инфильтративного эндометриоза, поражающего экстрагенитальные структуры, не дал положительных результатов. На данный момент существует острая необходимость поиска высокоэффективных неинвазивных методов предикции риска возникновения инфильтративных форм генитального эндометриоза с вовлечением в патологический процесс смежных органов, поскольку раннее выявление пациенток данной группы позволит начать лечение своевременно, предотвратить развитие инфильтративных форм эндометриоза и избежать тяжелых органуносящих операций [4, 13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить раннюю диагностику инфильтративных форм генитального эндометриоза с поражением смежных органов путем определения предикторов на основе математической модели прогноза риска заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование «случай-контроль», включившее 67 пациенток, которым было проведено хирургическое лечение в гинекологическом отделении БУЗОО «Областная клиническая больница» за период с 2014 по 2023 годы. Пациентки были разделены на 2 группы: группа А (основная) ($n = 32$) – пациентки с выявленным по результатам лапароскопии инфильтративным эндометриозом (III и IV стадии эндометриоза по классификации rASRM) с вовлечением смежных органов (толстая кишка, мочевого пузыря, мочеточники), выделена подгруппа А1 ($n = 16$), включавшая пациенток, которым была проведена фиброколоноскопия (ФКС); группа В (сравнения) ($n = 35$) – пациентки с морфологически подтвержденным инфильтративным эндометриозом без вовлечения смежных органов, выделена подгруппа В1 ($n = 10$), включавшая пациенток, которым была проведена ФКС. Критерии включения в группу А: репродуктивный возраст пациентки, инфильтративный эндометриоз III-IV стадий по результатам интраоперационной оценки с вовлечением смежных органов. Критерии включения в группу В: репродуктивный возраст пациентки, инфильтративный эндометриоз III-IV стадий по результатам интраоперационной оценки без вовлечения смежных органов. Критерии исключения из исследования: возраст пациентки 45 лет и старше, наличие злокачественного новообразования яичников в анамнезе или на момент наблюдения, острый инфекционный процесс органов брюшной полости, туберкулез и сифилис в анамнезе, беременность. Проведена оценка акушерского и гинекологического анамнеза, жалоб, оценка выраженности боли по шкале ВАШ, соматического статуса, данных гинекологического исследования,

результатов лабораторных и инструментальных (УЗИ матки и придатков, МРТ органов малого таза, фиброколоноскопия, цистоскопия) исследований. Окончательный диагноз устанавливался на основании интраоперационной оценки выраженности патологического процесса и гистологического исследования операционного материала. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Определение уровня онкомаркера СА125 в сыворотке крови проводили с помощью набора «Онко-ИФА-СА 125» (Россия), определение уровня HE4 в сыворотке крови выполняли с помощью набора «HE4-ИФА» (Россия), на основании полученных результатов был произведен расчет индекса ROMA.

УЗИ матки и придатков проводили на аппарате VOLUSON E8 Expert (США). МРТ органов малого таза выполняли на томографе Philips Achieva Nova Dual 1.5T (Нидерланды) с внутривенным контрастированием гадобутролом. Фиброколоноскопию проводили с использованием видеокколоноскопа Olympus CFH180AL (Япония). Патоморфологическое исследование операционного материала выполняли на базе академического центра патологической анатомии ОмГМУ с использованием стандартных методов окраски.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и IBM SPSS Statistics 27. Расчет объема выборки выполнен по формуле Kelsey J.L. и составил 54 человека – по 27 в каждую группу. Включено 32 и 35 пациенток в группы А и В соответственно, что является достаточным для обеих групп. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали расчет среднего

арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) в формате M(SD), для анализа количественных данных с ненормальным распределением использовался расчет медианы (Me) и 25% и 75% квартилей в формате Me [25% квартиль; 75% квартиль]. Нормальность распределения данных в выборке была проверена с помощью расчета критерия Колмогорова – Смирнова, распределение считалось нормальным при $p > 0,05$. Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%). Для сравнения непараметрических качественных данных в двух независимых группах мы проводили расчет показателя Хи-квадрат (χ^2) с определением p -значения, для сравнения непараметрических качественных данных в двух независимых группах с числом наблюдений менее 30 выполняли расчет F-критерия Фишера с определением p -значения (F; p -значение), для сравнения непараметрических ранговых и количественных переменных был использован расчет критерия Манна – Уитни (U; p -значение). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, однако стоит помнить об ошибках первого и второго рода, вероятность которых равна 5 % и 20 % соответственно. Для показателей, в отношении которых отмечались статистически значимые различия в исследуемых группах, производили расчет отношения шансов и 95% доверительного интервала методом однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. Для построения математической модели прорастания инфильтративного эндометриоза в смежные органы использовали множественную логистическую регрессию с пошаговым включением значимых признаков. Разработанная прогностическая модель подтверждена результатами ROC-анализа.

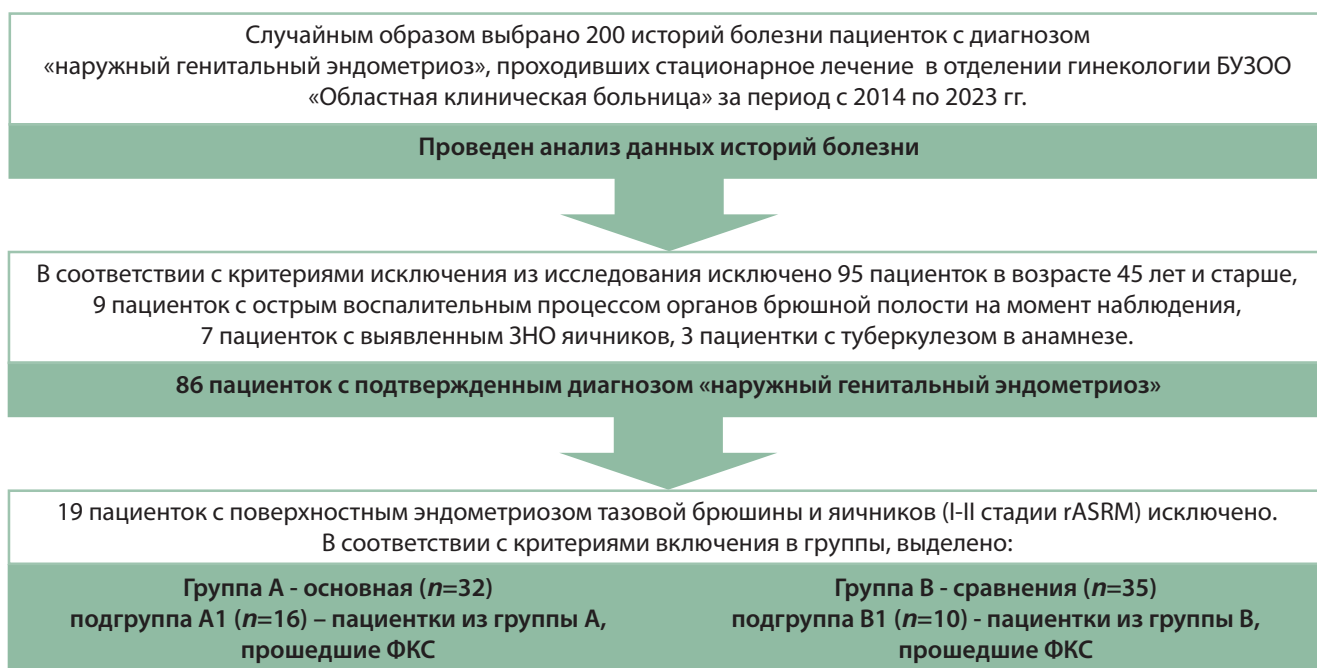


РИС. 1.
Дизайн исследования

FIG. 1.
Study design

Этическая экспертиза. Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации, одобрено локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол заседания № 9 от 13.09.2024 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациенток. Обследуемые пациентки были в возрасте от 20 до 44 лет, средний возраст составил 32,6 (6,6) лет, в группе А – 31,9 (7,0) лет, в группе В – 33,4 (6,3) лет. Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 22,6 [20,5; 26,0] кг/м², в группе А – 23,0 [21,2; 26,3] кг/м², в группе В – 22,0 [19,5; 24,2] кг/м² (U = 433,500; p = 0,112). Возраст менархе составил 13 [12; 14] лет: в группе А – 13 [13; 14] лет, в группе В – 13 [12; 14] лет (U = 558,000; p = 0,979).

В ходе сбора жалоб и анамнеза выявлено, что медиана выраженности болевого синдрома по визуальной

аналоговой шкале (ВАШ) у обследуемых пациенток составила 7 [5; 8]: в группе А – 7 [5,25; 8] баллов, в группе В 4 [3; 4,5] балла (U = 14,000; p < 0,001). Дисменорея наблюдалась у 48/67 (71,6 %) пациенток: в группе А – у 26/32 (81,3 %), в группе В у 22/35 (62,9 %) пациенток ($\chi^2 = 7,765$; p = 0,005). Среди исследуемых пациенток выраженность дисменореи при оценке по ВАШ составила 7 [5; 8] баллов: в группе А – 8 [7; 9] баллов, в группе В – 5 [5; 6] баллов (U = 25,500; p < 0,001).

Продолжительность симптомов у опрашиваемых пациенток составила 36 [12; 60] месяцев: в группе А – 48 [36; 72] месяцев, в группе В – 12 [6; 54] месяцев (U = 251,500; p < 0,001).

На основании проведенного анализа выявлено, что пациентки из группы А предъявляли жалобы на диспареунию и дисхезию в 2 и 4 раза чаще соответственно, чем пациентки из группы В, а также в 2 раза чаще использовали НПВС для купирования дисменореи и хронической тазовой боли (табл. 1).

Данные объективного осмотра. Нами было проведено сравнение данных гинекологического осмотра в исследуемых группах: у пациенток из группы А в ходе

ТАБЛИЦА 1

ДАННЫЕ ЖАЛОБ, АКУШЕРСКОГО И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, АБС. (%)

TABLE 1

CLINICAL DATA, OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL HISTORY ACROSS STUDY GROUPS, ABS. (%)

Признак	Группа А (n = 32)	Группа В (n = 35)	χ^2 ; p-значение
Хроническая тазовая боль	22 (68,8)	18 (51,4)	2,085; 0,149
Обильные менструации	9 (28,1)	10 (28,6)	0,002; 0,968
Межменструальные кровянистые выделения	5 (15,6)	4 (11,4)	0,253; 0,615
Диспареуния	19 (59,4)	10 (28,6)	6,461; 0,011
Дисхезия	19 (59,4)	5 (14,3)	14,783; <0,001
Бесплодие	11 (34,4)	12 (34,3)	0,000; 0,996
Регистрированный брак	21 (65,6)	29 (82,9)	2,622; 0,105
Трудоустроенность	24 (75,0)	18 (51,4)	3,971; 0,046
Беременность в анамнезе			
• 1	12 (37,5)	11 (31,4)	0,273; 0,601
• 2 и более	8 (25,0)	9 (25,7)	0,005; 0,946
Медицинские аборт в анамнезе	7 (21,9)	9 (25,7)	0,136; 0,713
Выкидыши в анамнезе	2 (6,3)	2 (5,7)	0,009; 0,926
Воспалительные заболевания половых органов в анамнезе	9 (28,1)	14 (40,0)	1,046; 0,307
Рецидив эндометриоза	11 (34,4)	7 (20,0)	1,758; 0,185
Гормонотерапия в анамнезе			
• аГнРГ	7 (21,9)	6 (17,1)	расчет критерия хи-квадрат не проводился
• КОК	10 (31,3)	8 (22,9)	
• Гестагены	13 (40,6)	7 (20,0)	
Прием НПВС	24 (75,0)	12 (34,3)	11,146; <0,001

Примечания: аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; КОК – комбинированные оральные контрацептивы; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

бимануального влагалищного исследования увеличение размеров матки определяли на 22,7 % чаще чем у пациенток из группы В; инфильтрат в области заднего свода влагалища, крестцово-маточных связок, параметриев выявляли на 26,2 % чаще у пациенток из основной группы (табл. 2).

Результаты лабораторных исследований. Оценивали уровень онкомаркеров СА125 и HE4, значение индекса ROMA. Медиана показателя СА125 в исследуемых группах составила 35,5 [16,4; 54,7] Ед/мл: в группе А – 37,1 [22,6; 60,0] Ед/мл, в группе В – 33,0 [15,3; 47,3] Ед/мл ($U = 294,000$; $p = 0,226$). Медиана показателя HE4 составила 40,0 [33,7; 47,1] пмоль/л: в группе А – 43,3 [35,1; 47,1] пмоль/л, в группе В – 38,1 [35,0; 45,3] пмоль/л ($U = 66,000$; $p = 0,907$). В ходе анализа данных лабораторных исследований статистически значимых различий выявлено не было (табл. 3).

У всех пациенток, включенных в исследование, диагноз «эндометриоз» подтвержден интраоперационно и данными патоморфологического исследования операционного материала.

Результаты инструментальных исследований. При анализе результатов инструментальных исследований оценивали данные ультразвукового исследования матки и придатков, МРТ органов малого таза, фиброколоноскопии (ФКС), цистоскопии.

По данным УЗИ в 2,5 раза чаще в группе А выявляли признаки внутреннего генитального эндометриоза ($p < 0,001$); ретрофлексию матки ($p = 0,005$) и инфильтрат в ретроцервикальной или предпузырной

клетчатке ($p < 0,001$) определяли у пациенток из основной группы в 4 раза чаще; в группе В на 29,8 % чаще встречались ультразвуковые признаки поражения эндометриозом правого яичника ($p = 0,009$) (табл. 4). По результатам МРТ органов малого таза медиана размеров инфильтрата у обследуемых пациенток составила 20,0 [15,0; 23,0] мм: в группе А ($n = 32$) – 22,0 [19,0; 23,0] мм, в группе В – 16,0 [12,5; 18,8] мм ($U = 111,500$; $p = 0,005$); признаки прорастания инфильтрата в толстую кишку ($p = 0,001$) и влагалище ($p = 0,015$) значимо чаще наблюдали в основной группе.

При проведении магнитно-резонансной томографии органов малого таза ретроцервикальный или предпузырный инфильтрат выявляли у 56/67 (83,8 %) пациенток, в ходе ультразвукового исследования – лишь в 27/67 (40,3 %) случаях ($\chi^2 = 26,623$; $p < 0,001$).

В ходе проведения цистоскопии лишь у одной пациентки из основной группы было выявлено прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря инфильтративным эндометриозом.

У 12 (75,0 %) пациенток из подгруппы А1 ($n = 16$) при проведении ФКС были выявлены инфильтраты в стенке толстой кишки с сужением просвета кишки или прорастание слизистой оболочки эндометриоидным инфильтратом, в подгруппе В1 ($n = 10$) у 1 (10,0 %) пациентки было выявлено поражение кишечника инфильтративным эндометриозом ($F = 3,597$, $p < 0,001$), однако интраоперационно выявлено, что такие изменения были обусловлены сдавлением толстой кишки увеличенной маткой.

ТАБЛИЦА 2
ДАННЫЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ОСМОТРА
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, АБС. (%)

Признак	Группа А ($n = 32$)	Группа В ($n = 35$)	χ^2 ; p -значение
Увеличение матки	10 (31,3)	3 (8,6)	5,498; 0,019
Увеличение придатков	17 (53,1)	22 (62,9)	0,651; 0,420
Инфильтрат в области заднего свода влагалища, крестцово-маточных связок, параметриев	23 (71,9)	16 (45,7)	4,703; 0,030
Болезненность при пальпации заднего свода, крестцово-маточных связок, параметриев, тракции за шейку матки	19 (59,4)	13 (40,6)	3,312; 0,069

ТАБЛИЦА 3
ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, АБС. (%)

Признак	Группа А ($n = 32$)	Группа В ($n = 35$)	χ^2 ; p -значение
СА-125 > 35 Ед/мл	14 (43,8)	13 (37,1)	0,297; 0,586
HE4 > 70 пмоль/л	2 (6,3)	0 (0,0)	1,023; 0,312

TABLE 2
PELVIC EXAMINATION FINDINGS ACROSS STUDY
GROUPS, ABS. (%)

TABLE 3
LABORATORY DATA ACROSS THE STUDY GROUPS,
ABS. (%)

Данные об оперативном лечении пациенток. В ходе интраоперационной оценки органов малого таза наиболее частой локализацией эндометриодных гетеротопий были яичники, поражение которых было зарегистрировано у 67/67 (100 %) пациенток. В основной группе статистически значимо чаще отмечали поражение инфильтративным эндометриозом

клетчаточных пространств малого таза (предпузырное, ректовагинальное, параректальное, параметральное) и облитерация Дугласова кармана. Поверхностный эндометриоз тазовой брюшины в 3 раза чаще отмечали в группе В (табл. 5).

Интраоперационно у всех пациенток из группы А было выявлено вовлечение экстрагенитальных

ТАБЛИЦА 4
ДАнные ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, АБС. (%)

TABLE 4
INSTRUMENTAL DATA ACROSS THE STUDY GROUPS,
ABS. (%)

Признак	Группа А (n = 32)	Группа В (n = 35)	χ^2 ; p-значение
<i>Данные УЗИ матки и придатков в исследуемых группах</i>			
Признаки аденомиоза	25 (78,1)	10 (28,6)	16,452; <0,001
Киста правого яичника	17 (53,1)	29 (82,9)	6,867; 0,009
Киста левого яичника	19 (59,4)	23 (65,7)	0,287; 0,592
Двусторонние кисты яичников	11 (34,4)	17 (48,6)	1,385; 0,239
Ретрофлексия матки	12 (37,5)	3 (8,6)	8,051; 0,005
Ретроцервикальный/предпузырный инфильтрат	22 (68,6)	5 (14,3)	20,611; <0,001
Спаечный процесс в малом тазу	12 (37,5)	8 (22,9)	1,712; 0,191
<i>Данные МРТ органов малого таза в исследуемых группах</i>			
Ретроцервикальный/предпузырный инфильтрат	31 (96,9)	25 (71,4)	7,770; 0,005
Прорастание мочевого пузыря	2 (6,3)	0 (0,0)	2,255; 0,133
Прорастание толстой кишки	15 (46,9)	4 (11,4)	10,338; 0,001
Прорастание влагалища	5 (15,6)	0 (0,0)	5,910; 0,015
Инвазия в мочеточник	1 (3,1)	0 (0,0)	1,110; 0,292

ТАБЛИЦА 5
СОПОСТАВИМОСТЬ ГРУПП ПО ДАННЫМ
ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ РЕВИЗИИ ОРГАНОВ
МАЛОГО ТАЗА, АБС. (%)

TABLE 5
COMPARABILITY OF THE GROUPS BASED
ON INTRAOPERATIVE FINDINGS, ABS. (%)

Показатели	Группа А (n = 32)	Группа В (n = 35)	χ^2 ; p-значение
Эндометриоз яичников	32 (100,0)	35 (100,0)	0,000; 1,000
Эндометриоз маточных труб	8 (25,0)	8 (22,9)	0,042; 0,838
Поверхностный эндометриоз тазовой брюшины	5 (15,6)	16 (45,7)	7,033; 0,009
Инфильтративный эндометриоз клетчаточных пространств малого таза	32 (100,0)	20 (57,1)	17,670; <0,001
Облитерация маточно-прямокишечного углубления	30 (93,8)	23 (65,7)	7,949; 0,005
Эндометриоз толстой кишки	31 (96,9)	0 (0,0)	63,103; <0,001
Эндометриоз мочеточника	1 (3,1)	0 (0,0)	1,110; 0,293
Эндометриоз мочевого пузыря	2 (6,3)	0 (0,0)	2,255; 0,134

структур в эндометриоидный инфильтрат, у пациенток из группы В инфильтрат определяли в ректовагинальной, параректальной, предпузырной, параметральной клетчатке, но не поражал смежные органы. В сравнении с данными ультразвукового исследования (у 29,9 % пациенток были обнаружены признаки спаечного процесса) спаечный процесс органов малого таза по данным интраоперационной ревизии отмечали в 65 (97,0 %) случаях ($\chi^2 = 41,191$; $p < 0,001$): в группе А – у 32 (100,0 %) пациенток, в группе В – у 33 (94,3 %) пациенток.

Иссечение эндометриоидного инфильтрата клетчаточных пространств малого таза выполнялось почти в 2 раза чаще у пациенток из основной группы (ОШ = 17,813; 95% ДИ: 1,414–86,335). В группе А 10 (31,3 %) пациенткам была проведена резекция кишки лапароскопическим или лапаротомным доступом, в группе В ни одной из пациенток резекция толстой кишки не была проведена (ОШ = 33,13; 95% ДИ: 1,85–593,7). В основной группе лапароскопический шейвинг кишки с использованием диатермоэлектрокоагуляции выполняли в 4,2 раза чаще чем в группе В, где данная манипуляция была проведена 5 (14,3 %) пациенткам ввиду выраженного спаечного процесса (ОШ = 11,46; 95% ДИ: 3,47–37,85). При этом в группе В в 7 раз чаще выполняли коагуляцию очагов эндометриоза, чем в группе А (ОШ = 10,0; 95% ДИ: 2,05–48,7). У одной пациентки с инфильтративным эндометриозом мочеточника было выполнено стентирование мочеточника с последующим удалением пораженного участка и реанастомозированием (табл. 6).

Модель прогноза ГИЭ. Методом однофакторного и многофакторного регрессионного анализа были проанализированы показатели, в отношении которых

различия между обследуемыми группами были признаны статистически достоверными ($p < 0,05$) (табл. 7).

Выявление ведущих прогностических признаков поражения инфильтративным эндометриозом смежных органов среди имеющихся показателей пациенток проводили методом множественной логистической регрессии с пошаговым включением статистически значимых переменных. В ходе регрессионного анализа статистически значимыми были признаны различия между исследуемыми группами лишь в 4 показателях: выраженность хронической тазовой боли в баллах по ВАШ, наличие инфильтрата в ретроцервикальной или предпузырной клетчатке по данным УЗИ, продолжительность жалоб в месяцах, наличие диспареунии (табл. 8).

Таким образом, уравнение логистической регрессии в разработанной модели имеет вид:

$$\text{Logit (проращение)} = -7,312 + 0,661 * [\text{Боль, баллы по ВАШ}] + 4,135 * [\text{Ретроцервикальный инфильтрат по УЗИ}] + 0,063 * [\text{Продолжительность жалоб, мес.}] + 2,408 * [\text{Диспареуния}]$$

Для выявления вероятности поражения инфильтративным эндометриозом смежных органов необходимо использовать следующую формулу:

$$P (\text{проращение}) = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit(проращение)}}$$

Примечание: P – вероятность; e – основание натурального логарифма.

Для непрерывных и ранговых переменных определяли порог отсечения: для переменной «выраженность боли по ВАШ, баллы» порог составил 5 баллов и более, для переменной «продолжительность жалоб, мес.» – 22 месяца и более. Результаты ROC-анализа отдельных

ТАБЛИЦА 6
ОБЪЕМ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА
У ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОК, АБС. (%)

TABLE 6
SURGERY PERFORMED ACROSS THE STUDY GROUPS,
ABS. (%)

Показатели	Группа А (n = 32)	Группа В (n = 35)	χ^2 ; p-значение
Цистэктомия	26 (81,3)	29 (82,9)	0,029; 0,864
Тубэктомия	5 (15,6)	3 (8,6)	0,791; 0,374
Аднексэктомия	3 (9,4)	5 (14,3)	0,383; 0,536
Гистерэктомия	3 (9,4)	1 (2,9)	1,265; 0,261
Резекция яичника	13 (40,6)	20 (57,1)	1,825; 0,177
ДЭК очагов эндометриоза	2 (6,3)	14 (40,0)	10,475; 0,001
Иссечение инфильтрата	30 (93,8)	16 (45,7)	17,924; <0,001
Резекция кишки	10 (31,3)	0 (0,0)	12,856; <0,001
Шейвинг кишки	21 (65,6)	5 (14,3)	18,554; <0,001
Резекция мочевого пузыря	2 (6,3)	0 (0,0)	2,255; 0,134
Удаление эндометриоза мочеточника	1 (3,1)	0 (0,0)	1,110; 0,293

Примечание: ДЭК – диатермоэлектрокоагуляция.

ТАБЛИЦА 7

**ОДНО- И МНОГОФАКТОРЫЙ АНАЛИЗЫ
ВЕРОЯТНЫХ ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ
ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА
С ПОРАЖЕНИЕМ СМЕЖНЫХ ОРГАНОВ**

TABLE 7

**UNIVARIATE AND MULTIVARIATE ANALYSES
OF POTENTIAL PREDICTORS FOR THE DEVELOPMENT
OF INFILTRATIVE ENDOMETRIOSIS WITH ADJACENT
ORGAN INVOLVEMENT**

Показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	[95%ДИ]	p	ОШ	[95%ДИ]	p
Выраженность боли по ВАШ, баллы	1,41	[1,16; 1,71]	< 0,001	2,73	[1,20; 6,19]	0,016
Выраженность дисменореи по ВАШ, баллы	1,45	[1,21; 1,74]	< 0,001	0,96	[0,58; 1,59]	0,865
Продолжительность жалоб, мес.	1,03	[1,01; 1,05]	0,002	1,12	[1,03; 1,12]	0,012
Дисхезия	8,77	[2,69; 28,56]	< 0,001	151,26	[0,97; 23489,15]	0,050
Диспареуния	3,65	[1,32; 10,11]	0,013	64,22	[0,88; 4688,96]	0,057
Аденомиоз по УЗИ	0,11	[0,04; 0,34]	< 0,001	0,03	[0,001; 2,75]	0,118
Ретроцервикальный/предпузырный инфильтрат по УЗИ	13,20	[3,95; 44,1]	< 0,001	2,67	[0,07; 101,75]	0,596
Ретроцервикальный/предпузырный инфильтрат по МРТ	0,08	[0,01; 0,67]	0,02	0,001	[0,0; 1,41]	0,062
Прорастание смежных органов по МРТ	0,15	[0,04; 0,51]	0,003	57,60	[0,77; 4329,76]	0,066

Примечания: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

ТАБЛИЦА 8

**ОПТИМАЛЬНЫЙ НАБОР ПОКАЗАТЕЛЕЙ
(ИЗ ИССЛЕДОВАННЫХ), ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ РИСК
РАЗВИТИЯ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА
С ПОРАЖЕНИЕМ СМЕЖНЫХ ОРГАНОВ**

TABLE 8

**OPTIMAL COMBINATION OF INDICATORS (AMONG
THOSE STUDIED) DETERMINING THE RISK
OF INFILTRATIVE ENDOMETRIOSIS WITH ADJACENT
ORGAN INVOLVEMENT**

Показатели	Коэффициент	Стандартная ошибка	ОШ	[95% ДИ]	p
Константа	-7,312	2,048	-	-	< 0,001
Выраженность боли по ВАШ, баллы	0,661	0,225	1,94	[1,25; 3,0]	0,003
Ретроцервикальный/предпузырный инфильтрат по УЗИ	4,135	1,252	62,52	[5,38; 726,96]	0,001
Продолжительность жалоб, мес.	0,063	0,020	1,07	[1,02; 1,11]	0,002
Диспареуния	2,408	0,985	11,11	[1,61; 76,66]	0,015

Примечания: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

переменных, включенных в математическую модель, представлены в таблице 9 и на рисунке 2В.

Качество разработанной прогностической модели оценивали при помощи ROC-анализа. Чувствительность модели составила 93,7 %, специфичность – 82,9 %, площадь под кривой (AUC) составила 0,949, порог классификации – 0,453 (рис. 2А).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что пациентки наиболее часто предъявляли жалобы на хроническую

тазовую боль; выраженность болевого синдрома, оцениваемая с использованием ВАШ, была статистически значимо выше в основной группе и составила 7 [5,25; 8] баллов, против 4 [3; 4,5] баллов в группе сравнения (U = 14,000; p < 0,001). В исследовании Марченко и соавт. (2024) хроническая тазовая боль была выражена сильнее при оценке по ВАШ у пациенток с инфильтративным эндометриозом заднего компартмента малого таза с вовлечением экстрагенитальных структур, чем у пациенток без вовлечения смежных органов [15].

Milingos S., et al. (2006) установили, что пациентки с более тяжелой стадией эндометриоза, в том числе с вовлечением смежных органов в патологический

ТАБЛИЦА 9

РЕЗУЛЬТАТЫ ROC-АНАЛИЗА ПЕРЕМЕННЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ПРОГНОСТИЧЕСКУЮ МОДЕЛЬ

Показатель	AUC	Se	Sp	95% ДИ
Диспареуния	0,654	0,594	0,704	0,53; 0,77
Ретроцервикальный инфильтрат по УЗИ	0,772	0,688	0,857	0,65; 0,87
Выраженность боли по ВАШ, баллы	0,751	0,688	0,914	0,63; 0,85
Продолжительность жалоб, мес.	0,775	0,969	0,600	0,66; 0,87

Примечания: AUC – площадь под кривой; Se – чувствительность; Sp – специфичность; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

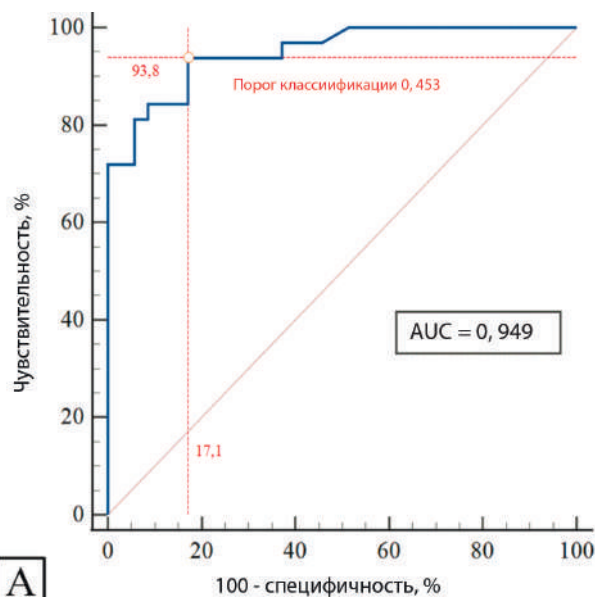
процесс статистически значимо чаще предъявляли жалобы на дисменорею и диспареунию, выраженность болевого синдрома также была интенсивнее у пациенток из данной группы [16]. В нашем исследовании при оценке выраженности дисменореи по ВАШ более интенсивный болевой синдром во время менструаций отмечали пациентки из основной группы, чем из группы сравнения – 8 [7; 9] баллов против 5 [5; 6] баллов ($U = 25,500; p < 0,001$) соответственно. Пациентки из основной группы статистически значимо чаще предъявляли жалобы на диспареунию ($p = 0,011$) и дисхезию ($p < 0,001$), чем пациентки из группы сравнения. Более выраженная болевая симптоматика у пациенток с инфильтративным эндометриозом, поражающим экстрагенитальные структуры, обусловлена экспрессией провоспалительных цитокинов и нейротрофических факторов роста в эндометриодных гетеротопиях, что при инвазии в стенку органа способствует нарастанию интенсивности боли [17, 18]. По нашим данным пациентки из основной группы статистически значимо чаще применяли НПВС по сравнению с пациентками из контрольной группы ($p < 0,001$), что также может указывать на более выраженный болевой синдром. Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 являются важным компонентом терапии при эндометриозе, поскольку способны купировать не только болевой синдром, но и снизить пролиферативную активность в эндометриодных гетеротопиях путем подавления экспрессии провоспалительных цитокинов [18, 19].

Riiskjær M., et al. (2017) в своем исследовании выявили более частую встречаемость дисхезии и диспареунии у пациенток с инфильтративным эндометриозом с прорастанием прямой и сигмовидной кишки [20]. По нашим данным у пациенток с вовлечением кишечника в патологический процесс также отмечались более частые жалобы на диспареунию ($p = 0,011$), дисхезию ($p < 0,001$) в сравнении с пациентками без поражения экстрагенитальных структур эндометриозом.

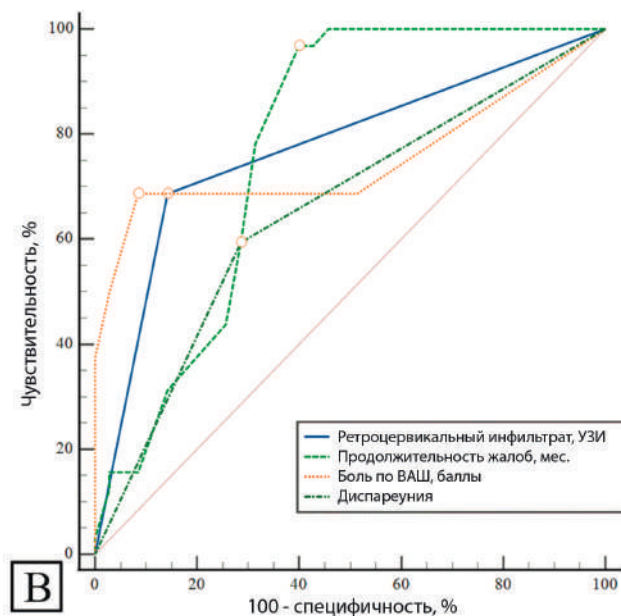
У пациенток из основной группы период от начала симптомов до момента первичного обращения к врачу продолжался в 4 раза дольше, чем у пациенток из группы сравнения — 48 [36; 72] месяцев и 12 [6; 54] месяцев ($U = 251,500; p < 0,001$) соответственно. Период с момента манифестации типичных эндометриоз-ассоциированных симптомов (хроническая тазовая боль, бесплодие, дисменорея, диспареуния, дисхезия) до момента

TABLE 9

RESULTS OF ROC-ANALYSIS OF THE VARIABLES INCLUDED INTO THE PREDICTIVE MODEL



А



В

РИС. 2.

ROC-кривая прогностической модели инфильтративного эндометриоза с поражением смежных органов (А); ROC-кривые переменных, включенных в прогностическую модель (В)

FIG. 2.

ROC-curve for the predictive model of infiltrative endometriosis with adjacent organ involvement (A); ROC-curves of the variables included in the predictive model (B)

обращения к врачу, составляющий 22 месяца и более (ОШ = 1,07; 95% ДИ: 1,02–1,11), может свидетельствовать о более длительной персистенции патологического процесса, что объясняет большой объем поражения органов малого таза и более глубокую инвазию гетеротопий в подлежащие ткани. Так, в исследовании Congro, et al. (2021) была найдена статистически достоверная положительная прямая связь между возрастом постановки диагноза, обращением пациентки к акушеру-гинекологу и тяжестью эндометриоза [21]. Стигматизация менструаций и нормализация менструальных болей в обществе, неспецифическая симптоматика, недостаточное количество неинвазивных скрининговых методов диагностики эндометриоза приводят к задержке постановки диагноза в среднем на 6–10 лет, что обуславливает более выраженное распространение эндометриоидного инфильтрата [22].

Определение уровня онкомаркеров CA 125 и HE4, расчет индекса ROMA по данным ряда авторов не рекомендованы в качестве метода дифференциальной диагностики и прогноза риска развития инфильтративных форм эндометриоза ввиду недостаточно высокой чувствительности и специфичности [2, 22, 23]. Наши данные согласуются с результатами большинства исследований и не выявили значимых различий ($p > 0,05$) в концентрации вышеупомянутых маркеров в сыворотке периферической крови у пациенток в исследуемых группах.

Подзолкова М.Н. и соавт. (2022) в своем исследовании отмечали более высокую чувствительность МРТ органов малого таза по сравнению с ультразвуковым исследованием; при этом два этих метода должны не противопоставляться, а дополнять друг друга, и при необходимости дополняться уточняющими эндоскопическими исследованиями [23]. В нашем исследовании по результатам УЗИ органов малого таза инфильтрат в ретроцервикальном или предпузырном пространстве выявлялся в 27 (40,3 %) случаях, по данным МРТ органов малого таза достоверно чаще – у 42 (62,7 %) пациенток ($\chi^2 = 26,920$; $p < 0,001$). Так, в отношении инфильтративного эндометриоза чувствительность МРТ была выше чем у УЗИ и составила 62,7%. При этом среди пациенток из группы А ретроцервикальный или предпузырный инфильтрат определялся достоверно чаще чем в группе В как по результатам УЗИ ($\chi^2 = 20,611$; $p < 0,001$), так и по результатам МРТ ($\chi^2 = 3,971$; $p = 0,046$) органов малого таза. Даже специалисты с многолетним стажем в проведении гинекологического УЗИ часто испытывают затруднения при выявлении признаков прорастания экстрагенитальных структур инфильтративным эндометриозом, поэтому при сомнительных результатах ультразвукового исследования, подозрении на прорастание в кишечник, мочевого пузырь или мочеточники необходимо более углубленное обследование пациентки [24]. Несмотря на более высокую чувствительность МРТ органов малого таза в отношении выявления инфильтративных поражений органов малого таза эндометриозом, в структуру разрабатываемой прогностической модели были включены данные трансвагинального гинекологического УЗИ.

Сбор жалоб и анамнеза, гинекологический осмотр, УЗИ входят в стандарт предоперационной диагностики генитального эндометриоза [2], однако на данный момент существует недостаточно исследований, оценивающих значение каждого из этих параметров для постановки диагноза, в том числе и для выделения группы пациенток с тяжелым генитальным эндометриозом III–IV стадий, поражающим смежные органы.

Выраженность болевого синдрома является одним из ключевых компонентов большинства современных прогностических моделей. Zhao H., et al. (2022) в своем исследовании разработали прогностическую модель оценки риска возникновения эндометриоза IV стадии, включавшую оценку боли по ВАШ 4 балла и более, наличие болезненности в области крестцово-маточных связок при осмотре, двустороннее поражение яичников по данным трансвагинального УЗИ [25]. В исследовании Konrad L., et al. (2023) авторы предлагают делать прогноз о наличии у пациентки эндометриоза на основании разработанного ими опросника, включившего 30 клинических параметров, касающихся в основном характера и выраженности болевого синдрома [26]. Модель Perello M., et al. (2017) включает 3 параметра: наличие беременности в анамнезе, хирургическое лечение по поводу эндометриоза и оценка тазовой боли по ВАШ [27].

Несмотря на большое количество разработанных прогностических моделей оценки риска возникновения различных форм генитального эндометриоза, учитывающих клинические, лабораторные, инструментальные данные и их комбинации, ни одна из них на данный момент не используется в клинической практике, поскольку их эффективность доказана недостаточно.

Ряд авторов с целью поиска перспективных предикторов развития эндометриоза сравнивали уровень экспрессии ряда генов, определяемых методом ПЦР в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях, а также в слюне [28, 29]. На данный момент подобные методики не применяются в рутинной практике ввиду их сложности и высокой стоимости, недостаточной доказательной базы. Однако такие исследования могут способствовать обнаружению новых точек приложения для консервативной таргетной терапии эндометриоза.

Ограничения исследования. Наше исследование включило 67 пациенток, что может быть недостаточным для обобщения и экстраполяции полученных результатов на генеральную совокупность пациенток с наружным генитальным эндометриозом, поражающим смежные органы. В нашем исследовании ФКС и цистоскопия была проведена менее чем 26 и 2 пациенткам соответственно, что не позволяет сделать вывод о чувствительности и специфичности данных методов исследования. Учитывая эти ограничения, результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью и рассматривать как предварительные, требующие дальнейшего подтверждения в более масштабных и комплексных исследованиях.

Перспективы развития. Необходимо проведение дополнительных исследований с включением большей

по объему выборки, проведением внутрисветного контрастирования полых органов (толстая кишка, влагалище, мочевого пузыря) для выявления значимых МР-признаков поражения смежных органов инфильтративным эндометриозом. Большой интерес представляет изучение методов реабилитации данной группы пациенток после оперативного лечения, а также оценка отдаленных результатов комбинированного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными предикторами поражения смежных органов генитальным инфильтративным эндометриозом, выявленными в нашем исследовании, являются: выраженность хронической тазовой боли по ВАШ 5 баллов и более, продолжительность жалоб 22 месяца и более, наличие диспареунии, наличие инфильтрата в ретроцервикальной или предпузырной клетчатке по данным УЗИ.

Разработанная диагностическая модель обладает высокой чувствительностью (93,7 %), специфичностью (82,9 %) и подтверждена результатами ROC-анализа.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burghaus S, Schäfer SD, Beckmann MW, Brandes I, Brünahl C, Chvatal R, et al. Diagnosis and treatment of endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k Level, AWMF registry number 015/045, August 2020). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2021; 81(04): 422-446. doi: 10.1055/a-1380-3693
- Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Эндометриоз». М. 2024. [Russian society of obstetricians-gynecologists. Clinical guideline «Endometriosis». 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/259_2. [date of access: March 15, 2025].
- Spiers A, Roman H, Wasson M, Chapron C, Rousset P, Golfier F, et al. Clues to revising the conventional diagnostic algorithm for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2025; 168(1): 101–111. doi:10.1002/ijgo.15840
- Anastasiu CV, Moga MA, Neculau EA, Bălan A, Scârnciu I, Dragomir RM, et al. Biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: state of the art and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(5): 1750. doi: 10.3390/ijms21051750
- Singh S, Soliman AM, Rahal Y, Robert C, Defoy I, Nisbet P, et al. Prevalence, symptomatic burden, and diagnosis of endometriosis in Canada: Cross-Sectional Survey of 30 000 women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020; 42(7): 829-838. doi: 10.1016/j.jogc.2019.10.038
- Kirsch E, Rahman S, Kerolus K, Hasan R, Kowalska DB, Desai A, et al. Dysmenorrhea, a Narrative Review of Therapeutic Options. *J Pain Res*. 2024; 17: 2657-2666. doi: 10.2147/JPR.S459584
- Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, et al. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(13): 4683. doi: 10.3390/ijerph17134683
- Bień A, Rzońca E, Zarajczyk M, Wilkosz K, Wdowiak A, Iwanowicz-Palus G. Quality of life in women with endometriosis: a cross-sectional survey. *Qual Life Res*. 2020; 29(10): 2669-2677. doi: 10.1007/s11136-020-02515-4
- Rempert AN, Rempert TH, Liu A, Hernández A, Blanck J, Segars J, et al. A Systematic Review of the Psychosocial Impact of Endometriosis before and after Treatment. *Reprod Sci*. 2024; 31(7): 1828-1860. doi: 10.1007/s43032-024-01515-w
- Lorusso F, Scioscia M, Rubini D, Stabile Ianora AA, Scardigno D, Leuci C, et al. Magnetic resonance imaging for deep infiltrating endometriosis: current concepts, imaging technique and key findings. *Insights Imaging*. 2021; 12(1): 105. doi: 10.1186/s13244-021-01054-x
- Piriyev E, Schiermeier S, Römer T. Are double-J stents in surgery for deep infiltrating endometriosis always necessary? A retrospective analysis. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2022; 17(3): 533-539. doi: 10.5114/wiitm.2022.116325
- Alson S, Jokubkiene L, Henic E, Sladkevicius P. Prevalence of endometrioma and deep infiltrating endometriosis at transvaginal ultrasound examination of subfertile women undergoing assisted reproductive treatment. *Fertil Steril*. 2022; 118(5): 915-923. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.024
- Zhang X, He T, Shen W. Comparison of physical examination, ultrasound techniques and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep infiltrating endometriosis: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Exp Ther Med*. 2020; 20(4): 3208-3220. doi: 10.3892/etm.2020.9043
- Yong PJ, Bedaiwy MA, Alotaibi F, Anglesio MS. Pathogenesis of bowel endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021; 71: 2-13. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.009
- Марченко К.Д., Граматикова А.Г., Лукина О.В., Беженарь В.Ф., Бубнова Е.В. Взаимосвязь МР-семиотики и интенсивности синдрома тазовых болей у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом заднего компартмента малого таза. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2024; 23(1): 44-49. [Marchenko KD, Gramatikova AG, Lukina OV, Bezhenar VF, Bubnova EV. Correlation between MR semiotics and intensity of pelvic pain syndrome in female patients with deep infiltrating endometriosis of the posterior pelvic compartment. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2024; 23(1): 44-49. (In Russ.)]. doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-44-49
- Milingos S, Protopapas A, Kallipolitis G, Drakakis P, Loutradis D, Liapi A, et al. Endometriosis in patients with chronic pelvic pain: is staging predictive of the efficacy of laparoscopic surgery in pain relief? *Gynecol Obstet Invest*. 2006; 62(1): 48-54. doi: 10.1159/000092023

17. Orr NL, Noga H, Williams C, Allaire C, Bedaiwy MA, Lisonkova S, et al. Deep Dyspareunia in Endometriosis: Role of the Bladder and Pelvic Floor. *J Sex Med.* 2018; 15(8): 1158-1166. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.06.007
18. Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 745548. doi: 10.3389/fendo.2021.745548
19. National Guideline Alliance (UK). Endometriosis: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453273>. [date of access: March 16, 2025].
20. Riiskjær M, Egekvist AG, Hartwell D, Forman A, Seyer-Hansen M, Kesmodel US. Bowel Endometriosis Syndrome: a new scoring system for pelvic organ dysfunction and quality of life. *Hum Reprod.* 2017; 32(9): 1812-1818. doi: 10.1093/humrep/dex248
21. Conroy I, Mooney SS, Kavanagh S, Duff M, Jakab I, Robertson K, et al. Pelvic pain: What are the symptoms and predictors for surgery, endometriosis and endometriosis severity. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2021; 61(5): 765-772. doi:10.1111/ajo.13379
22. Davenport S, Smith D, Green DJ. Barriers to a Timely Diagnosis of Endometriosis: A Qualitative Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2023; 142(3): 571-583. doi: 10.1097/AOG.0000000000005255
23. Подзолкова Н.М., Кузнецов Р.Э., Глазкова О.Л., Горожанина А.А., Чураянц В.В., Романовская О.А. и др. Возможности и клиническое значение дооперационной диагностики инфильтративного эндометриоза. *Гинекология.* 2022; 24(5): 342-347. [Podzolko-
- va NM, Kuznetsov RE, Glazkova OL, Gorozhanina AA, Churayants VV, Romanovskaya OA, et al. Opportunities and clinical significance of preoperative diagnosis of infiltrative endometriosis. *Gynecology.* 2022; 24(5): 342-347. (In Russ.). doi: 10.26442/20795696.2022.5.201820
24. Scioscia M, Orlandi S, Trivella G, Portuese A, Bettocchi S, Pontrelli G, et al. Sonographic Differential Diagnosis in Deep Infiltrating Endometriosis: *The Bowel. Biomed Res Int.* 2019; 2019: 5958402. doi: 10.1155/2019/5958402
25. Zhao H, Zhang J, Bao ZL, Kong J, Wei W, Gu JQ. A preoperative predictive model for stage IV endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 2023; 43(1): 2188072. doi: 10.1080/01443615.2023.2188072
26. Konrad L, Fruhmann Berger LM, Maier V, Horné F, Neuheisel LM, Laucks EV, et al. Predictive Model for the Non-Invasive Diagnosis of Endometriosis Based on Clinical Parameters. *J Clin Med.* 2023; 12(13): 4231. doi: 10.3390/jcm12134231
27. Perelló M, Martínez-Zamora MA, Torres X, Munros J, Llecha S, De Lazzari E, et al. Markers of deep infiltrating endometriosis in patients with ovarian endometrioma: a predictive model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 209: 55-60. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.024
28. Zhang H, Fang Y, Luo D, Li YH. Integration of Single Cell and Bulk RNA-Sequencing Reveals Key Genes and Immune Cell Infiltration to Construct a Predictive Model and Identify Drug Targets in Endometriosis. *J Inflamm Res.* 2025; 18: 2783-2804. doi: 10.2147/JIR.S497643
29. Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, Delbos L, Spiers A, Poilblanc M, et al. Validation of a Salivary miRNA Signature of Endometriosis – Interim Data. *NEJM Evid.* 2023; 2(7): EVI-Doa2200282. doi: 10.1056/EVIDo2200282

Сведения об авторах

Баринов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Омский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России; e-mail: barinov_omsk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0357-7097>

Мозговой Сергей Игоревич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России; e-mail: simozgovoy@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

Тирская Юлия Игоревна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Омский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России; e-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5365-7119>

Лазарева Оксана Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Омский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России; e-mail: lazow@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0895-4066>

Кадцына Татьяна Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Омский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России; e-mail: tatianavlad@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0348-5985>

Чуловский Юрий Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Омский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России; e-mail: akusheromsk@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2541-7091>

Хорошкин Егор Андреевич – ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Омский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России; e-mail: drrussian@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0433-8960>

Шкабарня Людмила Леонидовна – заведующий отделением гинекологии, бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница»; e-mail: l_shka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6080-1828>

Эллерт Алёна Николаевна – врач-акушер-гинеколог отделения гинекологии, бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница»; e-mail: akusheromsk@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0006-3824-8249>

Information about the authors

Sergey V. Barinov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University; e-mail: barinov_omsk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0357-7097>

Sergei I. Mozgovoi – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University; e-mail: simozgovoy@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

Yuliya I. Tirskaia – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University; e-mail: yulia.tirskaia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5365-7119>

Oksana V. Lazareva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University; e-mail: lazow@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0895-4066>

Tatyana V. Kadtsyna – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University; e-mail: tatianavlad@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0348-5985>

Yurij I. Tshulovsky – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University; e-mail: akusheromsk@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2541-7091>

Yegor A. Khoroshkin – teaching assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University; e-mail: drrussian@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0433-8960>

Lyudmila L. Shkabarnya – Head of the Department of Gynecology, Perinatal Centre, Regional Clinical Hospital; e-mail: l_shka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6080-1828>

Alyona N. Ellert – Obstetrician-Gynecologist of the Department of Gynecology, Regional Clinical Hospital; e-mail: akusheromsk@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0006-3824-8249>

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Ахметова М.Ю.^{1,2},
Флоренсов В.В.¹,
Лещенко О.Я.²,
Баряева О.Е.¹,
Колесникова Л.И.²

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

² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ахметова Марина Юрьевна,
e-mail: marina.cookies@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Изменения микробиоценоза влагалища девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей, ЖКТ могут быть маркером будущих заболеваний репродуктивной системы. В настоящее время идентифицировано более 20 видов вагинальных лактобактерий, взаимоотношение которых между собой и с другими микроорганизмами может являться предиктором вульвовагинита. Данные вопросы актуальны и малоизучены у девочек-подростков.

Цель исследования. Определить особенности влагалищного микробиоценоза и установить факторы, препятствующие развитию вульвовагинита у девочек-подростков госпитальной выборки.

Материалы и методы. Проведен анализ микробиоценоза влагалища 60 девочек-подростков госпитальной выборки с заболеваниями мочевыводящих путей и ЖКТ микроскопическим, бактериологическим и молекулярно-генетическим методами исследования (видовое типирование лактобактерий).

Результаты. В 53,4 % и 46,6 % случаев у девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей и ЖКТ соответственно выявлен вульвовагинит вне зависимости от причины госпитализации ($p = 0,82$). Среднетяжелая степень вульвовагинита (5–6 баллов по шкале ISSVD) ассоциирована с такими микроорганизмами, как *Escherichia coli* (10^3 – 10^6 КОЕ/мл) и *Staphylococcus aureus* (10^3 – 10^4 КОЕ/мл) и отсутствием лактобактерий (OR = 10,4 95% ДИ [0,90; 120,2], $p = 0,03$; OR = 7,5, 95% ДИ [0,61; 91,8], $p = 0,18$). У девочек-подростков без вульвовагинита микробиоценоз влагалища характеризуется доминированием лактобактерий (88,3 %); чаще всего обнаруживались *L. crispatus* (46,0 %) и *L. gasseri* (30,7 %). У девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей количество лактобактерий более 10^5 КОЕ/мл снижает риск развития вульвовагинита в 7,7 раз, у девочек-подростков с заболеваниями ЖКТ – в 8,3 раза (OR = 0,13, 95% ДИ [0,03; 0,65] и OR = 0,12, 95% ДИ [0,02; 0,63]).

Заключение. Вульвовагинит часто сопутствует заболеваниям мочевыводящих путей и ЖКТ у девочек-подростков. Количество лактобактерий более 10^5 КОЕ/мл и доминирование *L. crispatus* являются значимым протективным фактором от развития вульвовагинита ($p = 0,002$).

Ключевые слова: девочки-подростки, лактобактерии, влагалище, микробиоценоз, вульвовагинит, мочевыводящие пути, ЖКТ

Для цитирования: Ахметова М.Ю., Флоренсов В.В., Лещенко О.Я., Баряева О.Е., Колесникова Л.И. Состояние микробиоценоза влагалища девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 26-36. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.3

Статья поступила: 13.05.2025
Статья принята: 21.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

THE STATE OF VAGINAL MICROBIOCENOSIS OF ADOLESCENT GIRLS WITH URINARY TRACT AND GASTROINTESTINAL DISEASES

Akhmetova M.Yu.^{1,2},
 Florensov V.V.¹,
 Leshchenko O.Ya.²,
 Baryaeva O.E.¹,
 Kolesnikova L.I.²

¹ Irkutsk State Medical University
 (Krasnogo Vosstaniya str., 16, Irkutsk
 664003, Russian Federation)

² Scientific Centre for Family Health
 and Human Reproduction Problems
 (Timiryazev str., 16, Irkutsk 664003,
 Russian Federation)

Corresponding author:

Marina Yu. Akhmetova,
 e-mail: marina.cookies@yandex.ru

RESUME

Justification. Changes in the microbiocenosis of the vagina of adolescent girls with diseases of the urinary tract and gastrointestinal tract may be a marker of future diseases of the reproductive system. Currently, more than 20 types of vaginal lactobacilli have been identified, the relationship of which among themselves and with other microorganisms can be a predictor of vulvovaginitis. These issues are relevant and poorly understood among adolescent girls.

The aim of this study. To determine the features of vaginal microbiocenosis and to establish factors preventing the vulvovaginitis in adolescent girls of the hospital sample.

Materials and methods. The analysis of the vaginal microbiocenosis of 60 adolescent girls in a hospital sample with urinary tract and gastrointestinal diseases was performed using microscopic, bacteriological, and molecular genetic research methods (species typing of lactobacilli).

Results. In 53.4 % and 46.6 % of cases of urinary tract and gastrointestinal diseases in adolescent girls had vulvovaginitis, regardless of the reason for hospitalization ($p = 0.82$). Moderate vulvovaginitis (5–6 points on the ISSVD score) is associated with microorganisms such as *Escherichia coli* (10^3 – 10^6 CFU/ml) and *Staphylococcus aureus* (10^3 – 10^4 CFU/ml) and the absence of lactobacilli (OR = 10.4 95% CI [0.90; 120.2], $p = 0.03$; OR = 7.5, 95% CI [0.61; 91.8], $p = 0.18$). In adolescent girls without vulvovaginitis, vaginal microbiocenosis is characterized by the dominance of lactobacilli (88.3 %); *L. crispatus* (46.0 %) and *L. gasseri* (30.7 %). In adolescent girls with urinary tract diseases, the number of lactobacilli greater than 10^5 CFU/ml reduces the risk of developing vulvovaginitis by 7.7 times, in adolescent girls with gastrointestinal diseases – by 8.3 times (OR = 0.13, 95% CI [0.03; 0.65] and OR = 0.12, 95% CI [0.02; 0.63]).

Conclusion. Vulvovaginitis is often associated with diseases of the urinary tract and gastrointestinal tract in adolescent girls. The number of lactobacilli exceeding 10^5 CFU/ml and the dominance of *L. crispatus* are a significant protective factor against the development of vulvovaginitis ($p = 0.002$).

Keywords: adolescent girls, lactobacilli, vagina, microbiocenosis, vulvovaginitis, urinary tract, gastrointestinal tract

Received: 13.05.2025
 Accepted: 21.08.2025
 Published: 24.09.2025

For citation: Akhmetova M.Yu., Florensov V.V., Leshchenko O.Ya., Baryaeva O.E., Kolesnikova L.I. The state of vaginal microbiocenosis of adolescent girls with urinary tract and gastrointestinal diseases. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 26-36. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.3

АКТУАЛЬНОСТЬ

Особенности влагалищного микробиоценоза зависят от состояния иммунной, эндокринной, репродуктивной систем, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочевыводящих путей, а также внешних и внутренних факторов, влияющих на их работу [1, 2, 3, 4]. Микроорганизмы во влагалище по-разному взаимосвязаны друг с другом: некоторые конкурируют между собой, некоторые находятся в нейтральных отношениях [4]. Количественные изменения разнообразных видов, появление и активное размножение видов, в норме не населяющих влагалище, сигнализируют о начале процессов адаптации, и, как следствие, изменений функционирования вагинальной микробиоты [4, 5, 6].

Основной представитель нормальной микробиоты влагалища девочки-подростка после менархе и до конца репродуктивного периода – лактобактерии, резервуаром для которых является ЖКТ [7, 8]. Лактобактерии выполняют защитную функцию, конкурируя с патогенными микроорганизмами и поддерживая кислую среду во влагалище (рН 3,8–4,5), тем самым создавая неблагоприятные условия для размножения условно-патогенных микроорганизмов [6, 7, 9]. Снижение количества (КОЕ/мл) лактобактерий ассоциировано с неблагоприятными последствиями для здоровья девочки-подростка, что требует персонализированного подхода к проведению лечебных мероприятий [7]. Заслуживает внимания тот факт, что лактобактерии обладают способностью к выработке перекиси водорода, и наиболее часто встречающиеся *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. vaginalis* относятся к перекись-продуцирующим видам, отсутствие которых во влагалищном содержимом связывают с увеличением частоты бактериального вагиноза [10]. Наряду с этим, обнаружение большого количества *L. crispatus* коррелирует с низким уровнем рН вагинального отделяемого [11]. Доминирование *L. crispatus* выступает значимым прогностическим параметром вагинального здоровья и индикатором нормоценоза. *L. crispatus* обладают высокой колонизационной резистентностью и являются фактором стабильности биоценоза влагалища. Предполагают, что виды *L. iners* и *L. jensenii* напрямую не связаны с дисбиотическим состоянием влагалища, но могут свидетельствовать о возможном развитии дисбиоза в будущем [12].

Инфекция мочевыводящих путей, наряду с дисбиозом кишечника, является одним из ведущих факторов риска рецидивирующего течения вульвовагинита [2, 7, 13, 14]. Имеются данные о том, что у женщин основную роль в патогенезе инфекции мочевыводящих путей играет влагалищный микробиоценоз, а именно – его нарушения [5, 14]. Частота инфекций мочевыводящих путей в 2021 году в России составила около 18 случаев на 1000 детского населения [15]. Препятствие развития инфекции мочевыводящих путей в настоящее время исследователи связывают с влагалищными лактобактериями [16]. Однако некоторые исследования демонстрируют, что разные их виды могут быть ассоциированы, в том числе, и с заболеваниями. Например, *L. gasseri*, обнаруживается в мочевом пузыре у женщин и девочек

с инфекцией мочевыводящих путей и ассоциированы с бактериальным вагинозом, а *L. crispatus*, напротив, препятствуют его возникновению, а также присоединению инфекций, передаваемых половым путем [14].

Влияние биоценоза ЖКТ на состояние влагалищного микробиоценоза показано во многих исследованиях [1, 2, 6, 17]. Воспалительные заболевания ЖКТ (гастриты, гастродуодениты, колиты) могут способствовать развитию различных заболеваний женской репродуктивной системы [6, 17]. Примером могут служить исследования роли кишечной микробиоты и влияние влагалищного микробиоценоза на развитие эндометриоза [18]. Качественный и количественный составы микробиоты влагалища могут меняться на фоне воспалительных заболеваний ЖКТ, что приводит к развитию дисбиоза влагалища [1]. По современным данным на долю хронического гастрита среди детей среднего школьного возраста приходится 73% и 65% – среди старших школьников; хронический гастрит у них нередко сочетается с дуоденитом [19]. В настоящее время установлена тесная корреляционная связь между качественным и количественным составом кишечного и вагинального биотопов у женщин [6].

Таким образом, актуальным вопросом является раннее выявление изменений и/или нарушений микробиоценоза влагалища у девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей и ЖКТ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить особенности влагалищного микробиоценоза и установить факторы, препятствующие развитию вульвовагинита у девочек-подростков госпитальной выборки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование госпитальной выборки пациенток ОГАУЗ городской Ивано-Матренинской детской клинической больницы г. Иркутска в 2022–2025 гг. Объектом исследования стали 60 девочек-подростков, госпитализированных в нефрологическое и гастроэнтерологическое отделения. Сформированы первая ($n = 30$) и вторая ($n = 30$) группы исследования, сопоставимые по возрасту и стадии полового развития по Таннеру. Критерии включения в исследование: стадия полового развития по Таннеру III-V, наличие заболеваний мочевыводящих путей и ЖКТ соответственно по группам. Критерии исключения из исследования: нарушения полового развития, стадия полового развития по Таннеру I, сахарный диабет 1 типа, атопический дерматит. В ходе исследования сформированы две подгруппы пациенток: с вульвовагинитом и заболеваниями мочевыводящих путей – подгруппа 1, $n = 16$; и с вульвовагинитом и заболеваниями ЖКТ – подгруппа 2, $n = 14$. Все пациентки, либо их законные представители в случае возраста девочки-подростка младше 15 лет, подписали добровольное информированное

согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» (протокол № 4 от 21.12.2020 г.).

Диагностические и лечебные мероприятия у пациенток с заболеваниями мочевыводящих путей и ЖКТ проводились согласно утвержденным в РФ клиническим рекомендациям «Инфекция мочевых путей у детей», «Гастрит и дуоденит у детей», «Язвенный колит у детей».

Все пациентки были осмотрены врачом-акушером-гинекологом. Были оценены рост, вес, стадия полового развития по Таннеру, проведены осмотр молочных желез, наружных половых органов, осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах у сексуально активных девочек-подростков, бимануальное исследование (ректо-абдоминальное или влагалищно-абдоминальное), ультразвуковое исследование органов малого таза и органов брюшной полости, был произведен забор материала из влагалища для микроскопического и бактериологического исследований. При назначении антибактериальной терапии забор материала производился до ее начала.

При обнаружении лактобактерий в бактериологическом посеве их чистая культура помещалась в транспортную среду для последующего определения ДНК конкретного вида в НИИ биомедицинских технологий ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Видовое типирование лактобактерий осуществляли с помощью мультиплексной тест-системы «Лактоспектр_rplK» (ООО «Нанодиагностика», Москва) в биологическом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией. В одной реакции проводилась идентификация видов *L. iners*, *L. jensenii*, комплекс (*L. gasseri* + *L. johnsonii*), в другой – *L. acidophilus*, *L. crispatus*, комплекс (*L. helveticus*, *L. amylovorus*, *L. gallinarum*, *L. acetotolerans* и *L. kefirifaciens*).

Для интерпретации результатов микроскопического исследования использовали шкалу оценки степени тяжести аэробного вагинита, предложенную в 2023 году *International society for the study of vulvovaginal disease (ISSVD)* [20]:

1. Лактобациллярная степень (I или IIa – 0 баллов, IIb – 1 балл, III – 2 балла). Лактобациллярная степень (lactobacillary grading — LBG) один из вариантов классификации биоценоза влагалища, основанный на оценке количества лактобактерий. Выделяют: LBG I (нормальная микрофлора), LBG II a и b (промежуточная микрофлора) и LBG III (патологическая микрофлора).

2. Количество лейкоцитов (10 и менее в поле зрения при большом увеличении светового микроскопа – 0 баллов, более 10 в поле зрения при большом увеличении микроскопа и 10 и менее эпителиальных клеток – 1 балл, более 10 эпителиальных клеток – 2 балла).

3. Доля лейкоцитов с токсической зернистостью (отсутствуют или единичные – 0 баллов, 50 % и менее – 1 балл, более 50 % – 2 балла).

4. Фоновая микробиота (не определена или цитоллиз – 0 баллов, мелкие полиформные бактерии – 1 балл, кокки или цепочки кокков – 2 балла).

5. Доля парабазальных клеток (менее 1 % – 0 баллов, 1–10 % – 1 балл, более 10 % – 2 балла).

Баллы, полученные по каждому параметру, суммировали. Итоговый результат менее 3 баллов расценивали как отсутствие вульвовагинита/вагинита, 3–4 балла – вульвовагинит/вагинит лёгкой степени, 5–6 баллов – вульвовагинит/вагинит среднетяжёлой степени, более 6 баллов – тяжёлый или атрофический вульвовагинит/вагинит.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). В статистическом анализе использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney) при попарном сравнении групп. При анализе таблиц сопряжённости 2x2 использовали критерий χ^2 , критерий χ^2 с поправкой one- и two-tailed (двусторонний точный критерий Фишера (two-tailed Fisher exact)). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток составил $15,3 \pm 2,32$ года в первой группе и $14,5 \pm 1,76$ года – во второй.

В первой группе исследования ($n = 30$) основными причинами госпитализации пациенток стали: хронический вторичный пиелонефрит (40 %, $n = 12$, все случаи – плановые госпитализации), острый пиелонефрит (26,6 %, $n = 8$, все случаи – экстренные госпитализации), острый катаральный цистит (16,6 %, $n = 5$, все случаи – экстренные госпитализации), хронический катаральный цистит (13,3 %, $n = 4$, все случаи – экстренные госпитализации), солитарная киста левой почки (3,3 %, $n = 1$, экстренная госпитализация). Основными причинами экстренной госпитализации были острый пиелонефрит (26,6 %) и цистит (29,9 % в сумме).

В 76,6 % случаев у пациенток с заболеваниями мочевыводящих путей была диагностирована различная гинекологическая патология, в том числе нарушения менструальной функции: дисменорея неуточненная – 50 %, функциональные кисты яичников – 16,6 %, обильные менструации в пубертатном периоде – 13,3 %. Неспецифический вульвовагинит был диагностирован у 16 пациенток (53,3 %). Диагноз устанавливали на основании жалоб на патологические выделения из половых путей, зуд наружных половых органов и данных гинекологического осмотра (гиперемия кожи и слизистой наружных половых органов, гиперемия слизистой влагалища у сексуально-активных девочек-подростков). По данным бактериологического посева у девочек-подростков первой группы исследования лактобактерии не были обнаружены в составе микробиоты влагалища в 18 случаях (60 %).

Далее мы проанализировали микробиоценоз влагалища пациенток первой группы исследования с вульвовагинитом (подгруппа 1, $n = 16$), используя шкалу оценки тяжести вульвовагинита (микроскопия, ISSVD) и соотнося их с результатами бактериологического исследования (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
ОЦЕНКА МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПАЦИЕНТОК
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
И ВУЛЬВОВАГИНИТОМ ДВУМЯ СПОСОБАМИ ДИАГНОСТИКИ (n = 16)
TABLE 1
ASSESSMENT OF VAGINAL MICROBIOCENOSIS IN PATIENTS WITH
URINARY TRACT DISEASES AND VULVOVAGINITIS BY TWO DIAGNOSTIC
METHODS (n = 16)

№	Результат микроскопии влагалищного отделяемого				Результат бактериологического исследования	
	Лактоацилллярная степень	Количество лейкоцитов	Доля лейкоцитов с токсической зернистостью	Фоновая микрофлора	Доля парабазальных клеток	Сумма баллов
1	IIb (1 балл)	0-1 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	3% (1 балл)	3
2	I (0 баллов)	20-30 (2 балла)	отсутствуют (0 баллов)	0 (0 баллов)	3% (1 балл)	3
3	III (2 балла)	10-15 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	4% (1 балл)	5
4	IIb (1 балл)	2-4 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1% (0 баллов)	3
5	III (2 балла)	40-50 (2 балла)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1% (0 баллов)	5
6	III (2 балла)	6-8 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1% (0 баллов)	3
7	III (2 балла)	50-60 (2 балла)	50% (1 балл)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1% (0 баллов)	6
8	IIb (1 балл)	45-50 (2 балла)	48% (1 балл)	кокки (2 балла)	менее 1% (0 баллов)	6
9	III (2 балла)	80-100 (2 балла)	50% (1 балл)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1% (0 баллов)	6
10	III (2 балла)	10-15-18 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	3% (1 балл)	5
11	III (2 балла)	10-12 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1% (0 баллов)	4
12	III (2 балла)	20-25 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1% (0 баллов)	4
13	III (2 балла)	8-10-12 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1% (0 баллов)	4
14	IIb (1 балл)	80-100 (2 балла)	50% (1 балл)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1% (0 баллов)	5
15	III (2 балла)	10-15 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1% (0 баллов)	5
16	III (2 балла)	15-20 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	4% (1 балл)	5

Высокие баллы шкалы оценки тяжести вульвовагинита (5–6 баллов) пациенток первой подгруппы, соответствующие среднетяжелому вульвовагиниту, достигались преимущественно за счет высокой токсической зернистости лейкоцитов и лактобациллярной степени (LBG II-III), и в свою очередь, коррелировали с высокими титрами роста *Escherichia coli* ($n = 4$; 44,4 %), *Enterococcus faecalis* ($n = 1$). Наличие патогена *E. coli* в количестве 10^3 – 10^6 КОЕ/мл и отсутствие лактобактерий в бактериологическом посеве значительно повышает риск развития вульвовагинита у девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей (OR = 10,4, 95% ДИ [0,90; 120,2], $p = 0,03$). Лактобактерии были обнаружены только у 3 пациенток с вульвовагинитом, при этом у двух из них количество было низким – 10^3 КОЕ/мл, а у одной, несмотря на количество 10^6 КОЕ/мл, обнаруживался *Enterococcus faecalis*. У пациенток первой группы исследования без вульвовагинита в бактериологическом посеве определялись: лактобактерии (64,3 %, $n = 9$) значительно чаще ($p < 0,05$), *Staphylococcus epidermidis* (42,8 %, $n = 6$), *Staphylococcus aureus* ($n = 1$), *Escherichia coli* ($n = 1$), *Corynebacterium spp.* ($n = 1$).

Во второй группе исследования ($n = 30$) основными причинами госпитализации пациенток стали: хронический поверхностный гастрит (40 %, $n = 12$, 4 случая экстренной и 8 плановых госпитализаций), хронический пангастрит (33,4 %, $n = 10$, 2 экстренных госпитализации и 8 плановых, язвенный колит (10 %, $n = 3$, 2 плановых госпитализации и 1 экстренная), хронический неатрофический гастродуоденит (6,7 %, $n = 2$, плановые госпитализации), хронический колит (3,3 %, $n = 1$, экстренная госпитализация), острый холецистит (3,3 %, $n = 1$, экстренная госпитализация) и хронический илеит (3,3 %, $n = 1$, плановая госпитализация). У большинства (80 %) пациенток диагностировались воспалительные заболевания верхнего отдела ЖКТ, у 20 % пациенток – воспалительные заболевания тонкого и толстого отделов кишечника. У 50 % пациенток была выявлена сочетанная патология верхних и нижних отделов ЖКТ.

В 63,3 % случаев у пациенток с заболеваниями ЖКТ была диагностирована различная гинекологическая патология, в том числе нарушения менструальной функции: дисменорея неуточненная – 46 %, функциональные кисты яичников – 6,6 %, олигоменорея – 13,3 %, обильные менструации в пубертатном периоде – 10 %. Неспецифический вульвовагинит был диагностирован у 14 пациенток (46,6 %), диагноз устанавливали на основании тех же данных, что и у пациенток с заболеваниями мочевыводящих путей. По данным бактериологического посева у девочек-подростков второй группы исследования лактобактерии не были обнаружены в составе микробиоты влагалища в 16 случаях (53,4 %).

Далее мы проанализировали микробиоценоз влагалища пациенток второй группы исследования с вульвовагинитом (подгруппа 2, $n = 14$), используя шкалу оценки тяжести вульвовагинита (микроскопия, ISSVD) и соотнося их с результатами бактериологического исследования (табл. 2).

Высокие баллы шкалы оценки тяжести вульвовагинита (5–6 баллов), соответствующие среднетяжелому вульвовагиниту, во второй подгруппе достигались в основном за счет лактобациллярной степени (LBG II-III), и в свою очередь коррелировали с высокими титрами *Staphylococcus aureus* ($n = 2$; 33,3 %). Наличие патогена *St. aureus* в количестве 10^3 – 10^4 КОЕ/мл и отсутствие лактобактерий в бактериологическом посеве повышает риск развития вульвовагинита у девочек-подростков с заболеваниями ЖКТ в 7 раз (OR = 7,5, 95% ДИ [0,61; 91,8], $p = 0,18$). Лактобактерии были обнаружены только у 3 пациенток с вульвовагинитом, все случаи с низким их количеством (менее 10^4 КОЕ/мл). У пациенток второй группы исследования без вульвовагинита в бактериологическом посеве определялись: лактобактерии (68,8 %, $n = 11$) значительно чаще ($p < 0,05$), *Staphylococcus epidermidis* ($n = 4$), *Corynebacterium spp.* ($n = 3$), *Enterococcus faecalis* ($n = 2$), *Staphylococcus aureus* ($n = 1$), *Candida albicans* ($n = 1$).

В первой группе исследования у пациенток без вульвовагинита лактобактерии определялись значительно чаще – в 64,3 % случаев ($p = 0,008$), их количество составляло в среднем 10^4 – 10^5 КОЕ/мл. Количество лактобактерий более 10^5 КОЕ/мл снижало риск развития вульвовагинита в 7,7 раз у пациенток с заболеваниями мочевыводящих путей (OR = 0,13, 95% ДИ [0,03; 0,65]). У пациенток второй группы исследования без вульвовагинита лактобактерии определялись также значительно чаще – в 68,8 % случаев ($p = 0,007$), и их количество составляло более 10^5 КОЕ/мл. Количество лактобактерий более 10^5 КОЕ/мл снижало риск развития вульвовагинита в 8,3 раза у пациенток с заболеваниями ЖКТ (OR = 0,12, 95% ДИ [0,02; 0,63]).

В таблице 3 представлены данные о наличии и степени тяжести вульвовагинита у девочек-подростков двух групп исследования.

Частота возникновения вульвовагинита при заболеваниях мочевыводящих путей составила 53,4 %, при заболеваниях ЖКТ – 46,6 % и статистически значимых различий не имела (OR = 1,31, 95% ДИ [0,62; 2,77], $p = 0,82$).

Учитывая высокую значимость параметра «лактобациллярная степень» (LBG) в оценке степени тяжести вульвовагинита и протективную роль влагалищных лактобактерий у пациенток обеих групп исследования, мы провели исследование с использованием ПЦР в реальном времени у 26 девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей и заболеваниями ЖКТ, у которых были обнаружены лактобактерии. Из 11 возможных видов в нашей госпитальной выборке были идентифицированы 3 вида: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*. В таблице 4 представлены данные по выявленным видам лактобактерий у девочек-подростков двух групп исследования в зависимости от наличия и степени тяжести вульвовагинита.

У девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей и заболеваниями ЖКТ при отсутствии вульвовагинита лактобактерии в отделяемом влагалища были обнаружены в 23 из 26 случаев (88,3 %).

ТАБЛИЦА 2
ОЦЕНКА МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПАЦИЕНТОВ
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖКТ И ВУЛЬВОВАГИНИТОМ ДВУМЯ СПОСОБАМИ
ДИАГНОСТИКИ (n = 14)

№	Лактоацилллярная степень	Результат микроскопии				Доля парабазальных клеток	Сумма баллов	Результат бактериологического исследования
		Количество лейкоцитов	Доля лейкоцитов с токсической зернистостью	Фоновая микрофлора	Доля парабазальных клеток			
1	III (2 балла)	50-60 (2 балла)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1% (0 баллов)	6	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ² КОЕ/мл	
2	I (0 баллов)	80-100 (2 балла)	50% (1 балл)	0 (0 баллов)	7% (1 балл)	4	<i>Lactobacillus spp</i> 10 ⁵ КОЕ/мл	
3	IIb (1 балл)	2-3 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	5% (1 балл)	3	<i>Candida albicans</i> 10 ⁴ КОЕ/мл, <i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ³	
4	III (2 балла)	2-3 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1% (0 баллов)	4	<i>Lactobacillus spp</i> 10 ³ КОЕ/мл	
5	III (2 балла)	2-3 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	7% (1 балл)	4	<i>Candida krusei</i> 10 ⁴ КОЕ/мл <i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ²	
6	III (2 балла)	6-10 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1% (0 баллов)	5	<i>Staphylococcus epidermidis</i> менее 10 ³ КОЕ/мл	
7	IIb (1 балл)	0-1-2 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	6% (1 балл)	3	<i>Candida glabrata</i> 10 ⁴ КОЕ/мл, <i>Corynebacterium spp</i> 10 ⁵	
8	III (2 балла)	70-80 (2 балла)	25% (1 балл)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1% (0 баллов)	6	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ³ КОЕ/мл	
9	III (2 балла)	50 (2 балла)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1% (0 баллов)	6	<i>Staphylococcus aureus</i> 10 ⁴ КОЕ/мл	
10	III (2 балла)	1-2 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1% (0 баллов)	3	<i>Escherichia coli</i> менее 10 ³ КОЕ/мл	
11	IIb (1 балл)	1-2 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	5% (1 балл)	3	<i>Lactobacillus spp</i> 10 ⁴ КОЕ/мл	
12	IIb (1 балл)	60-90 (2 балла)	50% (1 балл)	мелкие бактерии (1 балл)	3% (1 балл)	6	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10 ⁵ КОЕ/мл	
13	III (2 балла)	0-1-2 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1% (0 баллов)	4	<i>Corynebacterium spp</i> 10 ⁵ КОЕ/мл, <i>Staphylococcus haemolyticus</i> 10 ⁴ КОЕ/мл	
14	III (2 балла)	60-70 (2 балла)	43% (1 балл)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1% (0 баллов)	6	<i>Staphylococcus aureus</i> менее 10 ³ КОЕ/мл, <i>Corynebacterium spp</i> 10 ⁴ КОЕ/мл	

В большинстве случаев у всех пациенток были идентифицированы виды *L. crispatus* (46,0 %) и *L. gasseri* (34,6 %), а также отмечено сочетание двух видов: *L. crispatus* и *L. jensenii* (11,5 %). Вид *L. crispatus* – являлся наиболее эффективным защитным видом от развития вульвовагинита как у пациенток с заболеваниями мочевыводящих путей, так и у пациенток с заболеваниями ЖКТ (OR = 0,10, 95% ДИ [0,02; 0,45], $p = 0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние влагалищного микробиоценоза оказывает существенное влияние на репродуктивное здоровье девочки-подростка [4, 7]. Изучение особенностей, анализ изменений и/или нарушений микробиоценоза влагалища девочек-подростков под воздействием различных внешних и внутренних факторов, в том числе при коморбидных заболеваниях (заболеваниях

мочевыводящих путей, ЖКТ), число которых среди детского населения неуклонно растет в России, к настоящему времени является мало изученным вопросом гинекологии [2].

В нашем исследовании госпитальной выборки девочек-подростков продемонстрирована связь развития вульвовагинита, снижения количества (либо полного отсутствия) лактобактерий, появления патогенной для влагалища флоры (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*) на фоне имеющихся заболеваний мочевыводящих путей и ЖКТ. Мы не выявили какой-либо статистически значимой зависимости между наличием вульвовагинита у пациенток и каким-либо конкретным основным диагнозом.

Многочисленные исследования подчеркивают тот факт, что доминирование лактобактерий во влагалищном микробиоценозе является фактором защиты от воспалительных заболеваний и бактериального вагиноза [6, 10, 11, 12]. Результаты нашего исследования

ТАБЛИЦА 3

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ВУЛЬВОВАГИНИТА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ЖКТ (МИКРОСКОПИЯ, ISSVD)

TABLE 3

ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF VULVOVAGINITIS IN ADOLESCENT GIRLS WITH DISEASES OF THE URINARY TRACT AND GASTROINTESTINAL TRACT (MICROSCOPY, ISSVD)

Степень тяжести вульвовагинита	Заболевания мочевыводящих путей (первая группа), $n=30$		Заболевания ЖКТ (вторая группа), $n=30$		Уровень значимости*
	абс.	%	абс.	%	
Вульвовагинит отсутствует	14	46,6	16	53,4	$p=0,79$
Легкая	7	23,4	8	26,6	
Средняя	9	30	6	20	$p=0,82$
Тяжелая	0	0	0	0	

Примечание: * – точный критерий Фишера с поправкой two-tailed.

ТАБЛИЦА 4

ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫЙ ВИД ЛАКТОБАКТЕРИЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ЖКТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ВУЛЬВОВАГИНИТА

TABLE 4

THE DETECTED TYPE OF LACTOBACILLI IN ADOLESCENT GIRLS WITH URINARY TRACT AND GASTROINTESTINAL DISEASES, DEPENDING ON THE PRESENCE AND SEVERITY OF VULVOVAGINITIS

Степень тяжести вульвовагинита	Идентифицированные лактобактерии у пациенток двух групп, $n=26$							
	<i>L. crispatus</i>		<i>L. crispatus</i> + <i>L. jensenii</i>		<i>L. jensenii</i>		<i>L. gasseri</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Вульвовагинит отсутствует	10*	38,4*	2	7,7	1	3,9	8	30,7
Легкая	2	7,6	1	3,9	1	3,9	0	0
Средняя	0	0	0	0	0	0	1	3,9
Тяжелая	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: * – $p < 0,05$, статистическая значимость.

подтверждают этот факт: достаточное количество лактобактерий (более 10^5 КОЕ/мл) и обнаружение вида *L. crispatus* защищают влагалищный микробиоценоз от развития вульвовагинита. Некоторые исследования говорят о том, что вид *L. gasseri* ассоциирован с развитием инфекционного процесса в урогенитальных путях [14]. В нашем исследовании вид *L. gasseri* продемонстрировал, как и вид *L. crispatus*, свое протективное действие в отношении развития вульвовагинита. Хотя доказанной статистической значимости в отношении этого вида мы не установили, тенденция имеется. Это говорит о том, что при увеличении выборки пациенток достоверность результатов может быть достигнута.

Наша госпитальная выборка включала в себя 60 человек. При увеличении количества обследуемых пациенток также возможно создание математической модели прогнозирования развития вульвовагинита у девочек-подростков с коморбидными заболеваниями и гинекологической патологией. Данный вопрос является приоритетом для нашего дальнейшего углубленного исследования в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным нашего исследования неспецифический вульвовагинит одинаково часто регистрируется у девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей и с заболеваниями ЖКТ (53,4 % и 46,6 %; $p = 0,82$). Среднетяжелая степень вульвовагинита (5–6 баллов по шкале ISSVD) ассоциирована с такими микроорганизмами, как *Escherichia coli* в количестве 10^3 – 10^6 КОЕ/мл и *Staphylococcus aureus* в количестве 10^3 – 10^4 КОЕ/мл, и отсутствием лактобактерий (OR = 10,4 95% ДИ [0,90; 120,2], $p = 0,03$; OR = 7,5, 95% ДИ [0,61; 91,8], $p = 0,18$).

Микробиоценоз влагалища девочек-подростков госпитальной выборки без вульвовагинита характеризуется доминированием лактобактерий (88,3 %), в том числе конкретных видов *L. crispatus* (46,0 %) и *L. gasseri* (30,7 %). Отсутствие лактобактерий во влагалищном микробиоценозе по данным бактериологического метода исследования у девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей установлено в 60 % и в 46,6 % случаев – с заболеваниями ЖКТ. Определение вида *L. crispatus* является значимым протективным фактором от развития вульвовагинита у девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей и ЖКТ ($p = 0,002$).

Важным параметром защиты влагалищного микробиоценоза помимо отдельных видов лактобактерий является их количество. У девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей количество лактобактерий более 10^5 КОЕ/мл снижает риск развития вульвовагинита в 7,7 раз, у девочек-подростков с заболеваниями ЖКТ – в 8,3 раза (OR = 0,13, 95% ДИ [0,03; 0,65] и OR = 0,12, 95% ДИ [0,02; 0,63]).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Веселова Е.Н. и др. Проблема коморбидности при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у женщин: пути решения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023; 1(4): 40–45. [Veselova EN, et al. The problem of comorbidity in diseases of the gastrointestinal tract in women: solutions. *The South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023; 1(4): 40–45. (In Russ.)]. doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-40-45
2. Ахметова М.Ю., Флоренсов В.В., Лещенко О.Я., Баряева О.Е., Колесникова Л.И. Современные представления о биоценозе влагалища девочек-подростков и его изменениях. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(1): 12–24. [Akhmetova MYu, Florensov VV, Leshchenko OYa, Baryayeva OE, Kolesnikova LI. Modern ideas about the biocenosis of the vagina of adolescent girls and its changes. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(1): 12–24. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.2
3. Meštrović T, Matijašić M, Perić M, Čipčić Paljetak N, Barešić A, Verbanac D. The role of gut, vaginal, and urinary microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside. *Diagnostics*. 2021; 11(1): 7. doi: 10.3390/diagnostics11010007
4. Sanfilippo JS, Lara-Torre E, Gomez-Lobo V. (Eds.). *Sanfilippo's Textbook of Pediatric and Adolescent Gynecology (2nd ed.)*. CRC Press, 2019: 358. doi: 10.1201/9781315147659
5. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., Митусова Е.В., Джалагония К.Т., Иванов С.Н. Существует ли взаимосвязь между микробиотой мочи, влагалища и кишечника при инфекции верхних мочевых путей? *Вестник урологии*. 2019; 1(7): 38–45. [Naboka YuL, Kogan MI, Gudima IA, Mitusova EV, Jalagonia KT, Ivanov SN. Is there a relationship between the microbiota of urine, vagina and intestines in upper urinary tract infection? *Bulletin of Urology*. 2019; 1(7): 38–45. (In Russ.)]. doi: 10.21886/2308-6424-2019-7-1-38-45
6. Молчанов О.Л., Кира Е.Ф. Микроэкологическая система влагалища. Особенности функционирования в норме. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2018; 1: 65–68. [Molchanov OL, Kira EF. The microecosystem of the vagina. Features of normal functioning. *Obstetrics and gynecology of St. Petersburg*. 2018; 1: 65–68. (In Russ.)].
7. Казакова А.В., Уварова Е.В., Лимарева Л.В. *Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек: прогнозирование и профилактика: монография*. Чебоксары: ИД «Среда», 2020: 184. [Kazakova AV, Uvarova EV, Limareva LV. *Inflammatory diseases of the vulva and vagina in girls: prognosis and prevention: monograph*. Cheboksary: Sreda, 2020: 184. (In Russ.)]. doi: 10.31483/a-117
8. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016; 22: 1187–1191. doi: 10.1038/nm.4176
9. Демкин В.В. Видовое разнообразие лактобактерий вагинального микробиома: как посмотреть. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2018; 36(3): 3–12. [Demkin VV. Species diversity of lactobacilli in the vaginal microbiome: whatever you look at. *Molec-*

ular genetics, microbiology and virology. 2018; 36(3): 3–12. (In Russ.)). doi: 10.17116/molgen2018360313

10. Будилова О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н. и др. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66(2): 24–32. [Budilovskaya OV, Shipitsyna EV, Gerasimova EN, et al. Species diversity of vaginal lactobacilli in norm and in dysbiotic states. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017; 66(2): 24–32. (In Russ.)). doi: 10.17816/JOWD66224-32

11. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Боронина Л.Г. Результаты определения видового состава лактобацилл при использовании молекулярно-генетических и культуральных методов исследования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2018; (4): 17–21. [Voroshilina ES, Zornikov DL, Boronina LG. Results of determining the species composition of vaginal lactobacilli using real-time PCR testing and bacteriological method. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018; (4): 17–21. (In Russ.)). doi: 10.36233/0372-9311-2018-4-17-21

12. Федорова К.С., Абрамовских К.А., Савочкина А.Ю., Минасова А.А., Зотова М.А., Саматова А.И., и др. Состояние биоценоза влагалища в зависимости от видового разнообразия лактобактерий. *Инфекция и иммунитет*. 2024; 3(14): 544–550. [Fedorova KS, Abramovskikh KA, Savochkina AYU, Minasova AA, Zotova MA, Samatova AI, et al. The state of the vaginal biocenosis depending on the species diversity of lactobacilli. *Infection and immunity*. 2024; 3(14): 544–550. (In Russ.)). doi: 10.15789/2220-7619-TSO-16754

13. Зайцев А.В. и др. Роль нарушения микробиоты влагалища в патогенезе рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология*. 2021; 5: 40–46. [Zaitsev AV, et al. The role of violation of the vaginal microbiota in the pathogenesis of recurrent lower urinary tract infection: a modern view of the problem. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 5: 40–46. (In Russ.)). doi: 10.18565/aig.2021.5.40-46

14. Малаева Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021; 18(3): 5–14. [Malaeva EG. Urinary tract infections and microbiota. *Health and environmental issues*. 2021; 18(3): 5–14. (In Russ.)). doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-3-1

15. Клинические рекомендации – Инфекция мочевых путей у детей – 2024-2025-2026 – Утверждены Минздравом РФ. [Clinical guidelines – Urinary tract infection in children – 2024-2025-2026 – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)].

16. Косова И.В., Барсегян В.А., Синякова Л.А., Лукьянов И.В., Колбасов Д.Н. Дисбиоз влагалища как фактор риска развития рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. *Вестник урологии*. 2023; 1: 34–41. [Kosova IV, Barseghyan VA, Sinyakova LA, Lukyanov IV, Kolbasov DN. Vaginal dysbiosis as a risk factor for the development of recurrent lower urinary tract infections. *Bulletin of Urology*. 2023; 1: 34–41. (In Russ.)). doi: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-34-41

17. Романица А.И., Немченко У.М., Погодина А.В., Григорова Е.В., Белькова Н.Л., Воропаева Н.М., и др. Ассоциации клинических проявлений функциональных кишечных расстройств с характеристиками микробиоты толстой кишки у подростков: пилотное исследование. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 2(6): 73–81. [Romanitsa AI, Nemchenko UM, Pogodina AV, Grigorova EV, Belkova NL, Voropaeva NM, et al. Associations of clinical manifestations of functional intestinal disorders with characteristics of the microbiota of the colon in adolescents: a pilot study. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 2(6): 73–81. (In Russ.)). doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.8

18. Мелкозерова О.А., Браславская Е.П., Михельсон А.А., Окулова Е.О., Авсеенко М.А. Роль микробиоты кишечного и репродуктивного тракта в прогрессировании и рецидивировании наружного генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2023; 29(4): 6874. [Melkozerova OA, Braslavskaya EP, Mikhelson AA, Okulova EO, Avseenko MA. The role of the intestinal and reproductive tract microbiota in the progression and recurrence of genital endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023; 29(4): 6874. (In Russ.)). doi: 10.17116/repro20232904168

19. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. и др. *Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей*. М.: Медпрактика, 2017: 536. [Belmer SV, Razumovsky AYU, Khavkin AI, et al. *Diseases of the stomach and duodenum in children*. М: Medpraktika, 2017: 536. (In Russ.)].

20. Савичева А.М., Москвичёва В.С., Мартынова М.А.; под ред. Радзинского В.Е. *Глобальный взгляд на микромир. Рекомендации ISSVD по вульвовагинитам (2023): Информационный бюллетень*. М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2024: 20. [Savicheva AM, Moskvicheva VS, Martynova MA; ed. Radzinsky VE. *A global view of the microcosm. ISSVD recommendations on vulvovaginitis (2023): Newsletter*. Moscow: Editorial Office of the journal StatusPraesens. 2024: 20. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Ахметова Марина Юрьевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; соискатель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: marina.cookies@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0824-001X>

Флоренсов Владимир Вадимович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: florensov.v@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8660-1971>

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

Баряева Ольга Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: barol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7237-0930>

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

Marina Yu. Akhmetova – Teaching assistant at the Department of obstetrics and gynecology with a course of gynecology of children and adolescents, Irkutsk State Medical University; PhD applicant of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: marina.cookies@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0824-001X>

Vladimir V. Florensov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology with the course of children and adolescent gynecology, Irkutsk State Medical University; e-mail: florensov.v@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8660-1971>

Olga Ya. Leshchenko – Dr. Sc. (Med.), leading researcher at the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: loyairk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5335-1248>

Olga E. Baryaeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of obstetrics and gynecology with the course of children and adolescent gynecology, Irkutsk State Medical University; e-mail: barol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7237-0930>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, member of the RAS, Scientific Advisor at the Scientific Centre 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

ЛИЗИЛОКСИДАЗА В ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

**Дремина Н.Н.,
Трухан И.С.,
Шурыгина И.А.,
Шурыгин М.Г.**

ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов
революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Дремина Наталья Николаевна,
e-mail: drema76@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистая патология на сегодняшний день является одной из главных причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения. Одно из главных мест среди заболеваний данной патологии занимает фиброз — чрезмерное разрастание соединительной ткани. Образование фиброзной ткани определяется избыточным накоплением компонентов внеклеточного матрикса и является важной фазой репаративного процесса. Фермент лизилоксидаза и лизилоксидазоподобные белки играют важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса, контролируя его формирование с помощью связывания волокон коллагена или эластина. Известно, что в сердце кроме кардиомиоцитов, фибробласты представляют собой самую большую популяцию клеток, среди которых синтетически активными являются собственно фибробласты и миофибробласты, вырабатывающие волокнистые структуры внеклеточного матрикса, среди которых коллаген в сердце считается преобладающим. Из всех типов коллагена самыми распространенными являются коллагены типа I и типа III, отвечающие за прочность и эластичность матриксной сети.

Лизилоксидаза включает 5 представителей: непосредственно фермент и 4 лизиоксидазоподобных белка. Фермент и его белки — это медьсодержащие аминоксидазы, которые катализируют окисление лизина, образуя прочные поперечные связи между лизиновыми фрагментами волокнистых структур внеклеточного матрикса, регулируя его гомеостаз и ремоделирование. От состава и структуры внеклеточного матрикса напрямую зависит функциональное состояние сердца. Динамические изменения в экспрессии белков происходят при различных сердечно-сосудистых патологиях; считается, что эти изменения играют ключевую роль в связанном с ними фиброзе тканей.

Терапевтическое воздействие на ферменты семейства лизилоксидазы показало многообещающие результаты на животных моделях, но находится на ранней стадии разработки и требует дальнейшего изучения.

Проанализированы базы данных PubMed и eLibrary за период 1968–2024 гг. с использованием следующих ключевых слов: лизилоксидаза, фиброз, соединительная ткань, патология сердца.

Ключевые слова: лизилоксидаза, фиброз, соединительная ткань, патология сердца

Статья поступила: 11.04.2025
Статья принята: 13.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Лизилоксидаза в патологии сердца. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 37-47. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.4

LYSYL OXIDASE IN THE PATHOLOGY OF THE HEART

**Dremina N.N.,
Trukhan I.S.,
Shurygina I.A.,
Shurygin M.G.**

Irkutsk Scientific Center of Surgery
and Traumatology (Bortsov Revolitsii str., 1,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya N. Dremina,
e-mail: drema76@mail.ru

RESUME

Cardiovascular pathology is currently one of the main causes of disability and mortality of the able-bodied population. Fibrosis, an overgrowth of connective tissue, occupies one of the main places among the diseases of this pathology. The formation of fibrous tissue is determined by the excessive accumulation of extracellular matrix components and is an important phase of the reparative process. The lysyl oxidase and lysyl oxidase-like proteins enzyme play an important role in the remodeling of the extracellular matrix, controlling its formation by binding collagen or elastin fibers. It is known that in the heart, in addition to cardiomyocytes, fibroblasts represent the largest population of cells, among which the synthetically active are fibroblasts and myofibroblasts, which produce fibrous structures of the extracellular matrix, among which collagen in the heart is considered predominant. Of all the types of collagen, the most common are type I and type III collagens, which are responsible for the strength and elasticity of the matrix network.

Lysyl oxidase includes 5 representatives: the enzyme itself and 4 lysyl oxidase-like proteins. The enzyme and its proteins are copper-containing amino oxidases that catalyze the oxidation of lysine, forming strong cross-links between lysine fragments of fibrous structures of the extracellular matrix, regulating its homeostasis and remodeling. The functional state of the heart directly depends on the composition and structure of the extracellular matrix. Dynamic changes in protein expression occur in various cardiovascular pathologies; It is believed that these changes play a key role in the associated tissue fibrosis.

Therapeutic effects on enzymes of the lysyl oxidase family have shown promising results in animal models, but are at an early stage of development and require further study.

The PubMed and eLibrary databases for the period 1968–2024 were analyzed using the following keywords: lysyl oxidase, fibrosis, connective tissue, heart pathology.

Key words: lysyl oxidase, fibrosis, connective tissue, heart pathology

Received: 11.04.2025
Accepted: 13.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Dremina N.N., Trukhan I.S., Shurygina I.A., Shurygin M.G. Lysyl oxidase in the pathology of the heart. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 37-47. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.4

ВВЕДЕНИЕ

Фермент лизилоксидаза и лизилоксидазоподобные белки играют одну из ключевых ролей в возникновении ряда заболеваний сердца, связанных с повышенным уровнем фермента, участвующего в сшивании коллагена, и как следствие, с неблагоприятным ремоделированием внеклеточного матрикса.

ЦЕЛЬ ОБЗОРНОЙ СТАТЬИ

Обобщение основных сведений о структуре, ферментативной активности лизилоксидазы и ее белков, рассмотрение синтеза, мест локализации в тканях, определение значимости фермента при патологии сердца, а также анализ результатов экспериментальных исследований применения белков и их ингибиторов.

В данной обзорной статье проанализированы базы данных PubMed и eLibrary за период 1968–2024 гг. с использованием следующих ключевых слов: лизилоксидаза, фиброз, соединительная ткань, патология сердца.

Фиброз представляет собой дисбаланс производства, накопления и деградации белков внеклеточного матрикса (ВКМ), включая проколлаген, фибронектин, эластин, а также нерастворимый коллаген и ферменты, которые модифицируют структурные белки ВКМ, такие как матриксные металлопротеазы (ММП) и их тканевые ингибиторы [1]. Чрезмерное разрастание соединительной ткани, в свою очередь, приводит к дисфункции тканей, органов при многих патологических состояниях, уровень смертности при которых достигает 45 % от общего количества летальных исходов [2, 3].

Образование фиброзной ткани определяется чрезмерным накоплением компонентов ВКМ и является важной фазой репаративного процесса. При незначительном или неповторяющемся повреждении реакция заживления считается эффективной и приводит к временному избыточному накоплению компонентов ВКМ, которые затем разрушаются, способствуя восстановлению относительно нормальной архитектуры поврежденной ткани, как в случае мелкоочагового инфаркта миокарда [4]. Однако если травма постоянно повторяется или является значительной, компоненты ВКМ продолжают чрезмерно образовываться и накапливаться, что приводит к серьезному нарушению тканевой архитектуры и тяжелой дисфункции поврежденных органов.

Сердечно-сосудистая патология на протяжении многих лет является одной из ведущих причин глобальной смертности трудоспособного населения всех экономически развитых стран и вносит значительный вклад в снижение качества жизни людей [5, 6]. Проблема избыточного образования соединительной ткани при патологии сердечно-сосудистой системы является на настоящий момент чрезвычайно актуальной [7]. Так, после обширного или трансмурального инфаркта миокарда накопление соединительной ткани преобладает над ее деградацией, в итоге миокард постепенно замещается

соединительной тканью и становится не способным «расслабляться» в фазу диастолы. В то же время часть миокарда, которая замещается соединительной тканью, также становится «выключенной» из фазы сокращения ввиду отсутствия или крайне малого количества кардиомиоцитов. В конечном счете, стенки сердца становятся ригидными, что приводит к сердечной недостаточности как по систолическому типу, так и по диастолическому [8].

В некоторых случаях инфаркт миокарда может привести к острому перикардиту, вызывая воспаление перикардальной сумки. Если воспаление продолжается длительное время, более 6 месяцев, то заболевание переходит в хроническую форму, при которой развивается фиброз перикарда (констриктивный перикардит): висцеральный и париетальный листки при этом утолщаются, повышается жесткость перикарда. Иногда возникает адгезия висцерального и париетального листков друг к другу, к миокарду, диафрагме, плевре или тканям средостения, сдавливая верхнюю, нижнюю полые вены и портальную вену. Недостаточное наполнение левого желудочка при констриктивном перикардите приводит к снижению ударного объема, сердечного выброса и артериального давления. Вследствие снижения рабочей нагрузки на мышечные волокна наблюдается атрофия миокарда и уменьшение массы сердца, что в отсутствие перикардотомии или неэффективности другого лечения приводит к сердечной недостаточности, инвалидизации, а в некоторых случаях к летальному исходу [9].

Известно, что за формирование соединительной ткани отвечают клетки фибробластического ряда, к которым относятся прогениторные клетки, малодифференцированные фибробласты, собственно (дифференцированные) фибробласты, миофибробласты, фиброциты и фиброкласты [10]. Непосредственно в сердце, кроме кардиомиоцитов, фибробласты представляют собой самую большую популяцию клеток. Фибробласты сердца – основные клетки, продуцирующие ВКМ, играют ключевую роль в сохранении целостности сети ВКМ. На сегодняшний день в норме существует пять основных локализаций фибробластов сердца: адвентиция, интерстиция, предсердие, фиброзное кольцо и клапаны [11]. Из всего дифферона клеток синтетически активными являются собственно фибробласты и миофибробласты, вырабатывающие волокнистые структуры ВКМ, среди которых коллаген в сердце считается преобладающим.

Коллаген — фибриллярный белок, составляющий до 45 % всех белков организма млекопитающих, составляет основу внеклеточного матрикса сердца. Дословно термин «коллаген» обозначает «производить клей» и первое упоминание данного термина датируется еще XIX веком. Коллаген имеет молекулярную массу ~ 300 кДа, длину 300 нм, толщину 1,5 нм и состоит из трех полипептидных α -цепей, образующих тройную спираль молекул тропоколлагена [12]. Ключевые функции в регулировании сборки фибриллярного коллагена выполняют протеогликаны, участвующие в регулировании размера коллагеновых волокон. На сегодняшний день

идентифицировано 40 генов коллагена позвоночных, которые образуют 29 различных гомо- и/или гетеротримерных молекул, среди которых самыми распространенными считаются коллагены типа I и типа III. Коллаген I типа составляет примерно 85 % от общего количества коллагенов миокарда и отвечает за формирование толстых волокон, которые придают ему прочность на растяжение. Коллаген III типа, занимающий 11 % от общего количества белка в нормальном сердце, собирается в виде тонких волокон и отвечает за эластичность матричной сети. Оставшиеся проценты приходятся на коллаген IV, V и VI типов. Коллаген IV типа находится в базальной мембране, где образует сетчатую структуру, придавая мембране механическую стабильность. Коллаген VI типа организует фибриллярные коллагены, образуя филаментную сеть, закрепляет их в базальной мембране. Коллаген V типа образует гетеротипические фибриллы с коллагеном I типа и регулирует его фибрилlogenез [13].

Коллаген включает в себя целое семейство гликопротеинов, которые характеризуются тремя особенностями:

1. аминокислотная повторяющаяся последовательность $[Gly-X-Y]_n$;
2. положения X и Y заняты пролином и гидроксипролином соответственно;
3. правосторонняя тройная спираль образуется из трех левосторонних полипролиновых α -цепочек одинаковой длины, что придает коллагену уникальную четвертичную структуру.

Синтезируются коллагены в виде больших молекул-предшественников проколлагена, цепи которого могут быть как одинаковыми (проколлаген типа III), так и разными (проколлаген типа I). После синтеза в рибосоме проколлаген модифицируется в эндоплазматическом ретикулуме путем гликозилирования тройных спиралей и гидроксирования остатков пролина и лизина для повышения стабильности спирали. Затем через аппарат Гольджи, посредством экзоцитоза, проколлаген экспортируется во внеклеточное пространство, где подвергается ферментативному расщеплению amino- и карбокси-концов проколлагеновыми N- и C-протеиназами соответственно, после чего коллаген собирается в фибриллы. Коллагеновые фибриллы преобразуются в зрелые коллагены путем межмолекулярного и внутримолекулярного сшивания, что повышает прочность и стабильность коллагеновых волокон. Необходимо отметить, что зрелый фибриллярный коллаген отличается высокой стабильностью с периодом полувыведения 80–120 дней [14].

Наряду с ферментативным механизмом, который активируется конечными продуктами гликирования, одно из ведущих мест отводится ферменту лизилоксидазе (LOX), являющейся членом семейства трансглутаминаз ферментативного механизма, придающей волокнам коллагена дополнительную химическую и механическую стабильность благодаря образованию поперечных связей как между составляющими молекулами, так и внутри них [15].

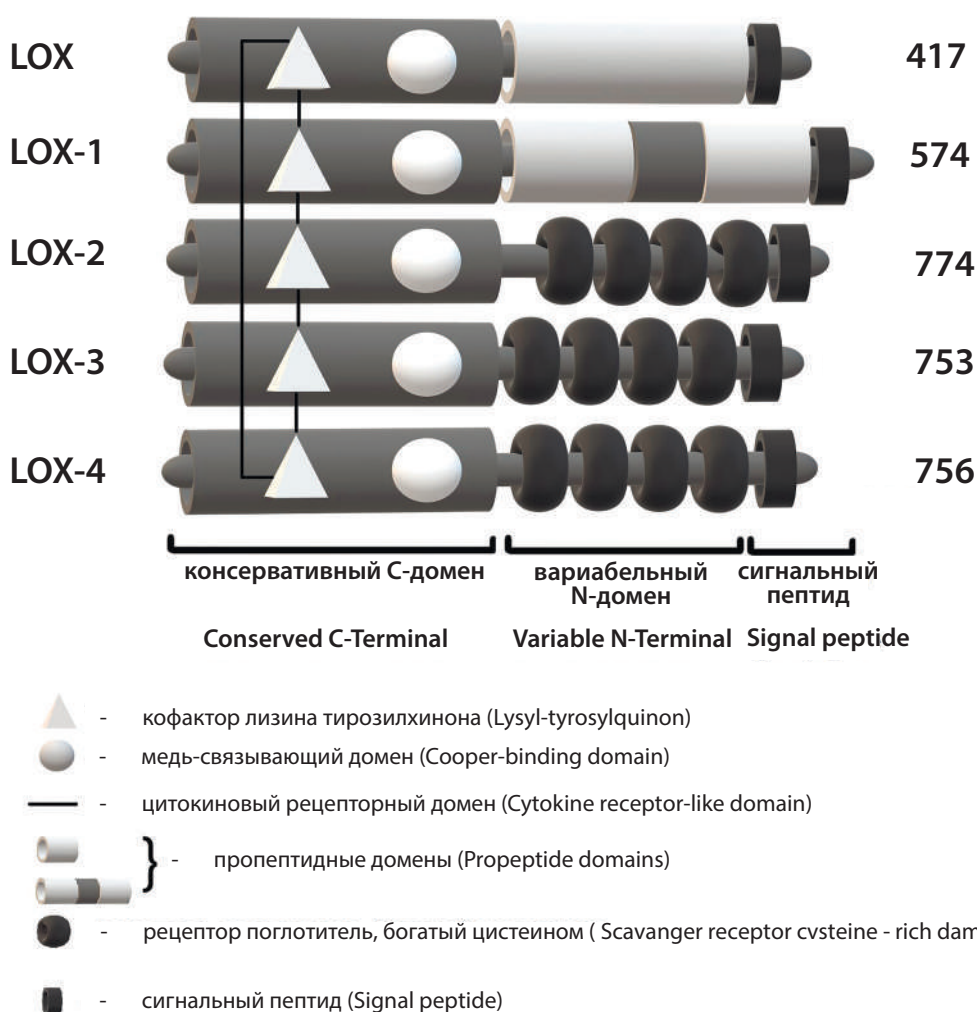
Фермент лизилоксидаза относится к семейству медь-зависимых ферментов, которые регулируют гомеостаз и ремоделирование ВКМ. Зрелая форма LOX происходит из предшественника, который кодируется консервативным геном, локализованным в хромосоме 5q23 человека. У млекопитающих семейство лизилоксидаз включает пять представителей: собственно фермент лизилоксидаза (LOX) и четыре лизилоксидазоподобных белка (LOXL-1-4). Существует также LOXL-5, который встречается только у некоторых видов рыб [16].

LOX находится преимущественно в скелетных мышцах, сердце, почках и легких. LOXL-1 – в поджелудочной железе, скелетных мышцах, селезенке, сердце, легких. LOXL-2 экспрессируется в клетках яичек, яичников, тимуса, кожи и легких. LOXL-3 и LOXL-4 преобладают в яичниках, матке, яичках, сердце, поджелудочной железе и скелетных мышцах. Наиболее распространенной формой в сердце является непосредственно фермент LOX и считается единственным, который использует коллаген в качестве субстрата.

Впервые LOX был идентифицирован Пиннеллом и Мартином, как фермент, участвующий в сшивании коллагена и эластина внеклеточного матрикса соединительной ткани [17]. Химическая структура семейства LOX включает в себя три домена: N-концевой домен, N-концевой сигнальный пептид и высококонсервативный C-концевой домен, необходимый для каталитической активности. Каталитический домен включает цитокиновый рецептороподобный домен (CRL – cytokine receptor-like), функция которого до конца не известна, кофактор-фрагмент лизилтирозилхинона (LTQ – Lysine Tyrosylquinone Cofactor) – карбонильный кофактор, необходимый для каталитической активности, медь-связывающий фрагмент, в составе которого находятся пять гистидинов: H289, H292, H294, H296, H303 и двенадцать остатков цистеина, десять из которых находятся в центре каталитического домена, а два – в пропептидном домене (Рис.) [18, 19].

Известно, что гистидины H292, H294, H296 необходимы для образования LTQ, которому требуются медь и кислород, в то время как гистидин H289 не участвует в образовании LTQ и не активирует его, а H303 является общим основанием в каталитическом механизме [20]. Мутация этого остатка вызывает частичную или полную потерю включения меди в LOX в зависимости от мутации и снижение или полное ингибирование образования LTQ [21].

Вариабельные N-концевые домены структурно не связаны. LOX и LOXL-1 имеют отличительные пропептидные домены, в то время как LOXL-2, LOXL-3 и LOXL-4 содержат четыре консервативных рецептора-поглотителя, богатых цистеином (SRCR – scavenger receptor cysteine-rich), которые участвуют в клеточной адгезии и межбелковых взаимодействиях, однако до конца биологическая функция не ясна. Основываясь на этих различиях, белки LOX можно разделить на два подсемейства: сходства между LOX и LOXL-1 предполагают, что они существуют обособленно, в то время



417, 574, 774, 753, 756 - количество аминокислот в белке (Amino acids in proteine)

РИС.

Строение фермента лизилоксидаза и лизилоксидазоподобных белков

FIG.

The structure of the enzyme lysyl oxidase and lysyl oxidase-like proteins

как LOXL-2, 3 и 4 связаны друг с другом как второе подсемейство LOX [22].

Решающее значение для активности фермента LOX имеет медь. Ионы меди входят в состав фермента в аппарате Гольджи и требуются для получения LTQ, который находится в центре активного домена [20]. Дефицит меди у грызунов напрямую связан с уменьшением сшивок коллагена в результате снижения активности LOX, что приводит к развитию синдрома с множественными артериальными аневризмами, сходными с последствиями генетической LOX-дисфункции. Сообщается, что диета с дефицитом меди уменьшает сшивание коллагена и увеличивает деградацию эластина в аорте цыплят, в то время как добавки меди восстанавливают внутри- и межколлагеновые связи. Активность LOX и сшивание коллагена в сердечных тканях также зависят от пола и углеводного состава рациона у крыс с дефицитом меди [18]. Наряду с этим в переносе ионов меди активное участие принимает фибулин-4 – белок внеклеточного матрикса, который необходим

для образования LTQ в LOX и способствует ферментативной активности LOX как *in vitro*, так и *in vivo*. Без фибулина-4 эффективность переноса ионов меди и последующее образование LTQ значительно снижаются, что приводит к образованию неактивной формы LOX. Так, в эксперименте выявлено, что у мышей с дефицитом фибулина-4 нарушается сшивание коллагена и эластина, приводя к аневризме аорты и эмфиземе легких в перинатальный период [23].

Синтез LOX. Активация/ингибирование. Синтезируется LOX фиброгенными клетками в виде неактивного предшественника массой 50 кДа. Посттрансляционно фермент модифицируется в аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме, для выхода из которого необходим пропептидный домен, обеспечивающий растворимость про-LOX во время синтеза и секреции, поскольку зрелый фермент имеет плохую растворимость в физиологических буферах [24]. После расщепления сигнального пептида, включения меди, неактивная форма про-LOX транслоцируется

во внеклеточное пространство, с образованием активной каталитической формы LOX массой 30 кДа, способствующей образованию поперечных связей в коллагене и эластине [25]. Внутриклеточные формы активного LOX также были обнаружены в цитозоле и ядрах [14].

Регулировать активность LOX можно на трех уровнях: собственно синтез про-LOX фибробластами и миофибробластами, внеклеточная конверсия предшественника в активную форму фермента и прямая стимуляция/ингибирование активности LOX [16]. Так, на протеолитическую активацию про-LOX влияет белок ВКМ фибронектин [26, 25]. Фибронектин способствует взаимодействию LOX и костного морфогенетического белка 1 (BMP1) и, несмотря на то, что фибронектин не является субстратом для LOX, в эксперименте была выявлена их колокализация и взаимодействие в нормальных тканях. Наряду с этим, у эмбриональных мышечных с нулевым фибронектином отмечено значительное снижение протеолитической активности профермента LOX, что свидетельствует о значимости фибронектина на специфическое микроокружение для регулирования каталитической активности про-LOX. LOX помогает и другим белкам – фибулину, фибромодулину, – в сшивании коллагена и эластина [27].

Косвенную роль в гомеостазе коллагена играет тромбоспондин-1, напрямую влияя на образование коллагеновых фибрилл [28]. Подавляют активность фермента LOX такие ингибиторы как фенилгидразин и b-аминопропионитрил [20].

LOX при патологии сердца. LOX является внеклеточным катализатором образования поперечных связей в фибриллярном коллагене и эластине. При этом считается, что поперечные связи эластина необратимы, в то время как коллагеновые поперечные связи поддаются конструктивным изменениям [18]. Катализ семейства LOX высоко специфичен именно к остаткам лизина и гидроксизина.

Межмолекулярное сшивание, опосредованное LOX, может происходить между различными типами коллагена, такими как коллагены I и II, I и III, I и V, II и IX, II и XI типов [25].

Фибриллярные коллагены ВКМ образуют сложную сеть, которая обеспечивает структурную и биохимическую поддержку клеткам сердца и регулирует клеточную сигнализацию. Функциональное состояние сердца напрямую зависит как от состава ВКМ, так и от его структуры, и любое нарушение гомеостаза ВКМ может приводить к патологии. Независимо от характера и площади, повреждение тканей сердца приводит к повышению активности фибробластов, что характеризуется синтезом коллагена и его избыточным накоплением, а также повышением экспрессии ферментов LOX, приводит к увеличению числа поперечных связей и делает фибриллярный коллаген менее склонным к деградации матриксными металлопротеиназами (ММП). Этот процесс в итоге изменяет биомеханические свойства ВКМ, повышает жесткость миокарда и определяет, как диастолическую, так и систолическую дисфункцию [29]. По сути, образующийся фиброз, активированный

белками LOX, характерен для всех форм сердечных заболеваний. Он нарушает функции левого желудочка и способствует прогрессированию сердечной недостаточности (СН).

При образовании жесткой фиброзной ткани большое значение имеют фиброгенные факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста β – TGF- β (Transforming growth factor beta). Гиперэкспрессия TGF- β увеличивает выработку коллагена I и III типов, а также экспрессию BMP1, тем самым индуцирует выраженные фиброзные изменения [30]. Наряду с этим, TGF- β активирует тенасцин-С. Так, в процессе ремоделирования миокарда интерстициальные фибробласты в зоне перехода от интактных клеток к поврежденным кардиомиоцитам являются основным источником тенасцина-С. Уникален тенасцин-С тем, что не экспрессируется в большинстве тканей взрослого человека, а индуцируется только в местах воспаления [31]. Тенасцин-С, синтезируемый интерстициальными клетками на ранней стадии, активирует фибробласты, миофибробласты, способствует миграции в поврежденные участки аутокринным и паракринным способом, ухудшая неблагоприятное ремоделирование поврежденного миокарда провоспалительными и профибротическими эффектами [32]. Наряду с тенасцином-С, значительный вклад в образование фиброзной ткани при ремоделировании миокарда вносит фактор некроза опухоли TNF α (Tumor necrosis factor) – провоспалительный цитокин, который увеличивает экспрессию LOX в фибробластах сердца через сигнальные пути TGF- β и PI3Kinase. TNF- α способствует развитию фиброза за счет как прямого воздействия на сердечные фибробласты, так и за счет воздействия на другие типы клеток миокарда. Данный фактор не индуцирует непосредственно матрично-синтетическую программу в сердечных фибробластах, а скорее снижает синтез коллагена и стимулирует экспрессию MMP. Таким образом, TNF- α -опосредованный фиброз может отражать реакцию на деградацию ВКМ [2].

Роль семейства LOX в степени поперечных сшивков определяет тесную связь между экспрессией/активностью LOX, жесткостью миокарда и нарушенной функцией левого желудочка (ЛЖ). LOX участвует в фиброзном процессе, который объясняет терминальную стадию дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Повышение уровня мРНК и фермента LOX в миокарде у пациентов с ДКМП и СН ассоциировалось с увеличением как экспрессии TGF- β , так и содержания коллагена. Отмечалась положительная корреляция между уровнями LOX и количеством сшивков в коллагене, а также между степенью коллагеновых связей и жесткостью ткани левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью сердца и хронической СН. Стоит заметить, что не количество коллагена, а именно образование поперечных связей благодаря LOX коррелирует с нарушением систолической и диастолической функции. У пациентов с СН и нормальной фракцией выброса отмечалось увеличение содержания коллагена I типа в миокарде и степень сшивания, а также более высокая экспрессия

LOX, что было связано с ухудшением диастолической функции сердца [29, 33]. Наряду с этим, у пациентов с гипертонической болезнью сердца и СН наблюдалась чрезмерная экспрессия провоспалительного цитокина остеопонтина в миокарде, что коррелирует с повышенной экспрессией LOX, более высоким содержанием устойчивого к деградации коллагена, а также с жесткостью левого желудочка и изменением систолической функции [34]. Большое количество экспериментальных работ подтвердили взаимосвязь повышенной экспрессии LOX, степенью сшивания коллагена, жесткостью миокарда и ухудшением как систолической, так и диастолической функции. Так, на модели крыс с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было отмечено значительное повышение активности LOX и уровня индексов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), включая активность ренина в плазме, ангиотензин-превращающий фермент 2, ангиотензин II и альдостерон у пациентов с ХСН [35].

Схожие результаты были получены на трансгенных мышцах со сверхэкспрессией LOX. Исследователи определяли влияние фермента на функцию желудочков и гипертрофию миокарда. Так, у мышей наблюдалась высокая экспрессия трансгена в кардиомиоцитах и фибробластах сердца, что связано с повышенной активностью LOX и H_2O_2 , а также с перепрограммированием фибробластов сердца. Гиперэкспрессия LOX способствовала возрастному концентрическому ремоделированию левого желудочка и нарушению диастолической функции. Кроме того, трансгенез LOX усугублял гипертрофию миокарда и его дисфункцию, что вызывало более сильную фиброзную реакцию, которая характеризовалась повышенным отложением коллагена и наличием большого количества поперечных сшивок, а также высокой экспрессией фиброзных маркеров [36].

Недавние исследования свидетельствуют также о том, что LOX и LOXL вносят значительный вклад в патологическую кальцификацию различных мягких тканей, в том числе и сердечно-сосудистых. В сердечно-сосудистой системе патологическая кальцификация способна образовываться как в интиме сосудов, так и в створках сердечных клапанов, способствуя разрушению тканей и влияя на их механические свойства. Ранее считалось, что кальцификация сердечно-сосудистой системы является пассивным процессом, который возникает в результате осаждения кальция и фосфатов, связанных с возрастными изменениями. Однако исследования показали, что кальцификация сосудов — это активный процесс, при котором в кальцифицированных створках сердечных клапанов наблюдается повышенная экспрессия LOX и LOXL [37].

Ингибиторы LOX. Восстановление поврежденных тканей без фиброза было бы идеальным вариантом, однако при хронических воспалительных заболеваниях и после хирургического вмешательства восстановление не может происходить только за счет регенерации паренхиматозных клеток. Следовательно, разработка терапевтических стратегий, предотвращающих прогрессирование фиброза в процессе восстановления,

представляет собой большой интерес. В настоящее время многочисленные исследования направлены на разработку специфических ингибиторов LOX и LOXL для уменьшения количества нерастворимого сшитого коллагена в качестве терапевтического подхода к сердечным заболеваниям.

Ингибиторы LOX классифицируются на две группы: первичные амины [бензиламины, таурин, аллиламины и β -аминопропионитрил (BAPN)] и гидразины (производные тиосемикарбазида, семикарбазида и изониазида) [18]. Наиболее часто используемым ингибитором LOX является BAPN, который впервые был использован для инактивации LOX еще в начале 1970-х годов прошлого столетия [38]. BAPN считается необратимым ингибитором и подавляет LOX напрямую, образуя необратимую ковалентную связь в каталитическом центре фермента, блокируя превращение лизила в аллизильные остатки в белках субстрата. В итоге BAPN ограничивает количество поперечных сшивок коллагена, что благоприятно влияет на жесткость миокарда, нарушает организацию коллагеновых волокон, снижает синтез коллагена I типа и экспрессию профибротических медиаторов в сосудистых клетках и кардиомиоцитах, а также уменьшает гипертрофию сердца, вызванную инфузией Ang II *in vivo* [39-41]. Однако существуют исследования, доказывающие, что BAPN вызывает различные патологии в восходящей и нисходящей областях грудного отдела аорты экспериментальных животных. Так, после введения BAPN патология аорты в восходящем отделе характеризовалась расширением просвета и разрывом эластических волокон. В нисходящем отделе грудной клетки часто наблюдались расслоения с образованием ложного просвета, отложением коллагена и ремоделированием стенки, окружающей ложный просвет [42]. Несмотря на то, что BAPN уменьшает количество поперечных сшивок коллагена, снижая жесткость миокарда, уровень выживаемости кардиомиоцитов в субэндокардиальной области при этом также снижается. Известно, что субэндокардиальная область считается более уязвимой к ишемическим повреждениям. Основная часть клеток сердца при ишемии погибает, в то время как выжившие кардиомиоциты изменяют свою форму с палочковидной на округлую, а их межклеточные соединения разрушаются. Палочковидная форма клеток отвечает за сокращение сердца и изменение клеточной формы на округлую указывает на снижение их сократительной способности. Измененный внеклеточный матрикс с избыточным содержанием LOX и отложением коллагена I и III типов способствует выживанию кардиомиоцитов данной области [43].

На процесс развития фиброза влияет моноклональное антитело для ингибирования активности LOXL-2, которое значительно снижает активацию фибробластов, предотвращает интерстициальный фиброз, улучшая систолическую и диастолическую функции [44].

На фиброз сердца влияют и такие препараты, как иризин и салидрозид. В процессе эксперимента было выявлено, что данные препараты обладают кардиопротекторным действием, подавляют чрезмерное разрастание

соединительной ткани сердца, уменьшают толщину межжелудочковой перегородки за счет инактивации белка LOXL-2 и сигнального пути TGF- β /Smad [45, 46].

Наряду с прямыми ингибиторами фермента исследуют опосредованное влияние некоторых веществ. Например, через блокирование экспрессии TGF- β (пирфенидон и траниласт) в эксперименте наблюдались антифибротические эффекты, связанные со сниженной экспрессией LOX. Также блокада β -гликана рецептора TGF- β пептидом P144 связана со снижением экспрессии мРНК LOX как предшественника, так и активной формы белка LOX, а также с уменьшением сшивания коллагена и отложением его в миокарде. Стоит заметить, что введение P144 не сопровождалось ни токсическими, ни иммунологическими изменениями, что позволяет предположить, что пептиды, полученные из β -гликанов, могут представлять собой новую стратегию для подавления LOX и предотвращения фиброза миокарда [16].

Положительная корреляция в модели инфаркта миокарда у крыс *in vivo* наблюдалась между LOX и белком внеклеточного матрикса периостином. Экспрессия периостина и лизилоксидазы повышалась в фиброзной ткани левого желудочка. В результате эксперимента исследователи выявили, что подавление экспрессии периостина устраняет повышение уровня LOX [47].

Некоторые лекарственные средства также могут опосредованно ингибировать LOX. Так, диуретик Торасемид® снижал экспрессию фактора роста соединительной ткани (CTGF) и профибротического miR-21, а также экспрессию LOX, что связано с профилактикой фиброза предсердий и снижением распространенности фибрилляции предсердий у мышей [48]. Метаболиты лозартана (EXP3179, EXP3174) снижают фиброз миокарда, жесткость левого желудочка, сшивание коллагена, а также экспрессию CTGF и LOX у пациентов с артериальной гипертензией [49].

Поскольку фермент LOX и LOXL функционально зависят от меди, существует предположение, что подавление включения меди в эти белки является эффективной стратегией борьбы с различными заболеваниями, связанными с фиброзом. Так, применение хелатора меди тетраиомолибдата может ослабить фиброз, подавляя опосредованное LOX сшивание коллагена и эластина [50].

В сердечно-сосудистую патологию вовлечены и так называемые длинные некодирующие РНК, значительное повышение экспрессии которых связано с увеличением фиброза сердца после инфаркта миокарда у экспериментальных животных. Ингибирование длинных некодирующих РНК способствует уменьшению фиброза сердечной мышцы и восстановлению функции сердца в постинфарктный период [51].

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании биосинтеза и отложения внеклеточного коллагена, включающий в себя анализ внеклеточных ферментативных процессов. В контексте

понимания регуляции отложения коллагена в миокарде все еще необходима дополнительная информация о роли LOX в различных биологических процессах. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования относительно вклада LOX в нарушения поперечной сшивки коллагена и отложения, присутствующие при сердечных заболеваниях, развивающихся с фиброзом миокарда. Возможность разработки генетических или биохимических и визуализирующих маркеров экспрессии и активности LOX миокарда может помочь изучить его вклад в диагностику и прогностическое лечение пациентов с сердечными заболеваниями. Наконец, более глубокое знание структуры/функции LOX, а также основных механизмов, участвующих в дисрегуляции LOX миокарда, также требуется для создания эффективных терапевтических стратегий, нацеленных на фермент для предотвращения последствий его чрезмерной профибротической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной статье были рассмотрены основные сведения о структуре, ферментативной активности лизилоксидазы и 4-х лизилоксидазоподобных белков, описаны синтез фермента и места локализации в тканях. Определена значимость фермента лизилоксидаза при патологии сердца, а также проведен анализ результатов экспериментальных исследований применения белков и их ингибиторов.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Матриксная металлопротеаза 9 и ремоделирование при инфаркте миокарда. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013; 2(90-1): 138-141. [Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN, Kanya OV. Matrix metalloproteinase 9 and remodeling in myocardial infarction. *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2013; 2(90-1):138-141. (In Russ.)].
2. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res*. 2021; 117(6): 1450-1488. doi: 10.1093/cvr/cvaa324
3. Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature*. 2020; 587(7835): 555-566. doi: 10.1038/s41586-020-2938-9
4. Kania G, Blyszczuk P, Eriksson U. Mechanisms of cardiac fibrosis in inflammatory heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2009; 19(8): 247-52. doi: 10.1016/j.tcm.2010.02.005
5. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbas N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Bur-

- den of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018; 392(10159): 1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
6. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(20): 2529-2532. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.009
 7. Shurygina IA, Trukhan IS, Dremina NN, Shurygin MG. Mitogen-activated protein kinases as a target for regulating the connective tissue growth. *Advances in health and disease*. New York. 2023: 99-122.
 8. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Постинфарктный кардиосклероз – от патофизиологии к регенеративной медицине. *Российская академия наук*. Иркутск, 2017: 288. [Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN, Kanya OV. Postinfarction cardiosclerosis – from pathophysiology to regenerative medicine. *Russian Academy of Sciences*. Irkutsk, 2018: 288. (In Russ.)].
 9. Gillombardo CB, Hoit BD. Constrictive pericarditis in the new millennium. *J Cardiol*. 2024; 83(4): 219-227. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.09.003
 10. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 3: 8-12. [Shurygina IA, Shurygin MG, Ayushinova NI, Kanya OV. Fibroblasts and their role in the development of connective tissue. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2012; 3: 8-12. (In Russ.)].
 11. Tallquist MD. Cardiac Fibroblast Diversity. *Annu Rev Physiol*. 2020; 82: 63-78. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034527
 12. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на уровень коллагенообразования в процессе развития постинфарктного кардиосклероза. *Сибирский медицинский журнал*. 2008; 3: 53-55. [Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN. The effect of vascular endothelial growth factor on the level of collagen formation during the development of postinfarction cardiosclerosis. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2008; 3: 53-55. (In Russ.)].
 13. Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biol*. 2018; 68-69: 490-506. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.013
 14. Rodríguez C, Martínez-González J. The Role of Lysyl Oxidase Enzymes in Cardiac Function and Remodeling. *Cells*. 2019; 8(12): 1483. doi: 10.3390/cells8121483
 15. Soroushanova A, Delgado LM, Wu Z, Shologu N, Kshirsagar A, Raghunath R, et al. The Collagen Suprafamily: from biosynthesis to advanced biomaterial development. *Adv Mater*. 2019; 31(1): e1801651. doi: 10.1002/adma.201801651
 16. López B, González A, Hermida N, Valencia F, Teresa E, Díez J. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299(1): H1-9. doi: 10.1152/ajpheart.00335.2010
 17. Pinnell SR, Martin GR. The cross-linking of collagen and elastin: enzymatic conversion of lysine in peptide linkage to alpha-amino adipic-delta-semialdehyde (allysine) by an extract from bone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1968; 61: 708-716. doi: 10.1073/pnas.61.2.708
 18. Al-U'datt D, Allen BG, Nattel S. Role of the lysyl oxidase enzyme family in cardiac function and disease. *Cardiovasc Res*. 2019; 115(13): 1820-1837. doi: 10.1093/cvr/cvz176
 19. Martínez-González J, Varona S, Cañes L, Galán M, Briones AM, Cachafeiro V, et al. Emerging Roles of Lysyl Oxidases in the Cardiovascular System: New Concepts and Therapeutic Challenges. *Biomolecules*. 2019; 9(10): 610. doi: 10.3390/biom9100610
 20. Lopez KM, Greenaway FT. Identification of the copper-binding ligands of lysyl oxidase. *Journal of Neural Transmission*. 2010; 118(7): 1101-1109. doi: 10.1007/s00702-010-0559-4
 21. Oldfield RN, Johnston KA, Limones J, Ghilarducci C, Lopez KM. Identification of Histidine 303 as the Catalytic Base of Lysyl Oxidase via Site-Directed Mutagenesis. *The Protein Journal*. 2018; 37: 47-57. doi: 10.1007/s10930-017-9749-3
 22. Greene AG, Eivers SB, Dervan EWJ, O'Brien CJ, Wallace DM. Lysyl Oxidase Like 1: Biological roles and regulation. *Exp Eye Res*. 2020; 193: 107975. doi: 10.1016/j.exer.2020.107975
 23. Noda K, Kitagawa K, Miki T, Horiguchi M, O Akama T, Taniguchi T, et al. A matricellular protein fibulin-4 is essential for the activation of lysyl oxidase. *Sci Adv*. 2020; 6(48): eabc1404. doi: 10.1126/sciadv.abc1404
 24. Trackman PC. Functional importance of lysyl oxidase family propeptide regions. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2017; 12(1): 45-53. doi: 10.1007/s12079-017-0424-4
 25. Vallet SD, Ricard-Blum S. Lysyl oxidases: from enzyme activity to extracellular matrix cross-links. *Essays Biochem*. 2019; 63(3): 349-364. doi: 10.1042/EBC20180050
 26. Fogelgren B, Polgár N, Szauter KM, Újfaludi Z, Laczkó R, Fong KSK, et al. Cellular Fibronectin Binds to Lysyl Oxidase with high affinity and is critical for its proteolytic activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280(26): 24690-24697. doi: 10.1074/jbc.M412979200
 27. Kalamajski S, Bihan D, Bonna A, Rubin K, Farnsdale RW. Fibromodulin interacts with collagen cross-linking sites and activates lysyl oxidase. *J Biol Chem*. 2016; 291(15): 7951-60. doi: 10.1074/jbc.M115.693408
 28. Rosini S, Pugh N, Bonna AM, Hulmes DJS, Farnsdale RW, Adams JC. Thrombospondin-1 promotes matrix homeostasis by interacting with collagen and lysyl oxidase precursors and collagen cross-linking sites. *Sci Signal*. 2018; 11(532): eaar2566. doi: 10.1126/scisignal.aar2566
 29. Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kühl U, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(8): 977-85. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.024
 30. Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *J Exp Med*. 2020; 217(3): e20190103. doi: 10.1084/jem.20190103
 31. Moretti L, Stalfort J, Barker TH, Ababayehu D. The interplay of fibroblasts, the extracellular matrix, and in-

- flammation in scar formation. *J Biol Chem.* 2022; 298(2): 101530. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101530
32. Bhattacharyya S, Midwood KS, Varga J. Tenascin-C in fibrosis in multiple organs: Translational implications. *Semin Cell Dev Biol.* 2022; 128: 130-136. doi: 10.1016/j.semdcb.2022.03.019
33. Laczko R, Csiszar K. Lysyl Oxidase (LOX): Functional Contributions to Signaling Pathways. *Biomolecules.* 2020; 10(8): 1093. doi: 10.3390/biom10081093
34. Mohamed IA, Gadeau A-P, Hasan A, Abdulrahman N, Mraiche F. Osteopontin: a promising therapeutic target in Cardiac Fibrosis. *Cells.* 2019; 8(12): 1558. doi: 10.3390/cells8121558
35. Lu M, Qin Q, Yao J, Sun L, Qin X. Induction of LOX by TGF- β 1/Smad/AP-1 signaling aggravates rat myocardial fibrosis and heart failure. *IUBMB Life.* 2019; 71(11): 1729-1739. doi: 10.1002/iub.2112
36. Galán M, Varona S, Guadall A, Orriols M, Navas M, Aguiló S, et al. Lysyl oxidase overexpression accelerates cardiac remodeling and aggravates angiotensin II-induced hypertrophy. *FASEB J.* 2017; 31(9): 3787-3799. doi: 10.1096/fj.201601157RR
37. Faure E, Busso N, Nasi S. Roles of Lysyl oxidases (LOX(L)) in pathologic calcification. *Biomed Pharmacother.* 2024; 181: 117719. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117719
38. Narayanan AS, Siegel RC, Martin GR. On the inhibition of lysyl oxidase by α -aminopropionitrile. *Biochem Biophys Res Commun.* 1972; 46(2): 745-51. doi: 10.1016/s0006-291x(72)80203-1
39. Ohmura H, Yasukawa H, Minami T, Sugi Y, Oba T, Nagata T, et al. Cardiomyocyte-specific transgenic expression of lysyl oxidase-like protein-1 induces cardiac hypertrophy in mice. *Hypertens Res.* 2012; 35(11): 1063-8. doi: 10.1038/hr.2012.92
40. El Hajj EC, El Hajj MC, Ninh VK, Gardner JD. Cardioprotective effects of lysyl oxidase inhibition against volume overload-induced extracellular matrix remodeling. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016; 241(5): 539-49. doi: 10.1177/1535370215616511
41. Harlow CR, Wu X, van Deemter M, Gardiner F, Poland C, Green R, et al. Targeting lysyl oxidase reduces peritoneal fibrosis. *PLoS One.* 2017; 12(8): e0183013. doi: 10.1371/journal.pone.0183013
42. Franklin MK, Sawada H, Ito S, Howatt DA, Amio-ka N, Liang C-L, et al. β -Aminopropionitrile Induces Distinct Pathologies in the Ascending and Descending Thoracic Aortic Regions of Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024; 44(7): 1555-1569. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.320402
43. Chu Q, Xiao Y, Song X, Kang YJ. Extracellular matrix remodeling is associated with the survival of cardiomyocytes in the subendocardial region of the ischemic myocardium. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021; 246(24): 2579-2588. doi: 10.1177/15353702211042020
44. Yang J, Savvatis K, Kang JS, Fan P, Zhong H, Schwartz K, et al. Targeting LOXL2 for cardiac interstitial fibrosis and heart failure treatment. *Nat Commun.* 2016; 7: 13710. doi: 10.1038/ncomms13710
45. Wu Y, Luo J, Song X, Gu W, Wang S, Hao S, et al. Irisin attenuates angiotensin II-induced atrial fibrillation and atrial fibrosis via LOXL2 and TGF β 1/Smad2/3 signaling pathways. *Iran J Basic Med Sci.* 2023; 26(6): 717-724. doi: 10.22038/IJBMS.2023.68639.14967
46. Hai Z, Wu Y, Ning Z. Salidroside attenuates atrial fibrosis and atrial fibrillation vulnerability induced by angiotensin-II through inhibition of LOXL2-TGF- β 1-Smad2/3 pathway. *Heliyon.* 2023; 9(11): e21220. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21220
47. Radhakrishnan S, Shenoy SJ, Devidasan I, Shaji BV, Gopal S, Sreekumaran S, et al. Periostin regulates lysyl oxidase through ERK1/2 MAPK-dependent serum response factor in activated cardiac fibroblasts. *Cell Biochem Funct.* 2024; 42(4): e4066. doi: 10.1002/cbf.4066
48. Adam O, Zimmer C, Hanke N, Hartmann RW, Klemmer B, Böhm M, et al. Inhibition of aldosterone synthase (CYP11B2) by torasemide prevents atrial fibrosis and atrial fibrillation in mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2015; 85: 140-50. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.05.019
49. Miguel-Carrasco JL, Beaumont J, José GS, Moreno MU, López B, González A, et al. Mechanisms underlying the cardiac antifibrotic effects of losartan metabolites. *Sci Rep.* 2017; 7: 41865. doi: 10.1038/srep41865
50. Yang N, Cao D-F, Yin X-X, Zhou H-H, Mao X-Y. Lysyl oxidases: Emerging biomarkers and therapeutic targets for various diseases. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131: 110791. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110791
51. Ma T, Qiu F, Gong Y, Cao H, Dai G, Sun D, et al. Therapeutic silencing of lncRNA RMST alleviates cardiac fibrosis and improves heart function after myocardial infarction in mice and swine. *Theranostics.* 2023; 13(11): 3826-3843. doi: 10.7150/thno.82543

Сведения об авторах

Дремина Наталья Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: drema76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

Трухан Ирина Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: predel4@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0270-404X>

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторного отдела ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: mshurygin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Information about the authors

Natalya N. Dremina – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of cell technologies and regenerative medicine of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: drema76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

Irina S. Trukhan – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of cell technologies and regenerative medicine of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: predel4@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0270-404X>

Irina A. Shurygina – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for research of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Mikhail G. Shurygin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Scientific Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: shurygin@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОГНИТИВНО-МОТОРНОЙ ТРЕНИРОВКИ У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННЫМ СОСУДИСТЫМ КОГНИТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ: ПРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Пунина А.А.,
Грибова Н.П.

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Смоленский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(214019, г. Смоленск,
ул. Крупской, 28, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Пунина Анна Александровна,
e-mail: apunina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Восстановление когнитивных функций при сосудистых когнитивных расстройствах (СКР) остаётся сложной задачей, особенно в условиях коморбидности. Одним из недооценённых факторов, ограничивающих эффективность когнитивной реабилитации, является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Когнитивно-моторные тренировки (КМТ) рассматриваются как перспективное немедикаментозное вмешательство, однако их результативность при сочетании СКР и СОАС изучена недостаточно.

Цель исследования. Сравнить динамику когнитивного функционирования у пациентов с умеренным СКР в зависимости от наличия средней/тяжелой степени СОАС после прохождения месячного курса тренировки письма недоминантной рукой.

Методы. Проведено проспективное, нерандомизированное сравнительное интервенционное исследование, продолжительность: май 2024 – февраль 2025 года. Включены 34 пациента с умеренным СКР (50–74 лет), разделённые на две группы по наличию средней/тяжелой степени СОАС (AHI \geq 15 соб./ч). Проведена интервенция: КМТ (письмо недоминантной рукой), продолжительностью 4 недели (14 дней в условиях стационара, 14 дней — амбулаторно). Производилась оценка когнитивного статуса до и после КМТ между группами по шкалам MoCA, FAB, FCSRT-IR, TMT, Stroop и SDMT.

Результаты. Основная группа – 16 человек с умеренным СКР и AHI \geq 15 соб./ч, контрольная – 18 пациентов с умеренным СКР и AHI $<$ 15 соб./ч. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям ($p > 0,05$). В обеих группах после КМТ отмечено улучшение когнитивных показателей, однако в контрольной группе изменения были более выраженными. При межгрупповом сравнении дельта-показателей выявлены различия по шкалам Stroop 3 ($p < 0,001$; $d = -1,18$), TMT-B ($p = 0,004$; $d = 1,08$), SDMT ($p = 0,160$; $d = -0,50$) и FCSRT-IR, FR ($p < 0,001$; $d = -1,54$). Нежелательных явлений не зафиксировано.

Выводы. Наличие СОАС средней/тяжелой степени снижает эффективность КМТ (письма недоминантной рукой) у пациентов с умеренным СКР. Полученные данные подчёркивают необходимость учёта ночных дыхательных нарушений при осуществлении когнитивной реабилитации.

Ключевые слова: когнитивно-моторная тренировка; письмо недоминантной рукой; синдром обструктивного апноэ сна; сосудистые когнитивные расстройства; умеренные когнитивные нарушения

Статья поступила: 13.05.2025
Статья принята: 29.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Пунина А.А., Грибова Н.П. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на эффективность когнитивно-моторной тренировки у пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством: проспективное сравнительное исследование. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 48-59. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.5

EFFECT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA ON THE EFFECTIVENESS OF COGNITIVE-MOTOR TRAINING IN PATIENTS WITH MILD VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT: A PROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY

**Punina A.A.,
Gribova N.P.**

Smolensk State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian
Federation (Krupskaya Str., 28, Smolensk
214019, Russian Federation)

Corresponding author:
Anna A. Punina,
e-mail: apunina@mail.ru

RESUME

Background. Cognitive rehabilitation in patients with vascular cognitive impairment (VCI) remains challenging, particularly in the presence of comorbid conditions. obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is one of underestimated factor potentially limiting the effectiveness of cognitive interventions. Cognitive-motor training (CMT), including nondominant hand writing, is considered a promising non-pharmacological intervention; however, its efficacy in patients with combined VCI and OSAS has not been adequately studied.

The aim. To compare cognitive performance dynamics in patients with moderate VCI depending on the presence of moderate to severe OSAS after a one-month course of nondominant hand writing training.

Methods. A prospective non-randomized comparative interventional study was conducted from May 2024 to February 2025. The study included 34 patients aged 50–74 years with moderate VCI, divided into two groups based on the presence of moderate/severe OSAS (AHI ≥ 15 events/hour). The intervention consisted of a 4-week CMT course (14 days inpatient, 14 days home-based). Cognitive performance was assessed before and after the intervention using the MoCA, FAB, FCSRT-IR, TMT, Stroop, and SDMT scales.

Results. The study group included 16 patients with AHI ≥ 15 events/hour; the control group consisted of 18 patients with AHI < 15 . The groups were comparable in age, sex, and comorbidities ($p > 0,05$). Both groups showed cognitive improvement post-intervention, but changes were more pronounced in the control group. Between-group comparisons of change scores revealed significant differences in Stroop 3 ($p < 0,001$; $d = -1,18$), TMT-B ($p = 0,004$; $d = 1,08$), SDMT ($p = 0,160$; $d = -0,50$), and FCSRT-IR FR ($p < 0,001$; $d = -1,54$). No adverse events were observed.

Conclusion. The presence of moderate to severe OSAS reduces the effectiveness of nondominant hand writing training in patients with moderate VCI. These findings highlight the importance of accounting for sleep-disordered breathing when planning cognitive rehabilitation strategies.

Keywords: cognitive-motor training; handwriting with nondominant hand; obstructive sleep apnea; vascular cognitive impairment; mild cognitive impairment

Received: 13.05.2025
Accepted: 29.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Punina A.A., Gribova N.P. Effect of obstructive sleep apnea on the effectiveness of cognitive-motor training in patients with mild vascular cognitive impairment: a prospective comparative study. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 48-59. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.5

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) являются второй по частоте встречаемости причиной деменции после болезни Альцгеймера. Согласно статистическим данным, доля людей с деменцией в мире достигла 57 миллионов в 2021 году [1]. В структуре общей когнитивной патологии доля СКР составляет до 20–30 % случаев деменции и более 50 % случаев умеренных когнитивных нарушений (УКН), ассоциированных с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) [2]. СКР приводят к снижению повседневной активности, инвалидизации и ухудшению качества жизни пациентов и их семей [1]. В долгосрочной перспективе СКР ассоциировано с утратой самообслуживания и значительными социально-экономическими расходами. Так, согласно данным ВОЗ, общемировые расходы на помощь пациентам с деменцией в 2019 году оценивались в \$1,3 трлн., отражая высокую нагрузку на систему здравоохранения и семьи этих пациентов.

Частота умеренных когнитивных расстройств (УКР) сосудистой этиологии у лиц старше 65 лет колеблется от 16 % до 25 %, а у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) достигает 40 % и более [3]. Влияние ССЗ на когнитивные функции при СКР является хорошо изученным аспектом, подтвержденным рядом исследований [4, 5]. Однако в последние годы внимание исследователей все больше привлекает синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) как модифицируемый фактор риска СКР. Современные научные работы показывают, что СОАС может оказывать значительное влияние на когнитивные функции, включая внимание, память и исполнительные функции [6, 7].

Согласно эпидемиологическим данным, распространенность СОАС среди взрослого населения может достигать 9–38 %, а среди лиц старше 65 лет она приближается к 35 % [8]. Приблизительно у 25–30 % пациентов с умеренным СКР выявляется сопутствующий СОАС [9]. Более чем у половины пациентов со среднетяжелым СОАС, в свою очередь, отмечаются объективные КН [10]. Таким образом, СКР и СОАС нередко наблюдаются одновременно, взаимно отягощая течение друг друга: сосудистое поражение ГМ снижает когнитивный резерв [7], а интермиттирующая ночная гипоксия и фрагментация сна затрудняет реализацию компенсаторных механизмов со стороны интактных нейронных сетей [11]. Это делает поиск эффективных методов реабилитации когнитивных функций у таких пациентов особенно актуальным.

Несмотря на достижения в фармакотерапии ССЗ, возможности восстановления КН при СКР остаются ограниченными. Это связано как с необратимым характером сосудистого повреждения ГМ, так и с отсутствием доказанной эффективности у большинства нейрометаболических и ноотропных препаратов [12]. В связи с этим растёт интерес к методам немедикаментозной когнитивной реабилитации, основанным на нейропластичности — способности ГМ компенсировать

утраченные функции путем формирования новых нейронных связей [13].

Одним из относительно новых направлений немедикаментозной реабилитации является использование когнитивно-моторных тренировок (КМТ), активирующих межполушарные взаимодействия. Как метод стимуляции когнитивных функций может быть использован метод письма недоминантной рукой, эффективность которого подтверждена в исследовании Zhou Z. и соавт. [14]. Предполагается, что выполнение привычных действий «непривычной» рукой способствует формированию новых связей между сенсомоторными, исполнительными и ассоциативными зонами ГМ [15]. Результаты нейровизуализационных исследований подтверждают, что при тренировке точных движений недоминантной рукой усиливается функциональная связь между моторной корой, зонами праксиса и префронтальными отделами, что сопровождается улучшением когнитивных функций [16].

Одной из ключевых проблем, ограничивающих эффективность реабилитационных подходов при СКР, является наличие сопутствующих соматических заболеваний, оказывающих негативное влияние на процессы нейропластичности. В этом контексте всё большее значение приобретает СОАС, представляющий собой частую коморбидную патологию у пациентов с ЦВЗ. Кроме того, сонливость, утомляемость и снижение эмоциональной вовлеченности у пациентов с СОАС могут снижать мотивацию к участию в реабилитационных программах, включая КМТ [17]. Это делает крайне актуальным исследование влияния СОАС на эффективность реабилитационных вмешательств при СКР, а также поиск подходов, сохраняющих эффективность даже в условиях неблагоприятного соматического фона.

ЦЕЛЬ

Сравнить динамику когнитивного функционирования у пациентов с умеренным СКР в зависимости от наличия средней и тяжелой степени СОАС после прохождения месячного курса тренировки письма недоминантной рукой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное, нерандомизированное интервенционное исследование с участием двух групп пациентов с умеренным СКР, различающихся по наличию среднего и тяжелого СОАС. В качестве вмешательства применялась КМТ, основанная на письме недоминантной рукой. Основная гипотеза заключалась в том, что наличие СОАС может модифицировать эффект от КМТ за счёт нарушений, связанных с плохим ночным сном вследствие непрерывных пробуждений и ночной гипоксией. Исследование проводилось на базе отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной

и периферической нервной системы ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» (г. Смоленск) в период с мая 2024 года по февраль 2025 года. Продолжительность наблюдения за каждым участником составила 1 месяц. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 09.09.2023) и соответствовал принципам Хельсинкской декларации.

Умеренное СКР диагностировалось на основании рекомендаций международной группы экспертов VASCOG (Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards) [18] при обязательном исключении других причин КН. Выраженность когнитивного дефицита определялась в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для УКР. Всем пациентам проводилась нейровизуализация (МРТ, МСКТ ГМ) для подтверждения сосудистого поражения вещества ГМ и исключения иных структурных поражений ГМ.

Диагноз СОАС устанавливался на основании результатов ночного кардиореспираторного мониторинга (КРМ), проведённого с использованием прибора SOMNOcheck micro CARDIO (Löwenstein Medical Technology, Германия). Запись данных осуществляли в ночной период с 23:00 до 07:00, продолжительность мониторинга составляла 8 часов для всех пациентов. Анализ данных КРМ осуществлялся с использованием специализированного программного обеспечения (ПО) SOMNOlab v2.19 (Löwenstein Medical Technology GmbH and Co. KG, Германия). Степень тяжести СОАС определялась по значениям индекса апноэ-гипопноэ (АНИ, Apnea-Hypopnea Index) – показателю, отражающему число респираторных событий за час ночного сна (соб./час). Согласно критериям Американской академии медицины сна (AASM, 2014) лёгкая степень СОАС соответствовала значению АНИ от 5 до < 15 соб./ч, средняя — от 15 до < 30 соб./ч, тяжёлая — ≥ 30 соб./ч [19].

Критерии включения: подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании, установленный диагноз умеренного СКР, наличие хронических ишемических изменений вещества головного мозга по данным нейровизуализации, наличие более одного фактора риска ССЗ.

Критерии не включения: деменция; КН не сосудистой этиологии; ЧМТ, острые нарушения мозгового кровообращения, нейрохирургические вмешательства в анамнезе; приём лекарственных средств, угнетающих дыхательный центр, а также препаратов с антихолинэргической активностью при общем индексе ACB ≥ 3 баллов (Anticholinergic Cognitive Burden scale); обострение соматических заболеваний; тяжёлые психические расстройства; патология верхних конечностей, затрудняющая выполнение графомоторных упражнений.

Из исследования исключались пациенты, у которых: были выявлены нарушения режима проведения интервенции или отсутствие предъявления выполненных заданий на домашнем этапе; имелись значимые отклонения от временных рамок прохождения тестирования (интервал между оценками до и после > 35 дней); были выявлены дополнительные факторы, способные

повлиять на когнитивный статус в ходе наблюдения (обострение соматических заболеваний, начало приёма психотропных препаратов); был зафиксирован отказ от продолжения участия на любом этапе исследования.

На предварительном этапе были обследованы 94 пациента с установленным диагнозом умеренного СКР, находящиеся на плановой госпитализации в соматических отделениях ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Клиническая больница № 1». Для участия в программе КМТ были отобраны пациенты, которым было выдано направление на госпитализацию в отделение медицинской реабилитации ОГБУЗ СОКБ. После первичного отбора и подтверждения согласия на участие в исследовании были включены 46 пациентов, соответствующих критериям включения. В ходе наблюдения часть участников была исключена, преимущественно в связи с несоблюдением режима домашнего этапа КМТ, а также в результате выявления оснований для исключения по другим причинам. В итоговую выборку были включены 34 пациента с умеренным СКР в возрасте от 50 до 74 лет, которые завершили оба этапа вмешательства и прошли полный цикл оценочных процедур. Медиана возраста составила 56 [52–63] лет. Женщины преобладали в выборке, составив 58,8 % ($n = 20$). Все участники были распределены на две группы в зависимости от индекса АНИ, соб./ч.

Первую (основную) группу составили 16 пациентов с умеренным СКР и сопутствующим СОАС средней или тяжёлой степени (АНИ ≥ 15 соб./ч). У 62,5 % ($n = 10$) обследованных АНИ превышал 30 соб./ч, что свидетельствует о тяжёлой степени СОАС. Средняя степень тяжести ($30 \geq$ АНИ ≥ 15 соб./ч) наблюдалась у 37,5 % ($n = 6$). Возраст пациентов в данной группе составил 55 [53–62] лет, женщин было 7 (43,8 %). Сахарный диабет 2 типа (СД) диагностирован у 6 (37,5 %) человек, ишемическую болезнь сердца (ИБС) – у 7 (43,8 %). Контрольную группу составили 18 пациентов с умеренным СКР и АНИ ≤ 15 соб./ч. При этом у 8 из них (44,4 %) выявлена лёгкая степень СОАС ($5 <$ АНИ < 15 соб./ч), а у 10 (55,6 %) – нормальные показатели дыхания во сне (АНИ < 5 соб./ч). Возраст исследуемых в контрольной группе составил 57 [52–64] лет, женщин было 13 (72,2 %). СД встречался у 4 (22,2 %) обследованных, ИБС – у 7 (38,9 %). Артериальной гипертензией страдали все 34 участника (100 % в обеих группах). Всем пациентам проводился курс КМТ. Доминирующая рука определялась с использованием Эдинбургского опросника ведущей руки (Edinburgh Handedness Inventory). По результатам опросника ведущей рукой была установлена правая у 94 % участников ($n = 32$). В исследование были включены два левши — по одному в каждой группе. Амбидекстрии зафиксировано не было.

Описание медицинского вмешательства

Курс КМТ (письмо недоминантной рукой) составлял 1 месяц. Продолжительность вмешательства в 4 недели выбрана с целью достижения оптимального баланса между эффективностью тренировки и приверженностью участников к выполнению программы. Первая половина курса (14 дней) реализовывалась в условиях

отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной и периферической нервной системы на базе ОГБУЗ СОКБ, вторая – амбулаторно, в формате самостоятельных занятий на дому.

Стационарный этап включал 30-минутные занятия 5 раз в неделю. Каждое занятие включало:

Блок 1. Разминка (5 минут).

Упражнения: круговые движения кистью и пальцами, пальчиковая гимнастика.

Блок 2. Основное упражнение – письмо недоминантной рукой (25 минут).

Упражнения: копирование текста, самостоятельное письмо (например, описание событий дня, ответ на заданные вопросы), письмо под диктовку, обводка геометрических фигур.

Домашний этап:

Пациентам были даны письменные инструкции по продолжению занятий в домашних условиях. В течение следующих двух недель они ежедневно выполняли упражнения по прописным тетрадам, адаптированным под письмо недоминантной рукой: правши — по тетрадам для левшей, левши — для правшей, а также писали короткие тексты на тему повседневной активности.

По завершении курса пациенты предъявляли заполненные прописи и тексты для оценки вовлечённости и соблюдения режима тренировки.

Методика, применённая в данном исследовании, ориентирована на развитие компенсаторных стратегий когнитивной реабилитации, что регламентировано клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» (2024 г). Таким образом, её использование является обоснованным в рамках настоящего протокола.

Нейропсихологическое тестирование пациентов проводилось дважды (до начала интервенции, после месячного курса КМТ). Использовались следующие шкалы:

- Montreal Cognitive Assessment (MoCA) — скрининговая шкала для оценки общего когнитивного статуса (Nasreddine Z.S, et al., 2005) [20];
- Frontal Assessment Battery (FAB) — оценка дисфункции лобной доли (Dubois V, et al., 2000) [21];
- Free and Cued Selective Reminding Test – Immediate Recall (FCSRT-IR) — тест на вербальную память, позволяющий оценить способность к спонтанному воспроизведению и воспроизведению (Ivnik R.J., et al., 1997) [22]; анализировались показатели total score, free recall (FR) и cued recall (CR);
- Trail Making Test (TMT-A, TMT-B, TMT-B-A) — методика оценки зрительно-моторной координации, внимания, скорости выполнения заданий и когнитивной гибкости (Tombaugh T.N., 2004) [23];
- Stroop Color – Word Test, модификация по Golden — оценка уровня избирательного внимания, интерференционного контроля и способности к подавлению автоматизированных реакций: Stroop 1 (W), Stroop 2 (C), Stroop 3 (CW); интерференционный индекс (IG) рассчитывался по формуле: $IG = CW - (W \times C) / (W + C)$ (Scarpina F, Tagini S 1978) [24];

- Symbol Digit Modalities Test (SDMT) — тест на скорость обработки информации, способность к поддержанию устойчивого внимания и зрительно-моторную координацию (Kiely K.M., et al., 2014) [25];

Все обследования и вмешательства проводились в условиях рутинной клинической практики. Социальные, экономические и культурные особенности, способные повлиять на обобщаемость результатов, отсутствовали.

Следует отметить, что у всех пациентов основной группы СОАС был диагностирован впервые на этапе КРМ, проведённого в рамках скрининга при формировании выборки. Участники были проинформированы о клиническом значении выявленных нарушений, рисках сердечно-сосудистых и нейрокогнитивных осложнений, а также о необходимости начала СИПАП-терапии. По завершении участия в исследовании всем пациентам были выданы рекомендации по обращению в Центр респираторной медицины ОГБУЗ «Городская клиническая больница № 1» для индивидуального подбора СИПАП.

Статистический анализ. Предварительный расчёт размера выборки не проводился. Статистическая обработка осуществлялась с использованием ПО Statistica v.10.0 (StatSoft Inc., США). Ввиду малого объёма выборок ($n < 20$ в каждой группе), для анализа количественных переменных использовались только непараметрические методы: U-критерий Манна – Уитни — для межгруппового сравнения, критерий Вилкоксона — для анализа изменений внутри групп. Для анализа категориальных данных использовался χ^2 -критерий Пирсона. Эффективность вмешательства оценивалась с помощью коэффициента d Коуэна. Количественные переменные представлены в виде Me [Q1–Q3]. Уровень значимости принят за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Межгрупповой анализ исходных характеристик не выявил статистически значимых различий по возрасту ($U = 132$; $p = 0,678$), полу ($\chi^2 = 1,78$, $p = 0,182$), представленности СД ($\chi^2 = 0,36$; $p = 0,549$) и ИБС ($\chi^2 = 0$; $p = 1,000$), что свидетельствует о сопоставимости групп на этапе включения в исследование.

Уровень выраженности респираторных нарушений оценивался по значениям АН1 и средней сатурации кислорода (SpO_2 mean) во время сна. В основной группе значение АН1 составило 40 [23–51] соб./ч, что соответствует тяжёлой степени СОАС у большинства исследуемых. В контрольной группе АН1 был значимо ниже – 8 [4–10] соб./ч ($U = 0$; $p < 0,001$). SpO_2 mean в основной группе составила 90 [88–93] %, в то время как у участников контрольной группы данный показатель был достоверно выше – 94 [93–95] % ($U = 52$, $p = 0,001$).

Межгрупповой сравнительный анализ когнитивного функционирования до начала интервенции представлен в таблице 1. В основной группе наблюдался более низкий уровень глобальных когнитивных функций,

о чём свидетельствовали показатели по шкале MoCA, а также более выраженная лобная дисфункция по шкале FAB. Были также выявлены различия в тестах на когнитивную гибкость (TMT-B, TMT-B-A) и скорость обработки информации (SDMT). Различия по шкалам вербальной памяти (FCSRT-IR) между группами на исходном этапе не достигли статистической значимости.

Согласно результатам Stroop-теста, у пациентов основной группы наблюдался более выраженный интерференционный эффект, что отражает снижение способности к подавлению автоматизированных реакций и поддержанию избирательного внимания. Это отражалось в меньшем количестве правильных ответов в задании с конфликтом стимулов (Stroop 3) и значимом снижении значения индекса интерференции (IG).

После курса КМТ в обеих группах наблюдались улучшения когнитивных показателей по ряду шкал, однако выраженность и направленность этих изменений различались. Внутригрупповое сравнение когнитивного функционирования после интервенции приведено в таблицах 2, 3. У пациентов основной группы улучшения носили избирательный характер, в то время как в контрольной группе положительная динамика охватывала большее число когнитивных показателей.

Межгрупповой сравнительный анализ когнитивного статуса после завершения интервенции представлен в таблице 4. Несмотря на наличие достоверного улучшения когнитивных функций у пациентов обеих групп

по итогам вмешательства сохранялись статистически значимые межгрупповые различия, преимущественно в пользу контрольной группы. Пациенты контрольной группы демонстрировали более высокие значения по шкале SDMT, что отражает большую устойчивость внимания, лучшее выполнение заданий на обработку информации в ограниченное время и более высокий уровень психической работоспособности. По временным характеристикам выполнения TMT-B и производного показателя TMT B-A в контрольной группе также отмечались более высокие значения, указывающие на лучшую способность к переключению и сохранению целенаправленной деятельности при увеличении когнитивной нагрузки. По данным шкалы FAB, в контрольной группе были зафиксированы более высокие значения после интервенции, что свидетельствует об улучшении исполнительных функций. В Stroop-тесте контрольная группа показала лучшее выполнение условий с интерференцией (Stroop 3), что сопровождалось более высоким значением IG, указывающим на эффективное подавление конкурентных стимулов и устойчивость произвольного внимания. Кроме того, различия в показателях FCSRT-IR, в частности, по компоненту воспроизведения с подсказкой (FCSRTIR, CR), также были в пользу контрольной группы, что может свидетельствовать о более сохранной способности к извлечению информации из долговременной памяти при внешней стимуляции.

ТАБЛИЦА 1
МЕЖГРУППОВОЕ СРАВНЕНИЕ ИСХОДНЫХ
КОГНИТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДО НАЧАЛА
ВМЕШАТЕЛЬСТВА

TABLE 1
BETWEEN-GROUP COMPARISON
OF BASELINE COGNITIVE PERFORMANCE PRIOR
TO THE INTERVENTION

Тест/шкала	Основная группа	Контрольная группа	Статистика (U)	p-значение
MoCA	22 [21-24]	24 [24-25]	65	0,005
FAB	13 [12-15]	16 [14-16]	80	0,027
FCSRT-IR, общий балл	46 [45-47]	47 [46-47]	91	0,063
FCSRT-IR, FR	31 [28-33]	31 [29-32]	140	0,904
FCSRT-IR, CR	16 [13-17]	16 [14-17]	118	0,379
TMT-A	66 [58-78]	60 [54-65]	207	0,030
TMT-B	160 [137-176]	133 [122-147]	60	0,004
TMT-B-A	87 [80-95]	77 [69-81]	70	0,011
Stroop 1	62 [59-64]	65 [61-68]	92	0,072
Stroop 2	49 [46-51]	49 [47-52]	137	0,822
Stroop 3	21 [19-23]	26 [22-27]	61	0,004
IG, индекс интерференции	-6 [-10-(-4)]	-4 [-5-(-1)]	81	0,031
SDMT	31 [27-34]	42 [29-48]	78	0,023

Примечание: результаты когнитивного тестирования представлены в баллах для шкал MoCA, FAB, FCSRT-IR, Stroop 1-3 и SDMT; в секундах для TMT-A, TMT-B и TMT-B-A; в условных единицах для индекса интерференции (IG). Данные представлены как медиана [Q1-Q3]. Для межгруппового сравнения использовался U-критерий Манна – Уитни.

ТАБЛИЦА 2

ВНУТРИГРУППОВОЕ СРАВНЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДО И ПОСЛЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ

TABLE 2

WITHIN-GROUP COMPARISON OF COGNITIVE PERFORMANCE BEFORE AND AFTER THE INTERVENTION IN THE STUDY GROUP

Тест/шкала	До интервенции	После интервенции	Статистика (W)	p-значение
MoCA	22 [21-24]	23 [22-24]	3	0,020
FAB	13 [12-15]	14 [13-14]	9	0,398
FCSRT-IR, общий балл	46 [45-47]	46 [46-47]	19	0,197
FCSRT-IR, FR	31 [28-33]	33 [31-34]	13	0,012
FCSRT-IR, CR	16 [13-17]	14 [10-17]	34	0,132
TMT-A	66 [58-78]	62 [50-70]	2	<0,001
TMT-B	160 [137-176]	152 [129-168]	0	<0,001
TMT-B-A	87 [80-95]	87 [81-93]	41	0,280
Stroop 1	62 [59-64]	65 [59-71]	33	0,070
Stroop 2	49 [46-51]	54 [50-56]	27	0,034
Stroop 3	21 [19-23]	21 [19-25]	37	0,182
IG, индекс интерференции	-6 [-10-(-4)]	-7 [-10-(-4)]	60	0,679
SDMT	31 [27-34]	33 [27-37]	28	0,069

ТАБЛИЦА 3

ВНУТРИГРУППОВОЕ СРАВНЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДО И ПОСЛЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

TABLE 3

WITHIN-GROUP COMPARISON OF COGNITIVE PERFORMANCE BEFORE AND AFTER THE INTERVENTION IN THE CONTROL GROUP

Тест/шкала	До интервенции	После интервенции	Статистика (W)	p-значение
MoCA	24 [24-25]	24 [24-26]	3,0	0,011
FAB	16 [14-16]	16 [15-16]	12	0,212
FCSRT-IR, общий балл	47 [46-47]	48 [47-49]	10	0,024
FCSRT-IR, FR	31 [29-32]	38 [36-38]	0	<0,001
FCSRT-IR, CR	16 [14-17]	11 [9-12]	0	<0,001
TMT-A	60 [54-65]	50 [47-55]	0	<0,001
TMT-B	133 [122-147]	123 [114-135]	0	<0,001
TMT B-A	77 [69-81]	73 [65-80]	34	0,024
Stroop 1	65 [61-68]	69 [66-76]	0	<0,001
Stroop 2	49 [47-52]	56 [52-60]	3	<0,001
Stroop 3	26 [22-27]	30 [26-34]	6	<0,001
IG, индекс интерференции	-4 [-5-(-1)]	-1 [-3-1]	18	0,003
SDMT	42 [29-48]	44 [37-55]	8	<0,001

Примечание (для таблиц 2, 3): Данные представлены как медиана [Q1-Q3]. Для внутригруппового сравнения использовался критерий Вилкоксона.

Сравнительный анализ величины изменений когнитивных показателей, рассчитанных как дельта (разность между значениями после и до КМТ), представлен в таблице 5. В большинстве шкал выраженность когнитивного прироста не различалась между группами, однако по нескольким параметрам были выявлены статистически значимые различия.

По шкале MoCA различия в величине изменений между основной и контрольной группами оказались минимальными: значение Cohen's d составило -0,03, что указывает на отсутствие различий по общему когнитивному статусу после вмешательства. Схожая картина наблюдалась и по шкале FAB: значение Cohen's d составило -0,10, что соответствует малому эффекту. Таким образом, КМТ не привел к различающейся по группам динамике в этих двух интегральных шкалах.

По шкале FCSRT-IR величина изменений после вмешательства различалась между группами в зависимости от компонента. По общему баллу FCSRT-IR, объединяющему FCSRT-IR, FR и FCSRTIR, CR, разность оказалась клинически незначимой (Cohen's d = -0,14). Однако между группами наблюдались разнонаправленные изменения: более выраженное улучшение показателя свободного воспроизведения зафиксировано в контрольной группе; Cohen's d составил -1,54, что соответствует высокой эффективности вмешательства у пациентов контрольной группы, напротив, в основной группе прирост был преимущественно обеспечен за счёт воспроизведения с подсказкой, где размер эффекта

составил $d = 1,32$. Такая закономерность объясняется особенностями структуры теста: при фиксированной верхней границе общего балла усиление доли свободного воспроизведения закономерно сопровождается относительным снижением доли подсказанного.

По заданиям TMT-A, TMT-B и TMT B-A улучшения были более выраженными в контрольной группе. Размер эффекта Cohen's составил $d = 0,92$, $d = 1,08$ и $d = 0,55$ соответственно, что соответствует большому и умеренному клиническому эффекту. Это указывает на преимущество основной группы в динамике показателей, отражающих когнитивную гибкость, устойчивость к нагрузке и способность к переключению. По результатам Stroop-теста более выраженное улучшение также наблюдалось в контрольной группе. По субтестам Stroop 1 и Stroop 2 размер эффекта по Коуэну составил -0,73 и -0,63 соответственно, что соответствует умеренно выраженному клиническому эффекту и отражает большую динамику по параметрам устойчивости внимания и скорости реагирования. В условии Stroop 3 зафиксировано наибольшее различие между группами ($d = -1,18$). Аналогичная тенденция отмечена по индексу интерференции (IG), где размер эффекта составил $d = -0,77$. Дополнительное подтверждение большей эффективности тренировки в сфере поддержания внимания и переработки информации у пациентов контрольной группы отражает значение Cohen's d по шкале SDMT ($d = -0,50$), что также интерпретируется как эффект умеренной выраженности.

ТАБЛИЦА 4

МЕЖГРУППОВОЕ СРАВНЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕЖДУ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАМИ

TABLE 4

BETWEEN-GROUP COMPARISON OF POST-INTERVENTION COGNITIVE PERFORMANCE BETWEEN THE STUDY AND CONTROL GROUP

Тест/шкала	Основная группа	Контрольная группа	Статистика (U)	p-значение
MoCA	23 [22-24]	24 [24-26]	73	0,013
FAB	14 [13-14]	16 [15-16]	71	0,011
FCSRT-IR, общий балл	46 [46-47]	48 [47-49]	91	0,065
FCSRT-IR, FR	33 [31-34]	38 [36-38]	55	0,002
FCSRT-IR, CR	14 [10-17]	11 [9-12]	87	0,049
TMT-A	62 [50-70]	50 [47-55]	65	0,006
TMT-B	152 [129-168]	123 [114-135]	45	<0,001
TMT-B-A	87 [81-93]	73 [65-80]	60	0,003
Stroop1	65 [59-71]	69 [66-76]	80	0,028
Stroop2	54 [50-56]	56 [52-60]	92	0,072
Stroop3	21 [19-25]	30 [26-34]	35	<0,001
IG, индекс интерференции	-7 [-10-(-4)]	-1 [-3-1]	45	<0,001
SDMT	33 [27-37]	44 [37-55]	56	0,002

Примечание: результаты по когнитивным шкалам представлены в баллах. Данные представлены как медиана [Q1-Q3]. Для межгруппового сравнения использовался U-критерий Манна – Уитни.

Совокупность этих данных указывает на то, что у пациентов с изолированным СКР КМТ оказалась более результативной в отношении произвольного внимания, скорости реакции и интерференционного контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования данные показали, что месячный курс КМТ письма недоминантной рукой приводит к положительным изменениям когнитивного функционирования у пациентов с умеренным СКР, как при наличии, так и при отсутствии сопутствующего СОАС. При этом степень выраженности улучшений была большей у пациентов с АНІ < 15 соб./ч, что особенно проявлялось в доменах внимания, скорости обработки информации и когнитивной гибкости.

Обнаруженные различия могут быть обусловлены влиянием сопутствующего СОАС на процессы нейропластичности. Хроническая интермиттирующая гипоксия, характерная для СОАС, приводит к развитию нейровоспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, способствуя повреждению нейрональных сетей, ответственных за когнитивную регуляцию [26]. Дополнительно, фрагментация сна может препятствовать не только процессам консолидации памяти, но и снижать эффективность глимфатической

системы мозга — механизма, обеспечивающего удаление метаболических продуктов и нейротоксических веществ в фазу медленного сна. Нарушение глимфатического клиренса приводит к накоплению таких соединений, как бета-амилоид, что способствует прогрессированию когнитивных нарушений [27]. Совокупное действие этих механизмов, вероятно, ограничивает потенциал нейропластических процессов у пациентов с СОАС и снижает эффективность немедикаментозных когнитивных вмешательств.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными ряда работ, демонстрирующих меньшую эффективность когнитивных вмешательств у пациентов с СОАС. В метаанализе Wallace A. et al. анализировались исследования, в которых применялись тренировки вербального запоминания и семантического обучения, включая упражнения на заучивание списков слов и осмысленное группирование информации. Авторы установили, что у пациентов с СОАС улучшение в тестах на заучивание слов было менее выраженным по сравнению с контрольной группой [28].

Похожие результаты были получены в исследовании Belleville S. et al, где применялась структурированная когнитивная программа, включавшая тренировки запоминания списков слов, освоение методов семантической организации материала и использование мнемонических стратегий. В результате

ТАБЛИЦА 5
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТА ВМЕШАТЕЛЬСТВА
МЕЖДУ ГРУППАМИ

TABLE 5
COMPARISON OF THE EFFECT OF THE INTERVENTION
BETWEEN GROUPS

Тест/шкала	Δ (после – до), основная группа	Δ (после – до), контрольная группа	Статистика (U)	p-значение	Размер эффекта (Cohen's d)
MoCa	0 [0–1]	1 [0–2]	142	0,956	-0,03
FAB	0 [0–0]	0 [0–1]	126	0,546	-0,10
FCSRT-IR, общий балл	0 [0–1]	1 [0–2]	116	0,334	-0,14
FCSRT-IR, FR	2 [1–4]	5 [5–8]	30	<0,001	-1,54
FCSRT-IR, CR	-2 [-3–1]	-5 [-6–(-3)]	43	<0,001	1,32
TMT-A	-5 [-6–(-5)]	-7 [-10–(-6)]	78	0,024	0,92
TMT-B	-6 [-8–(-5)]	-10 [-15–(-8)]	59	0,003	1,08
TMT-B-A	-1 [-3–1]	-4 [-8–2]	103	0,162	0,55
Stroop1	3 [-1–6]	5 [2–7]	94	0,088	-0,73
Stroop2	6 [3–7]	7 [5–11]	96	0,101	-0,63
Stroop3	1 [-1–4]	6 [3–8]	54	0,002	-1,18
IG, индекс интерференции	0 [-3–2]	3 [1–4]	67	0,008	-0,77
SDMT	3 [-1–5]	6 [3–8]	99	0,120	-0,50

Примечание: в таблице представлены дельты (изменения показателей), рассчитанные как разность между значениями после и до вмешательства (Δ = После – До). Данные представлены в виде медианы [Q1–Q3]. Для сравнения дельт между группами использовался U-критерий Манна – Уитни. Размер эффекта рассчитывался по Коэнну (Cohen's d): 0,2 – малый эффект, 0,5 – средний, 0,8 и более – большой.

вмешательства у пациентов с умеренным СКР отмечалось достоверное улучшение свободного и под- сказанного воспроизведения информации в тестах на эпизодическую память [29].

Сходные данные были получены в исследовании Jean L. et al, в котором анализировались программы когнитивной стимуляции, включающие тренировки рабочей памяти с использованием n-back задач, упражнения на ускорение скорости обработки информации, а также задания на планирование действий и когнитивную гибкость [30]. На фоне проводимых тренировок у пациентов с умеренным когнитивным расстройством наблюдалось улучшение скорости обработки информации и уменьшение времени выполнения тестов на переключение внимания.

Долгосрочная перспектива эффективности когнитивных вмешательств подтверждена в исследовании Belleville S, Cuesta M, et al, где в течение пяти лет отслеживались результаты когнитивных тренировок у пациентов с УКН; вмешательство включало задания на устойчивое внимание, многозадачность и последовательную обработку стимулов, что способствовало относительному сохранению когнитивного функционирования по истечению пяти лет [31].

Отдельного внимания заслуживают данные о влиянии соматической коморбидности на эффективность когнитивной реабилитации. В частности, в исследовании Almeida O.P. et al. было показано, что наличие артериальной гипертензии ассоциировано с меньшей эффективностью когнитивных тренировок, особенно в доменах скорости обработки информации и исполнительных функций [32]. У пациентов с ССЗ эффект когнитивной стимуляции был значительно менее выраженным по сравнению с пациентами без сопутствующих сосудистых расстройств.

В то же время в отношении СОАС на данный момент отсутствуют исследования, специально оценивающие его влияние на эффективность когнитивной реабилитации у пациентов с умеренным СКР. Это подчёркивает актуальность нашего исследования и необходимость дальнейшего изучения факторов, модифицирующих результаты когнитивных вмешательств в этой популяции.

При интерпретации результатов необходимо учитывать ряд ограничений. Прежде всего, относительно небольшой размер выборки ограничивает возможность деления пациентов с СОАС на группы по прочим индикаторам апноэ для более глубокой оценки влияния ночной обструкции дыхательных путей на эффективность реабилитационных вмешательств при СКР. Кроме того, длительность наблюдения составляла только один месяц, что не позволяет оценить устойчивость когнитивных улучшений в долгосрочной перспективе. Также следует отметить отсутствие использования функциональных нейровизуализационных методов для подтверждения структурных изменений, связанных с нейропластичностью.

Важным аспектом, подтверждающим безопасность применённого вмешательства, является отсутствие

зарегистрированных нежелательных явлений на протяжении всего периода наблюдения. Ни в одной из исследуемых групп не было отмечено ухудшения когнитивного статуса, появления новых неврологических симптомов или ухудшения соматического состояния, требующего изменения схемы лечения. Эти данные согласуются с ранее опубликованными результатами применения КМТ у пациентов с КН, в которых также не было выявлено неблагоприятных эффектов [13].

Несмотря на полученные положительные результаты, дальнейшие исследования необходимы для расширения понимания возможностей когнитивной реабилитации у пациентов с сочетанным СКР и СОАС. Прежде всего, требуется проведение крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований с увеличенным сроком наблюдения для оценки устойчивости достигнутого когнитивного эффекта. Перспективным направлением является также использование методов функциональной нейровизуализации для объективной верификации изменений нейрональной сети в ответ на КМТ [33]. Дополнительный интерес представляет оценка эффективности комбинированных реабилитационных программ, включающих лечение СОАС (например, СИПАП-терапию) наряду с КМТ, что, по данным ряда исследований, может значительно усилить положительный эффект на когнитивные функции [34].

ВЫВОД

У пациентов с умеренным СКР после тренировки письма недоминантной рукой отмечено достоверное улучшение когнитивных функций по шкалам MoCa, FCSRT-IR, TMT, Stroop 1-3 и SDMT. Применение метода КМТ в виде письма недоминантной рукой у пациентов с умеренным СКР сопровождается хорошей переносимостью, отсутствием побочных эффектов или случаев ухудшения когнитивного статуса. Наличие сопутствующего СОАС с АН1 ≥ 15 соб./ч снижало положительный эффект КМТ, особенно в доменах внимания и скорости обработки информации по шкалам FCSRT-IR (FR, CR), TMT-A, TMT-B, Stroop 1, Stroop 3 и индексу интерференции.

Полученные данные указывают на негативное влияние СОАС на эффективность когнитивной реабилитации. Результаты подчеркивают необходимость учёта соматических заболеваний при планировании программ восстановления когнитивных функций. Внедрение персонализированных реабилитационных стратегий может повысить эффективность вмешательств у пациентов с СКР и сопутствующими нарушениями сна. Дальнейшие исследования необходимы для стратификации факторов, модифицирующих исходы когнитивных тренировок у данной когорты пациентов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jiménez-Ruiz A, Aguilar-Fuentes V, Becerra-Aguilar NN, Roque-Sanchez I, Ruiz-Sandoval JL. Vascular cognitive impairment and dementia: a narrative review. *Dement Neuropsychol.* 2024; 18: e20230116. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2023-0116
2. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42(9): 2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
3. Kalaria RN. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology.* 2018; 134(Pt B): 226–239. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.030
4. Wang Y, Zhang H, Liu L, Li Z, Zhou Y, Wei J, et al. Cognitive function and cardiovascular health in the elderly: network analysis based on hypertension, diabetes, cerebrovascular disease, and coronary heart disease. *Front Aging Neurosci.* 2023; 15: 1229559. doi: 10.3389/fnagi.2023.1229559
5. Jia R, Wang Q, Huang H, Yang Y, Chung YF, Liang T. Cardiovascular disease risk models and dementia or cognitive decline: a systematic review. *Front Aging Neurosci.* 2023; 15: 1257367. doi: 10.3389/fnagi.2023.1257367
6. Legault J, Thompson C, Martineau-Dussault MÈ, André C, Baril AA, Martinez Villar G, et al. Obstructive sleep apnea and cognitive decline: a review of potential vulnerability and protective factors. *Brain Sci.* 2021; 11(6): 706. doi: 10.3390/brainsci11060706
7. Gosselin N, Baril AA, Osorio RS, Kaminska M, Carrier J. Obstructive sleep apnea and the risk of cognitive decline in older adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199(2): 142–148. doi: 10.1164/rccm.201801-0204PP
8. Ghavami T, Kazemian M, Ahmadi N, Rajati F. Global prevalence of obstructive sleep apnea in the elderly and related factors: a systematic review and meta-analysis study. *J Perianesth Nurs.* 2023; 38(6): 865–875. doi: 10.1016/j.jopan.2023.01.018
9. Mubashir T, Abrahamyan L, Niazi A, Piyasena D, Arif AA, Wong J, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in mild cognitive impairment: a systematic review. *BMC Neurol.* 2019; 19(1): 195. doi: 10.1186/s12883-019-1422-3
10. Schwerthöffer D, Haselwarter T, Grimmer T. Obstructive sleep apnea among patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2024; 100(3): 809–823. doi: 10.3233/JAD-240251
11. Yang Q, Wang Y, Feng J, Cao J, Chen B. Intermittent hypoxia from obstructive sleep apnea may cause neuronal impairment and dysfunction in central nervous system: the potential roles played by microglia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013; 9: 1077–1086. doi: 10.2147/NDT.S49868
12. Федин А.И., Бадалян К.Р. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019; 119(8-2): 95–100. [Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Special Issue.* 2019; 119(8-2): 95–100. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro201911908295
13. Johnson BP, Cohen LG. Applied strategies of neuroplasticity. *Handb Clin Neurol.* 2023; 196: 599–609. doi: 10.1016/B978-0-323-98817-9.00011-9
14. Philip BA, Frey SH. Compensatory changes accompanying chronic forced use of the nondominant hand by unilateral amputees. *J Neurosci.* 2014; 34(10): 3622–3631. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3770-13.2014
15. Tsurugizawa T, Taki A, Zalesky A, Kasahara K. Increased interhemispheric functional connectivity during non-dominant hand movement in right-handed subjects. *iScience.* 2023; 26(9): 107592. doi: 10.1016/j.isci.2023.107592
16. Philip BA, Frey SH. Increased functional connectivity between cortical hand areas and praxis network associated with training-related improvements in non-dominant hand precision drawing. *Neuropsychologia.* 2016; 87: 157–168. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.016
17. Çalışkan H, Ertürk N, Kütükçü EÇ, Arkan H, Yağlı NV, Sağlam M, et al. The relationship between the physical activity level and fatigue perception, quality of life and psychological status in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Turkish Sleep Medicine.* 2019; 6(1): 1–6. doi: 10.4274/jtsm.galenos.2019.28247
18. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Al-ladi S, Black SE, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014; 28(3): 206–218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034
19. American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Version 2.0. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2014. URL: <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/> [date of access: May 10, 2025].
20. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(4): 695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
21. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 2000; 55(11): 1621–1626. doi: 10.1212/wnl.55.11.1621
22. Ivnik RJ, Smith GE, Lucas JA, Tangalos EG, Kokmen E, Petersen RC. Free and cued selective reminding test: MOANS norms. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1997; 19(5): 676–691. doi: 10.1080/01688639708403753
23. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004; 19(2): 203–214. doi: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8
24. Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol.* 2017; 8: 557. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00557
25. Kiely KM, Butterworth P, Watson N, Woodman M. The Symbol Digit Modalities Test: normative data from a large nationally representative sample of Australia

- lians. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014; 29(8): 767–775. doi: 10.1093/arclin/acu055
26. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive sleep apnea and inflammation: proof of concept based on two illustrative cytokines. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3): 459. doi: 10.3390/ijms20030459
27. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology — a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10(2): 115–119. doi: 10.1038/nrneurol.2013.269
28. Wallace A, Bucks RS. Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep*. 2013; 36(2): 203–220. doi: 10.5665/sleep.2374
29. Belleville S, Gilbert B, Fontaine F, Gagnon L, Ménard E, Gauthier S. Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 22(5–6): 486–499. doi: 10.1159/000096316
30. Jean L, Bergeron ME, Thivierge S, Simard M. Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010; 18(4): 281–296. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181c37ce9
31. Belleville S, Cuesta M, Bier N, Bherer L, Gilbert B, Hudon C, et al. Five-year effects of cognitive training in individuals with mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2024; 16(3): e12626. doi: 10.1002/dad2.12626
32. Hudak E, Edwards J, Athilingam P, McEvoy C. A comparison of cognitive and everyday functional performance among older adults with and without hypertension. *Clin Gerontol*. 2013; 36(2): 113–131. doi: 10.1080/07317115.2012.749322
33. Lei H, Hu R, Luo G, Yang T, Shen H, Deng H, et al. Altered structural and functional MRI connectivity in type 2 diabetes mellitus related cognitive impairment: a review. *Front Hum Neurosci*. 2022; 15: 755017. doi: 10.3389/fnhum.2021.755017
34. Ren L, Wang K, Shen H, Xu Y, Wang J, Chen R. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy on neurological and functional rehabilitation in basal ganglia stroke patients with obstructive sleep apnea: a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(28): e16344. doi: 10.1097/MD.00000000000016344

Сведения об авторах

Пунина Анна Александровна – аспирант кафедры неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: apunina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-5233-2190>

Грибова Наталья Павловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: nevropk@smolgm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2853-4501>

Information about the authors

Anna A. Punina – Postgraduate Student at the Department of Neurology, Physiotherapy and Reflexology, Faculty of Continuing Medical Education, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: apunina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-5233-2190>

Natalya P. Gribova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Physiotherapy and Reflexology, Faculty of Continuing Medical Education, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: nevropk@smolgm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2853-4501>

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ НА УРОВЕНЬ КОДИРУЕМЫХ БЕЛКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

**Мироманов А.М.,
Гусев К.А.,
Старосельников А.Н.,
Миринова О.Б.,
Мироманова Н.А.**

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Читинская государственная
медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации (672000, г. Чита,
ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Мироманов
Александр Михайлович,**
e-mail: miromanov_a@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Полиморфизм генов метаболизма костной ткани вносит важный вклад в течение репаративных процессов при переломах и может способствовать нарушению консолидации.

Цель исследования. Выявить уровень кодируемых белков OPG, IL6, TGFβ1, EGF у пациентов с переломами костей конечностей в зависимости от носительства полиморфизма генов метаболизма костной ткани (TNFRSF11B-1181G>C, IL6-174C>G, TGFβ1-25Arg>Pro, EGFR-2073A>T).

Материалы и методы. Исследование «случай-контроль» выполнено у 108 пациентов: 1 группа (n = 62) с неосложнённым течением; 2 группа (n = 46) – замедленная консолидация. Анализируемые группы больных сопоставимы по клинико-эпидемиологическим параметрам и лечению. Контрольная группа представлена 92 практически здоровыми лицами аналогичного пола и возраста. Через 2 месяца после травмы определяли уровень OPG, IL-6, TGFβ1, EGF методом ИФА, и полиморфизм генов (TNFRSF11B-1181G>C, IL6-174C>G, TGFβ1-25Arg>Pro, EGFR-2073A>T) с помощью стандартных наборов праймеров «Литех» (Москва). Статистическая обработка проводилась программой IBM SPSS Statistics Version 25.0.

Результаты. Высокий уровень OPG был зафиксирован у носителей альтернативного генотипа CC гена TNFRSF11BG1181C во всех исследуемых группах, включая контрольную. В группе пациентов с нарушениями репаративных процессов костной ткани у носителей генотипа CC содержание OPG возросло в 1,1 раза относительно носителей генотипа GC и в 1,7 раза по сравнению с носителями генотипа GG. Анализ воздействия SNP гена IL6C174G, гена TGFβ1Arg25Pro и гена EGFR2073T показал противоположные результаты: у носителей генотипов GG, ProPro и TT, соответственно, наблюдалась значительно более низкая концентрация кодируемых белков (IL-6, TGFβ1 и EGF).

Заключение. Содержание OPG, IL-6, TGFβ1, EGF снижается при носительстве генотипов: -1181G/G гена TNFRSF11B, -174G/G гена IL6, -25Pro/Pro гена TGFβ1, -2073T/T гена EGFR, соответственно. Рассматриваемые SNP могут использоваться в прогнозировании замедленной консолидации у пациентов с переломами костей конечностей.

Ключевые слова: перелом, нарушение консолидации, полиморфизм генов, маркеры метаболизма, цитокины

Статья поступила: 23.01.2025
Статья принята: 08.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Мироманов А.М., Гусев К.А., Старосельников А.Н., Миринова О.Б., Мироманова Н.А. Влияние полиморфизма генов метаболизма костной ткани на уровень кодируемых белков у пациентов с переломами длинных костей конечностей. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 60-67. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.6

THE INFLUENCE OF BONE METABOLISM GENE POLYMORPHISM ON THE LEVEL OF ENCODED PROTEINS IN PATIENTS WITH LONG BONE FRACTURES

**Miromanov A.M.,
Gusev K.A.,
Staroselnikov A.N.,
Mironova O.B.,
Miromanova N.A.**

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

Corresponding author:
Alexander M. Miromanov,
e-mail: miromanov_a@mail.ru

RESUME

Introduction. Polymorphism of bone metabolism genes makes an important contribution to the course of reparative processes in fractures and can contribute to the disruption of consolidation.

The aim of the study. To identify the level of encoded proteins (OPG, IL6, TGFβ1, EGF) in patients with limb bone fractures depending on the carriage of bone metabolism gene polymorphisms (TNFRSF11B-1181G>C, IL6-174C>G, TGFβ1-25Arg>Pro, EGFR-2073A>T).

Materials and methods. The case-control study was performed in 108 patients: Group 1 (n = 64) with uncomplicated course; Group 2 (n = 46) – delayed consolidation. The analyzed groups of patients are comparable in clinical and epidemiological parameters and treatment. The control group was represented by 92 practically healthy individuals of the same sex and age. Two months after the injury, the levels of OPG, IL-6, TGFβ1, EGF were determined by ELISA, and gene polymorphism (TNFRSF11B-1181G>C, IL6-174C>G, TGFβ1-25Arg>Pro, EGFR-2073A>T) was determined using standard primer sets "Litech" (Moscow). Statistical processing was performed by the IBM SPSS Statistics Version 25.0 program.

Results. The highest level of OPG was recorded in carriers of the CC genotype of the TNFRSF11BG1181C gene in all studied groups, including the control group. In the group of patients with bone tissue repair disorders, the OPG content increased 1.1-fold relative to carriers of the GC genotype and 1.7-fold compared to carriers of the GG genotype. Analysis of the effects of SNP of the IL6C174G gene, the TGFb1Arg25Pro gene, and the EGFR2073T gene showed opposite results: carriers of the GG, ProPro, and TT genotypes, respectively, had significantly lower concentrations of encoded proteins (IL-6, TGFb1, and EGF).

Conclusion. The content of OPG, IL-6, TGFβ1, EGF decreases in the carriage of the genotypes: -1181G/G of the TNFRSF11B gene, -174G/G of the IL6 gene, -25Pro/Pro of the TGFβ1 gene, -2073T/T of the EGFR gene, respectively. The SNPs in question can be used to predict delayed consolidation in patients with limb bone fractures.

Keywords: fracture, consolidation disorder, gene polymorphism, metabolic markers, cytokines

Received: 23.01.2025
Accepted: 08.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Miromanov A.M., Gusev K.A., Staroselnikov A.N., Mironova O.B., Miromanova N.A. The influence of bone metabolism gene polymorphism on the level of encoded proteins in patients with long bone fractures. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 60-67. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.6

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение репаративной регенерации у пациентов с переломами длинных костей конечностей в зависимости от локализации и характера повреждения, а также, несмотря на проведенные хирургические вмешательства, составляет около 10–15 % [1, 2, 3].

Успех в репарации перелома зависит от механических факторов, таких как репозиция и фиксация перелома. Вместе с механическими факторами также большое значение имеют и биологические факторы, такие как васкуляризация, степень повреждения мягких тканей, наличие клеток-предшественников остеоцитов, а также концентрация гормонов и факторов роста в области повреждения [4]. В настоящее время имеются исследования, указывающие на ведущую роль нарушения клеточного взаимодействия в области перелома, основанные на иммуногенетике. Иммунное микроокружение имеет решающее значение для заживления, восстановления и регенерации костной ткани, что определяет способность костной ткани к регенерации. Тогда как варианты носительства полиморфных генов, их аномальная экспрессия нарушают сложный процесс регуляции и межклеточного взаимодействия и могут являться решающими в механизме нарушения консолидации [5, 6]. Показано, что носительство SNP генов *TNFRSF11BG1181C*, *IL6C174G*, *TGFβ1Arg25Pro*, *EGFRA2073T* у пациентов с переломами длинных костей конечностей указывают на высокий риск развития нарушения консолидации [7], однако данные литературы по рассматриваемому вопросу носят противоречивый характер и требуют дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить уровень кодируемых белков (OPG, IL6, TGFβ1, EGF) у пациентов с переломами костей конечностей в зависимости от носительства полиморфизма генов метаболизма костной ткани (*TNFRSF11B-1181G>C*, *IL6-174C>G*, *TGFβ1-25Arg>Pro*, *EGFR-2073A>T*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа выполнена в рамках комплексной научно-исследовательской работы РК 034(02, 03) № АААА-А16-116063010015-6 и одобрена локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 104 от 11 ноября 2020 г.).

Исследование «случай-контроль» выполнено у 108 пациентов европеоидного типа (русской национальности), проживающих на территории Забайкальского края, с переломами длинных костей нижних конечностей. Первая группа (клинического сравнения, $n = 62$) – пациенты в возрасте $34,5 \pm 8,3$ [18;44] лет, без каких-либо осложнений. Вторая группа (основная, $n = 46$) – пациенты (36 ± 7 [18;44] лет) с развитием

замедленной консолидации. В группу контроля включено 92 практически здоровых лица, сопоставимых по возрасту ($35,0 \pm 7,7$ [18;44]) и полу.

Критериями исключения из исследования являлись любые сопутствующие заболевания, другая локализация и характер травм, алкоголизм, а также нарушение технологии консервативного и оперативного лечения.

Анализируемые группы больных были сопоставимы по клинико-эпидемиологическим параметрам и лечению. Диагноз замедленной консолидации выставляли на основании шкалы оценки признаков консолидации RUST [8] и стандартных рентгенологических критериев. Лечение пациентов осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России и национальным руководством по травматологии.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови исследуемых. Для исследования SNP (Single Nucleotide Polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм) выбраны точковые мутации рецептора тумор некротического фактора (*TNFRSF11B*) в позиции 1181 (*G>C*), интерлейкина-6 (*IL6*) в позиции 174 (*C>G*), трансформирующего фактора роста β_1 (*TGFβ₁*) в позиции 25 (*Arg>Pro*), рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) в позиции 2073 (*A>T*). Амплификацию фрагментов генов выполняли в термоцикле (модель «Бис» – M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались наборы праймеров «Литех»-«SNP» (Россия). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3 % агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем в ультрафиолетовом свете. Полученные результаты трактовали согласно инструкциям фирмы производителя.

Определение концентрации IL-6 производили с помощью стандартных наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), содержание ростовых факторов (TGFβ1, EGF) определяли при помощи тест-систем R&D Systems, Inc. (США). Определение уровня остеопротегерина (OPG) проводили с помощью набора реактивов ELISA Kit for Osteoprotegerin, Cloud-Clone Corp. (КНР, г. Ухань). Измерение данных показателей проводили методом твёрдофазного ИФА.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [9, 10]. Учитывая численность исследуемых групп, оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью *W*-критерия Шапиро – Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (*Me* [Q1;Q3]). Статистическая значимость

различий показателей между группами оценивалась путем определения U-критерия Манна – Уитни и уровня значимости *p*. Качественные данные описывали посредством абсолютных (*n*) и относительных (%) значений. Номинальные данные двух групп сравнивали с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если количество ожидаемых наблюдений было менее 10, применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, а при количестве менее 5 – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при *p* < 0,05 [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первым этапом исследования нами определена частота носительства генотипов исследуемых генов (табл. 1).

Выявлена положительная ассоциация носительства генотипа -1181G/G гена *TNFRSF11B*, генотипа -174G/G гена *IL6*, генотипа -25Pro/Pro гена *TGFβ1* и генотипа -455A/A гена *EGFR* с развитием замедленной консолидации при переломах длинных костей нижних конечностей (табл. 1).

Следующим этапом нами установлена концентрация кодируемых белков в сыворотке крови (OPG, IL-6, TGFβ1, EGF), (табл. 2).

У пациентов с неосложненным течением переломов содержание OPG, IL-6, TGF-β₁ и EGF в данной группе превышало не только контрольные значения (в 2,3, 1,7, 1,6 и 1,6 раза, соответственно), но и аналогичные параметры группы с развитием замедленной консолидации (в 1,3, 1,3, 1,6 и 1,5 раза, соответственно), (табл. 2).

В заключении мы определили уровень кодируемых белков OPG, IL6, TGFβ1, EGF у пациентов с переломами костей конечностей в зависимости от носительства SNP генов метаболизма костной ткани (*TNFRSF11B-1181G>C*, *IL6-174C>G*, *TGFβ1-25Arg>Pro*, *EGFR-2073A>T*, соответственно) у пациентов с фрактурами длинных трубчатых костей (табл. 3).

Высокие концентрации OPG зафиксированы у носителей альтернативной гомозиготы CC гена *TNFRSF11B G1181C* во всех исследуемых группах, включая контрольную (табл. 3). Так, в группе пациентов с нарушениями репаративных процессов костной ткани уровень OPG у носителей альтернативной гомозиготы регистрировался в 1,1 раза выше, чем у носителей генотипа GC и в 1,7 раза выше у носителей генотипа GG (табл. 3). При изучении влияния SNV генов *IL6 C174G*, *TGFβ1 Arg25Pro* и *EGFR A2073T* получены обратные результаты: значимо низкие уровни кодируемых белков (IL-6, TGFβ1 и EGF) наблюдались у носителей генотипов GG, ProPro и TT, соответственно (табл. 3).

ТАБЛИЦА 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ГЕНОВ *TNFRSF11B-1181G>C*, *IL6-174C>G*, *TGFβ1-25ARG>PRO*, *EGFR-2073A>T* СРЕДИ РЕЗИДЕНТОВ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ, МЕ [P25-P75]

TABLE 1

DISTRIBUTION OF GENOTYPES OF GENES *TNFRSF11B-1181G>C*, *IL6-174C>G*, *TGFβ1-25ARG>PRO*, *EGFR-2073A>T* AMONG RESIDENTS OF THE TRANS-BAIKAL TERRITORY, ME [P25-P75]

Генотип	Группа контроля (n = 92)	Группа клинического сравнения (n = 62)	Основная группа (n = 46)	OR (odds ratio) [95% CI] #
-1181G/G гена <i>TNFRSF11B</i>	0,511	0,161*	0,696**	11,9 [4,72-29,9]
-1181G/C гена <i>TNFRSF11B</i>	0,326	0,452*	0,195**	0,30 [0,12-0,71]
-1181C/C гена <i>TNFRSF11B</i>	0,163	0,387*	0,109**	0,19 [0,07-0,56]
-174C/C гена <i>IL6</i>	0,326	0,323	0,174*/**	0,44 [0,17-1,12]
-174C/G гена <i>IL6</i>	0,467	0,468	0,391*/**	0,73 [0,34-1,59]
-174G/G гена <i>IL6</i>	0,207	0,209	0,435*/**	2,9 [0,89-6,75]
-25Arg/Arg гена <i>TGFβ1</i>	0,630	0,581	0,282*/**	0,05 [0,01-0,17]
-25Arg/Pro гена <i>TGFβ1</i>	0,240	0,371	0,196*/**	2,42 [0,99-5,92]
-25Pro/Pro гена <i>TGFβ1</i>	0,130	0,048	0,522*/**	3,51 [1,55-7,95]
-455G/G гена <i>EGFR</i>	0,315	0,306	0,130*/**	0,34 [0,12-0,94]
-455G/A гена <i>EGFR</i>	0,598	0,597	0,370*/**	0,40 [0,18-0,87]
-455A/A гена <i>EGFR</i>	0,087	0,097	0,500*/**	9,33 [3,36-25,92]

Примечания: * – статистическая значимость различий с группой контроля при *p* < 0,05; ** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения при *p* < 0,05; # – отношение шансов между группой клинического сравнения и основной группой.

ТАБЛИЦА 2

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ ЧЕРЕЗ ДВА МЕСЯЦА ПОСЛЕ ТРАВМЫ (ПГ/МЛ), (МЕ [P25-P75])

TABLE 2

CYTOKINE LEVELS IN FRACTURE PATIENTS TWO MONTHS AFTER INJURY (PG/ML), (ME [P25-P75])

Группа Показатель	Группа контроля (n = 92)	Группа клинического сравнения (n = 62)	p	Основная группа (n = 46)	p	p ₁
OPG	2,18 (0,79; 5,72)	5,02 (2,66; 9,37)	<0,001	3,78 (2,1; 7,42)	<0,001	<0,001
IL-6	5,07 (0,23; 10,07)	8,58 (0,39; 13,74)	<0,001	6,89 (0,39; 12,9)	0,008	0,008
TGFβ ₁	15,20 (0,70; 30,22)	24,92 (12,98; 35,58)	<0,001	15,16 (7,79; 29,8)	0,050	<0,001
EGF	14,39 (4,13; 23,84)	23,05 (13,68; 32,96)	<0,001	15,83 (10,64; 23,9)	0,006	<0,001

Примечания: p – статистическая значимость различий с контролем при p < 0,05; p₁ – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения при p < 0,05.

ТАБЛИЦА 3

УРОВЕНЬ OPG, IL-6, TGFβ1, EGF В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА SNP TNFRSF11B-1181G>C, IL6-174C>G, TGFβ1-25ARG>PRO, EGFR-2073A>T У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ, МЕ [P25-P75]

TABLE 3

THE LEVEL OF OPG, IL-6, TGFβ1, EGF DEPENDING ON THE GENOTYPE OF SNP TNFRSF11B-1181G>C, IL6-174C>G, TGFβ1-25ARG>PRO, EGFR-2073A>T IN PATIENTS WITH FRACTURES, ME [P25-P75]

Группа Генотип	Группа контроля	Группа клинического сравнения (n = 62)	Основная группа (n = 46)
<i>TNFRSF11B-1181G>C (OPG, пг/мл)</i>			
Генотип GG Genotype GG	1,9 [1,5;2,1] (n = 47)	3,5 [3,1;3,7] (n = 9)	3,3 [2,9;4,0] (n = 32)
Генотип GC Genotype GC	2,7 [2,5;3,1] (n = 30) p < 0,001	4,4 [4,0;5,0] (n = 28) p < 0,001	5,1 [4,8;5,3] (n = 9) p < 0,001
Генотип CC Genotype CC	4,2 [4,1;4,8] (n = 15) p < 0,001 p ₁ < 0,001	6,3 [5,7;6,74] (n = 25) p < 0,001 p ₁ < 0,001	5,5 [5,2;6,8] (n = 5) p < 0,001 p ₁ = 0,039
<i>IL6-174C>G (IL-6, пг/мл)</i>			
Генотип CC Genotype CC	7,0 [6,2;7,7] (n = 30)	11,1 [10,4;12,3] (n = 20)	10,9 [9,9;12,0] (n = 8)
Генотип CG Genotype CG	4,8 [4,3;5,2] (n = 43) p < 0,001	8,3 [7,1;8,8] (n = 29) p < 0,001	7,9 [7,1;8,5] (n = 18) p < 0,001
Генотип GG Genotype GG	2,1 [1,8;2,6] (n = 19) p < 0,001 p ₁ < 0,001	3,6 [3,0;4,49] (n = 13) p < 0,001 p ₁ < 0,001	3,7 [3,3;4,5] (n = 20) p < 0,001 p ₁ < 0,001
<i>TGFβ₁-25Arg>Pro (TGFβ₁, пг/мл)</i>			
Генотип ArgArg Genotype ArgArg	17,5 [15,3;21,4] (n = 58)	28,8 [26,3;31,6] (n = 36)	27,1 [26,5;28,3] (n = 13)

ТАБЛИЦА 3 (продолжение)

TABLE 3 (continued)

Группа Генотип	Группа контроля	Группа клинического сравнения (n = 62)	Основная группа (n = 46)
Генотип ArgPro Genotype ArgPro	11,7 [4,3;5,2] (n = 22) <i>p</i> < 0,001	18,3 [16,8;22,9] (n = 23) <i>p</i> < 0,001	19,7 [17,0;21,6] (n = 9) <i>p</i> < 0,001
Генотип ProPro Genotype ProPro	6,1 [1,8;2,6] (n = 12) <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001	13,6 [13,0;14,0] (n = 3) <i>p</i> = 0,004 <i>p</i> ₁ = 0,006	14,1 [12,5;14,9] (n = 24) <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001
<i>EGFR-2073A>T</i> (EGF, пг/мл)			
Генотип AA Genotype AA	19,1 [18,0;21,3] (n = 29)	28,8 [27,3;30,5] (n = 19)	22,2 [22,0;22,9] (n = 6)
Генотип AT Genotype AT	12,2 [9,5;14,9] (n = 55) <i>p</i> < 0,001	20,1 [18,2;23,8] (n = 37) <i>p</i> < 0,001	18,9 [16,1;20,0] (n = 17) <i>p</i> = 0,001
Генотип TT Genotype TT	5,4 [4,9;5,8] (n = 8) <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001	13,9 [13,7;14,3] (n = 6) <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001	13,8 [11,8;15,0] (n = 23) <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001

ОБСУЖДЕНИЕ

Повреждение тканей вызывает немедленную иммунную реакцию, которая обычно длится несколько недель. Первым этапом происходит активация врождённого иммунитета, состоящего из таких компонентов, как нейтрофилы, тучные клетки, моноциты и макрофаги. Следующим этапом запускаются процессы адаптивного иммунитета (Т-, В-клетки), которые инициируют репаративную регенерацию двумя механизмами. Первый — это анаболическая функция острого воспаления, способствующая восстановлению костной ткани. Острое воспаление ускоряет формирование костной массы на ранних стадиях заживления переломов, стимулируя пролиферацию и дифференцировку мезенхимальных клеток-предшественников в остеобласты, а также выработку хемокинов [11, 12].

Второй механизм — катаболическая функция хронического воспаления, препятствующая сращению костей. Хроническое воспаление подавляет выработку факторов, стимулирующих остеобласты, что мешает восстановлению костной ткани [12, 13].

Таким образом, определение уровня иммунологических маркеров в ту или иную фазу процесса репаративной регенерации могло бы помочь ранней диагностике процессов нарушения консолидации. Однако генетически детерминированный ответ на травму кости может отличаться в популяции в зависимости от генотипа того или иного эффектора иммунных клеток. В предыдущей работе нами показано, что носительство нормальной гомозиготы гена *TNFRSF11BG1181C* и альтернативных генотипов исследуемых SNP генов

(*TGFβ1Arg25Pro*, *IL6C174G*, *EGFR A2073T*) и/или их сочетаний у пациентов с переломами длинных костей конечностей указывают на высокий риск развития нарушения консолидации [7].

Эти результаты подтверждают полученные данные о концентрации маркеров метаболизма костной ткани в зависимости от генотипа, а также соответствуют физиологии процесса восстановления кости. Отмечено, что в группе пациентов с неосложненным течением переломов зафиксировано преобладание частоты носительства генотипа *CC* и генотипа *GC* гена *TNFRSF11B(G1181C)* и одновременно зарегистрировано повышенное содержание белка остеопротегерина (OPG) в крови. Данный факт может свидетельствовать о протективной роли генотипов в развитии замедленной консолидации. В то же время установлено, что у пациентов группы с осложнённым течением (замедленная консолидация) выявлен низкий уровень OPG в крови и преобладало носительство генотипа *GG*. С другой стороны, в современной литературе имеются данные о негативном влиянии повышенного содержания остеопротегерина на костную репарацию [14].

Также стоит отметить, что *TNFRSF11B* секретируется в основном В-клетками и представляет собой гликопротеин семейства TNF, который является антагонистом *TGFβ1* по отношению к активации синтеза коллагена 1 типа, который так же мог быть причиной нарушения остеорепаративных процессов [15, 16, 17].

Согласно данным различных авторов, считается, что полиморфизмы генов *IL6* и *TGF-β* в значительной степени связаны с особенностями метаболизма костной ткани при различных патологических состояниях

опорно-двигательного аппарата, в том числе переломах костей [18].

Исследования продемонстрировали, что IL6 регулирует дифференциацию остеобластов и остеокластов, а также способствует высвобождению эпидермального фактора роста, что важно для репаративных процессов. В условиях *in vitro* было установлено, что IL6 стимулирует экспрессию остеогенных белков, таких как RUNX2 и остеокальцин, а также способствует дифференцировке остеобластов. Напротив, снижение уровня IL6 приводит к уменьшению количества костных трабекул, ухудшает способность к ремоделированию и вызывает задержку в минерализации и созревании костной мозоли [5].

Так же следует подчеркнуть, что зафиксированные значимые различия в содержании исследуемых белков носили «относительный» характер, так как регистрировались в сравнении с исследуемыми группами контроля и нормальной консолидации и не выходили за пределы референтных значений, что можно объяснить периодом исследования с момента получения травмы (60 суток), когда сила репаративных процессов замедляется.

Таким образом, важным критерием риска нарушения консолидации будет являться носительство того или иного SNP или их сочетания, которые в свою очередь влияют на экспрессию кодируемых белков, отвечающих за репаративные процессы в костной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Содержание OPG, IL-6, TGFβ1, EGF снижается при носительстве генотипов: -1181G/G гена *TNFRSF11B*, -174G/G гена *IL6*, -25Pro/Pro гена *TGFβ1*, -2073T/T гена *EGFR*, соответственно. Рассматриваемые SNP генов могут использоваться в персонализированном прогнозировании замедленной консолидации у пациентов с переломами костей конечностей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Castillo IA, Heiner JA, Meremikwu RI, Kellam J, Warner SJ. Where are we in 2022? A summary of 11,000 open tibia fractures over four decades. *Journal of orthopaedic trauma*. 2023; 37(8): e326-e334. doi: 10.1097/BOT.0000000000002602
- Ekegren CL, Edwards ER, de Steiger R, Gabbe BJ. Incidence, costs and predictors of non-union, delayed union and mal-union following long bone fracture. *International journal of environmental research and public health*. 2018; 15(12): 2845. doi: 10.3390/ijerph15122845
- Rupp M, Biehl C, Budak M, Thormann U, Heiss C, Alt V. Diaphyseal long bone nonunions – types, aetiology, economics, and treatment recommendations. *International*

al orthopaedics. 2018; 42(2): 247-258. doi: 10.1007/s00264-017-3734-5

4. Bowers KM, Anderson DE. Delayed Union and Non-union: Current Concepts, Prevention, and Correction: A Review. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*. 2024; 11(6): 525. doi: 10.3390/bioengineering11060525

5. Yang N, Liu Y. The role of the immune microenvironment in bone regeneration. *International journal of medical sciences*. 2021; 18(16): 3697-3707. doi: 10.7150/ijms.61080

6. Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *European journal of cancer care*. 2017; 26(6). doi: 10.1111/ecc.12740

7. Старосельников А.Н. Некоторые патогенетические механизмы замедленной консолидации переломов длинных костей нижних конечностей / диссертация ... канд. мед. наук: 3.3.3 / Старосельников Артем Николаевич. Чита, 2024; 145. [Staroselnikov AN. Some pathogenetic mechanisms of delayed consolidation of fractures of long bones of the lower extremities / dissertation ... candidate of medical sciences: 3.3.3 / Staroselnikov Artem Nikolaevich. Chita, 2024; 145. (In Russ.)].

8. Azevedo Filho FA, Cotias RB, Azi ML, Teixeira AA. Reliability of the radiographic union scale in tibial fractures (RUST). *Revista brasileira de ortopedia*. 2016; 52(1): 35-39. doi: 10.1016/j.rboe.2016.05.006

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. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2020; 1: 140-150. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2020_1_140

10. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020; 1: 151-163. [Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2020; 1: 151-163. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2020_1_151

11. Ono T, Takayanagi H. Osteoimmunology in bone fracture healing. *Current osteoporosis report*. 2017; 15(4): 367-375. doi: 10.1007/s11914-017-0381-0

12. Huang Z, Pei X, Graves DT. The interrelationship between diabetes, IL-17 and bone loss. *Current osteoporosis reports*. 2020; 18(1): 23-31. doi: 10.1007/s11914-020-00559-6

13. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2020; 82(1): 214-224. doi: 10.1111/prd.12318

14. Naot D, Wilson LC, Allgrove J, Adviento E, Picc I, Musson DS, et al. Juvenile Paget's disease with compound heterozygous mutations in *TNFRSF11B* presenting with recurrent clavicular fractures and a mild skeletal phenotype. *Bone*. 2020; 130: 115098. doi: 10.1016/j.bone.2019.115098

15. Graves DT, Alshabab A, Albiero ML, Mattos M, Corrêa JD, Chen S, et al. Osteocytes play an important role in experimental periodontitis in healthy and diabetic mice

through expression of RANKL. *Journal of clinical periodontology*. 2018; 45(3): 285-292. doi: 10.1111/jcpe.12851

16. Könnecke I, Serra A, El Khassawna T, Schlundt C, Schell H, Hauser A, et al. T and B cells participate in bone repair by infiltrating the fracture callus in a two-wave fashion. *Bone*. 2014; 64: 155-65. doi: 10.1016/j.bone.2014.03.052

17. Liu ZW, Zhang YM, Zhang LY, Zhou T, Li YY, Zhou GC, et al. Duality of Interactions Between TGF- β

and TNF- α During Tumor Formation. *Frontiers in immunology*. 2022; 12: 810286. doi: 10.3389/fimmu.2021.810286

18. Zuo T, Liu Y, Li C, Tang J, Guo K. Correlations of IL-6 and TGF- β Gene Polymorphisms and Expressions With Osteoporotic, Thoracolumbar, Vertebral Compression Fracture. *Alternative therapies in health and medicine*. 2023; 29(3): 120-126.

Сведения об авторах

Миromanov Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, первый проректор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: miromanov_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>

Гусев Кирилл Аркадьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kirill.gusev.86@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3375-9956>

Старосельников Артем Николаевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: a.staroselnikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4400-0750>

Миронова Ольга Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: omironova4@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1684-6249>

Миromanова Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекций, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: detinf-chita@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>

Information about the authors

Alexander M. Miromanov – Dr. Sci. (Med.), Professor, First Vice-Rector, Vice-Rector for Medical Work, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy; e-mail: miromanov_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>

Kirill A. Gusev – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy; e-mail: miromanov_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3375-9956>

Artem N. Staroselnikov – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy; e-mail: a.staroselnikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4400-0750>

Olga B. Mironova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy; e-mail: omironova4@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1684-6249>

Natalya A. Miromanova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Children's Infections, Chita State Medical Academy; e-mail: detinf-chita@mail.ru, [http://orcid.org/0000-0003-2109-4643](https://orcid.org/0000-0003-2109-4643)

ОРФАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: ОСОБЕННОСТИ ТРУДНОДИАГНОСТИРУЕМОЙ И ГЕНЕТИЧЕСКИ ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ МИОДИСТРОФИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДНК (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Коценко Ю.И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» (283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16)

Автор, ответственный за переписку:
Коценко Юлия Игоревна,
e-mail: yuliya_neur@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В настоящее время орфанные заболевания диагностируются редко ввиду низкой осведомленности пациентов, неоднородности симптомов, незначительной публикационной активности специалистов, которые могут сталкиваться с орфанной патологией, и ограничения доступности молекулярно-генетических технологий для верификации генома/экзома человека. Диагностика наследственных болезней в первую очередь основывается на раннем выявлении мутаций, приводящих к формированию патологического фенотипа. Клинический случай представлен в виде развернутого междисциплинарного обследования пациентки в рамках генетического, неврологического, радиологического и нейрофизиологического профилей. При этом в работе показано клиническое и лабораторно-инструментальное разнообразие признаков наследственного патологического процесса с нейрогенным и миогенным проявлениями. Особенностью клинического случая орфанного заболевания является редкость его встречаемости, как следствие невозможность его диагностировать рутинными методами.

Пациентке поставлен диагноз Миофибриллярной миопатии типа 1 с учетом выявленных критериев: дебют 20-40 лет, отягощенный генеалогический анамнез по линии отца, прогрессирующая мышечная слабость, дистальная группа мышц ног, гипотрофия, парезы, начальный кардиосклероз, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, суправентрикулярные экстрасистолы, эпизоды ишемии (по Холтеру), перестройка потенциалов двигательных единиц по миогенному типу в виде значимого снижения (до 50 % от нормы) их средней длительности в мышцах голени, миотонические разряды по данным электромиографии, признаки миофибриллярной мышечной дистрофии ног с проявлением дефекта белков десмина и αВ-кристаллина. В ходе работы у пациентки обнаружен патогенный вариант нуклеотидной последовательности гена DES, который кодирует белок десмин и является структурным белком цитоскелета, образуя промежуточные филаменты мышечных клеток.

В связи с тем, что в большинстве случаев недостаточно сведений о миофибриллярной миопатии и диагностика заболевания несвоевременна без применения специфических методов, в т.ч. медико-генетических, диагноз устанавливается с задержкой в несколько лет. Эффективное применение медико-генетических технологий и корректная трактовка результатов зависят от слаженной командной работы профессионалов.

Ключевые слова: миофибриллярная миодистрофия; секвенирование ДНК; нейрогенетика; десмин; ген DES; αВ-кристаллин

Статья поступила: 03.03.2025
Статья принята: 05.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Коценко Ю.И. Орфанное заболевание: особенности труднодиагностируемой и генетически верифицированной миодистрофии по результатам секвенирования ДНК (клинический случай). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 68-78. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.7

ORPHAN DISEASE: FEATURES OF DIFFICULT TO DIAGNOSE AND GENETICALLY VERIFIED MUSCULAR DYSTROPHY BASED ON DNA SEQUENCING RESULTS (CLINICAL CASE)

Kotsenko Yu.I.

Donetsk State Medical University named after M. Gorky (Ilich Ave., 16, Donetsk 283003, Donetsk People's Republic)

Corresponding author:

Yuliya I. Kotsenko,

e-mail: yuliya_neur@mail.ru

RESUME

Currently, orphan diseases are rarely diagnosed due to low patient awareness, heterogeneity of symptoms, low publication activity of specialists who may encounter orphan pathology, and limited availability of molecular genetic technologies for verifying the human genome/exome. The clinical case is presented in the form of a detailed interdisciplinary examination of the patient within the framework of the genetic, neurological, radiological and neurophysiological profiles. At the same time, the work shows the clinical and laboratory-instrumental diversity of signs of a hereditary pathological process with neurogenic and myogenic manifestations. The peculiarity of the clinical case of the orphan disease is the rarity of its occurrence, as a consequence of the impossibility of diagnosing it by routine methods.

The patient was diagnosed with myofibrillar myopathy (type 1) taking into account the identified criteria: onset at the age of 20-40, burdened genealogical history on the father's side, progressive muscle weakness, distal muscle group of the legs, hypotrophy, paresis, initial cardiosclerosis, incomplete right bundle branch block, supraventricular extrasystoles, ischemic episodes (according to Holter), significant restructuring of motor unit potentials according to the myogenic type, a decrease in the average duration to 50 % of the norm in the calf muscles, myotonic discharges according to electroneuromyography, signs of myofibrillar muscular dystrophy of the legs with manifestation of a defect in the proteins desmin and α B-crystallin. During the work, a patient was found to have a pathogenic variant of the nucleotide sequence of the DES gene, encoding the desmin protein, is a structural protein of the cytoskeleton, and forming intermediate filaments of muscle cells.

Due to the fact that in most cases there is insufficient information about myofibrillar myopathy and the diagnosis of the disease is untimely without the use of specific methods, including medical genetic ones, the diagnosis is established several years later. The effective use of medical genetic technologies and the correct interpretation of the results depend on the coordinated work of a team of professionals.

Keywords: myofibrillar muscular dystrophy, DNA sequencing, neurogenetics, desmin, DES gene, α B-crystallin

Received: 03.03.2025

Accepted: 05.08.2025

Published: 24.09.2025

For citation: Kotsenko Yu.I. Orphan disease: features of difficult to diagnose and genetically verified muscular dystrophy based on DNA sequencing results (clinical case). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 68-78. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.7

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день к ведущим факторам развития заболеваний нервной системы относятся и генетические. Известно, что медицинская генетика детерминирует клинический дебют менделевской и мультифакторной патологии с вовлечением нервной системы. Генетика способствует верификации молекулярных предпосылок патологического процесса и основательно содействует в систематизации наследственных синдромов и заболеваний [1]. В мире наследственные неврологические заболевания занимают ведущие позиции по ранней инвалидизации и смертности. В настоящее время за 2021 год зарегистрировано более 10 тыс. моногенных наследственных заболеваний, при этом к неврологической патологии относят около 17 % случаев [2].

В геномной классификации наследственных заболеваний нервной системы имеет место значительная генетическая гетерогенность, которая помогает в модернизации и разработке информативных методов ДНК-диагностики, включая базовые мультиплексные технологии [3]. Следует отметить, что большинство наследственных неврологических заболеваний считаются орфанными и распространены в менее чем 10 случаях на 100 тыс. населения [4]. По данным неправительственной Европейской организации по редким заболеваниям (EURORDIS – European Organization for Rare Diseases) орфанные наследственные заболевания манифестируют в раннем возрасте в 75 % случаях, приводят к тяжелым инвалидизирующим расстройствам – в 65 % случаев, часто имеют неблагоприятный прогноз особенно среди лиц трудоспособного возраста и являются причиной смерти – в 35 % случаев. Из-за низкой распространённости в России у пациентов с редкими генетическими заболеваниями возникают дополнительные трудности в виде отсутствия «орфанной» настороженности у медицинских работников, зависимость медикаментозной коррекции от возможностей генетической диагностики в регионе, а также ограниченный выбор и исключительная дороговизна препаратов и других медицинских мероприятий [4]. К 2021 году в России зарегистрировано 36 434 пациента с редкими заболеваниями [3, 4].

В 1925 году С.Н. Давиденков одним из первых отметил важность генетической гетерогенности наследственных заболеваний и указал, что один и тот же фенотип может быть реализован различными генными комбинациями [5].

Рядом авторов изучены генетический статус других мутации гена *DES* у пациентов в Нидерландах с кардиальной патологией. Обобщены сердечные фенотипические данные носителей голландских мутаций *DES* (*p.S13F* и *p.N342D*) с их географическим распределением. Сердечный фенотип *p.S13F*, по-видимому, полностью пенетрантный и характеризуется кардиомиопатией и нарушениями сердечной проводимости и/или аритмиями, включая поражение правого желудочка и атриовентрикулярную блокаду в молодом возрасте.

В работе отмечено, что у пациента 9 лет выявлены нарушения сердечной проводимости. Хотя с практической точки зрения пенетрантность зависит от возраста и у носителей гена могут развиваться первые кардиальные нарушения в более позднем возрасте. Сердечный фенотип *p.N342D* соответствует фенотипу *p.S13F*, при этом нейромышечный фенотип более выражен у носителей с *p.N342D*, чем с наличием *p.S13F*. В исследовании отсутствовала полная информация о степени тяжести сердечной недостаточности или точных причинах летальных исходов у некоторых носителей *p.N342D*. Отмечено, что тип нарушений ритма и проводимости со смертельным исходом в молодом возрасте был тяжелым, однако в некоторых случаях причиной смерти, по-видимому, были респираторные проблемы. Пять носителей *p.N342D* (5/18, в возрасте от 21 до 30 лет) не показали кардиологических отклонений на момент оценки, но у них мог развиваться сердечный фенотип в более позднем возрасте. Таким образом, нельзя исключить полную (зависящую от возраста) пенетрацию сердечного фенотипа *p.N342D* [6].

В более ранних исследованиях представлены данные о 8 семейных случаях, где применены иммуногистохимические методы при биопсии и электронной микроскопии, которые в то время являлись основополагающими, однако, имели погрешность в особенностях проявления мышечной дистрофии. У 12 пациентов с клинико-гистологической десмин-миопатией (миофибриллярной) и признаками кардиомиопатии отсутствовали генетические мутации *DES*. В работе рядом авторов продемонстрированы летальные случаи как следствие кардиомиопатии [7].

Dalakas M.C. и соавт. описаны 2 семьи с мутацией *N342D* и *I451M*. При этом наблюдалась диссоциация выявленных вариантов с наличием кардиомиопатии без признаков скелетной миопатии. У носителей мутации *I451M* вообще отсутствовали признаки заболевания. Исследователи отмечают, что скелетная миопатия встречается реже при нарушении белка *DES*, нежели кардиомиопатия [8].

Также в исследовании представлена двухцветная фотоактивационная, локализационная микроскопия мутации десмина, где продемонстрированы последовательные данные с высоким разрешением структурного влияния 5 гетерозиготных мутаций десмина на образование нити *in vitro* и в живых клетках. Детально описана методика выделения клеток с иммуноокрашиванием и иммуноблотингом, последующей фотоактивационной, локализационной и атомно-силовой микроскопии. Исследователи создали конструкции десмина дикого типа: *p.S13F*, *p.E114del*, *p.N116S*, *p.N342D* и *p.R454W*, слитые на конце с *eYFP*, где были проанализированы образования нитей и агрегатов в гомозиготных-трансинфицированных клетках *SW-13*, *H9c2*, *HL-1*, *C2C12* и *hiPS-CM*. В предложенном исследовании, мутации *DES* обнаружены у пациентов в виде гетерозиготного генотипа и эта клеточная система не сопоставима с *in vivo*. Гетерозиготный генотип десмина приведет к удивительно различным формам десминовой нити

и агрегатному образованию по сравнению с моделью гомозиготной клеточной культуры, потому что на формирование нити может влиять коэкспрессия мутантного десмина в соответствии с типами. Гомозиготная трансфекция *p.S13F* в большинстве клеток выявляет только нити. Мутант *p.E114del* выявил тяжелый дефект образования нитей *in vitro*. Гомозиготная экспрессия *p.N342D* десмин привела к фенотипу, сопоставимому с ранее описанным [7]. Мутант *p.N116S* приводит к образованию агрегатов при гомозиготной экспрессии в клетках. Хотя в сердечной ткани пациента были обнаружены нити и агрегаты десмина. Гомозиготно трансфицируемый *p.R454W* десмин сформировал нитевые сети независимо от исследуемого типа клетки [9].

В последнее время происходит активное внедрение в медицинскую практику молекулярно-генетических технологий, что позволяет определять частые мутации наследственных заболеваний и уточнить или скорректировать диагноз отдельным обследуемым. Данная информация подтверждает эпидемиологическое изучение наследственных заболеваний на новом витке молекулярного этапа детализации. Диагностика наследственных болезней в первую очередь основывается на раннем выявлении мутаций, приводящих к формированию патологического фенотипа, хотя финансовые и временные затраты в сочетании с диагностической эффективностью современного комплекса молекулярно-генетических технологий могут варьировать и способствовать дальнейшей оптимизации алгоритмов обследования в практическом здравоохранении [10].

Эпидемиологические данные, тяжелые последствия нераспознанных заболеваний, неутешительный прогноз при позднем начале лечения ставят проблему орфанных заболеваний в категорию приоритетных.

ЦЕЛЬ

Уточнить характеристику клиничко-неврологической симптоматики при патологии нервно-мышечной системы с интерпретацией полученных результатов генетических и инструментальных обследований.

От пациентки получено информированное согласие на предоставление ее медицинских данных, изображений объективного клинического состояния и результатов обследований для демонстрации проявлений выявленной патологии с современными диагностическими возможностями в научной публикации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентку П. 1974 г.р. беспокоит нарушение походки, слабость и скованность в мышцах ног, из-за чего вынуждена передвигаться на носках, появление неустойчивости и шаткости при статических нагрузках.

Около 10 лет назад (в 2014 году) пациентка стала отмечать скованность и напряжение в правой стопе после продолжительных физических нагрузок и подъеме

по наклонной поверхности и лестнице, при перемещении опоры осуществляется преимущественно на пальцы, через 2 года выросла моторная дисфункция при статическом напряжении, зафиксировано «выпячивание» живота и слабость в правом бедре, спустя 5 лет от начала заболевания, проявления уже затрагивали левую ногу, окружающие отметили изменение походки, появился прогиб в пояснице, за 8 лет добавилось вовлечение проксимальных отделов левой ноги, появилась неустойчивость и шаткость, из-за чего вынуждена уволиться с работы ввиду невозможности выполнять трудовые функции в привычном объеме. Обратилась в клинику в феврале 2023 года.

В ходе проведения генеалогического метода генетической диагностики установлено клиническое отягощение анамнеза у близких родственников пробанда, при этом диагноз генетически не дифференцирован: у отца в 30 лет нарушилась ходьба с прогрессирующим течением и развитием инвалидизирующего состояния, в последующем стал передвигаться в инвалидном кресле (умер в 50 лет), родная сестра отца имела двигательные нарушения с передвижением в инвалидном кресле и последующим летальным исходом в 57 лет. У пробанда есть дочь 29 лет (беременность 3, роды 1) без выявленной клиничко-неврологической симптоматики, ей молекулярно-генетическая диагностика не выполнялась. Пациентка отрицает наличие вредных привычек и негативных факторов в профессиональной деятельности.

В неврологическом статусе: сознание ясное (шкала ком Глазго 15 баллов), ориентирована в месте, времени и собственной личности верно, астенизирована. Память, внимание и интеллект соответствует возрасту и образованию. Менингеальных знаков нет.

Запахи различает, острота зрения (VOU) и цветовосприятие не нарушены, гемианопсии и скотом нет. Глазные щели $S \geq D$, анизокории и страбизма нет, фото-реакции (прямая, содружественная) живые, на диплопию не указывает, движение глазных яблок в полном объеме, тригеминальных нарушений не выявлено, нистагма нет, незначительная асимметрия носогубных складок, язык расположен по средней линии без атрофических изменений и фибрилляций, вкусовая чувствительность без особенностей. Отсутствует дизартрия, дисфония и дисфагия, при этом uvula при фонации подвижна, симметрична, глоточные и небные рефлексы сохранены, живые. Симптомы орального автоматизма отрицательные (псевдобульбарных нарушений не выявлено).

Ходит на носках из-за чего вынуждена носить обувь на устойчивом каблуке или танкетке и опираться на трость. При постановке ноги на пятку возникает затруднение перенести другую ногу и сделать шаг. В конце данных манипуляций, пациентка отмечает патологическую усталость. Разгибание в стопах не происходит, только незначительные движения в пальцах (рис. 1). При осмотре обращает на себя внимание гипотрофия ног по типу «перевернутых бутылок», на пятку не опирается, феномен «топания» (рис. 2).



РИС. 1.

А – стопы в покое, Б – стопы после инструкции «поставить на пятки»

FIG. 1.

A – feet at rest, Б – feet after the “put on your heels” instruction

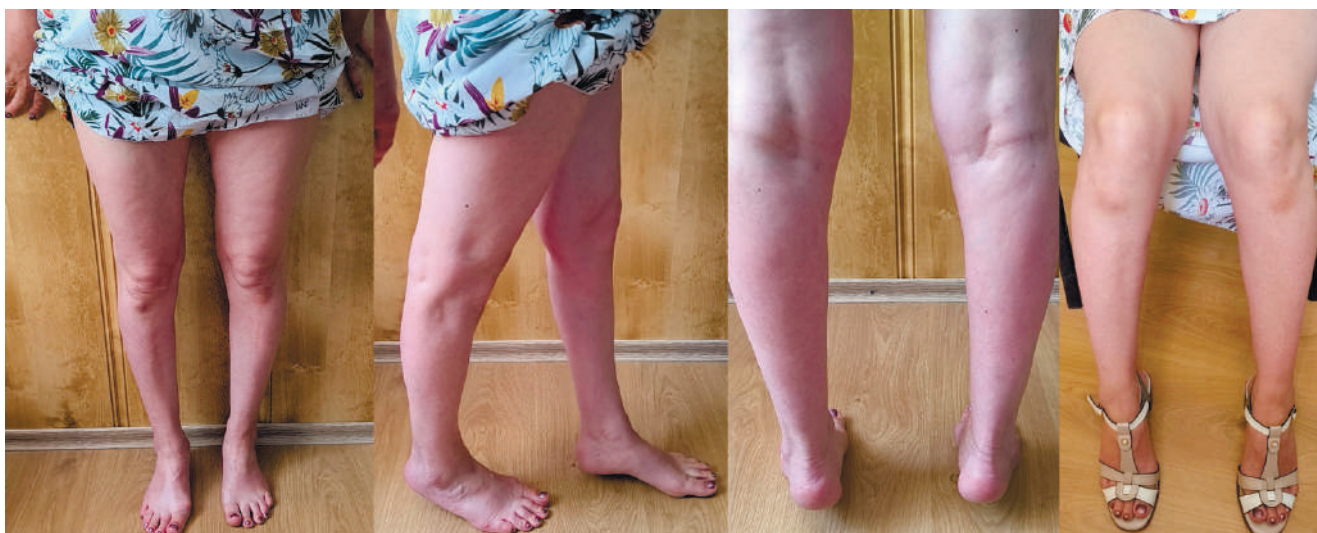


РИС. 2.

Серия фотоснимков ног пациентки с визуализацией гипотрофии и отсутствием полной опоры на стопы

FIG. 2.

A series of photographs of the patient's legs showing hypotrophy and lose her footing

При оценке моторной функции у пациентки определено диффузное снижение мышечной силы в руках и в проксимальных отделах ног до 4 баллов, в дистальных отделах – до 1-2 баллов с формированием разгибательных контрактур в голеностопных суставах, при этом пациентка передвигается с опорой, имеет место гипертонус по спастическому типу в ногах, отмечена дистальная гипотрофия, преимущественно в мышцах голени (до 2 см справа); перистальные (карпо-радиальный, лопаточный Бехтерева) и сухожильные рефлексы (с бицепса и трицепса) с рук оживлены, больше справа с расширением рефлексогенных зон и наличием патологических кистевых знаков (Россолимо и Якобсона-Ласка), коленные

рефлексы – живые D>S, ахилловы – abs (отсутствуют), патологических стопных знаков нет.

Убедительных сенситивных расстройств (поверхностный и глубокий вид) не обнаружено. Отсутствует возможность отследить в позе Ромберга удовлетворительную статическую функцию обследуемой в связи с невозможностью пациентки опираться на всю стопу. При этом пальценосовая проба выполняется удовлетворительно, а пяточно-коленная проба – неуверенно, вероятно, из-за моторных нарушений в ногах (слабости в них).

Общеклинические лабораторные показатели крови и мочи в пределах нормальных физиологических значений. В биохимическом анализе крови высокие показатели креатинфосфокиназы (КФК) 307 ед/л

(показатель в норме < 145 ед/л) и нормальные значения лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 217 ед/л (показатель в норме 200–450 ед/л). Отмечены высокие показатели КФК в динамике с вариацией количественных показателей при нормальной ЛДГ (табл.).

Согласно полученным результатам при электрокардиографии выявлен синусовый ритм с вариабельностью сердечного ритма в момент исследования (ЧСС 59-61-64 уд/мин), неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение процесса реполяризации в V4 отведении.

Суточное мониторирование сердца по Холтеру обнаружало среднюю частоту сердечных сокращений 75 уд/мин, min – 48 уд/мин, max – 138 уд/мин. Основной ритм синусовый с периодами синусовой аритмии, адекватным урежением в ночное время, где тахикардия имела место в 17 %, брадикардия – 25 % случаев. Диагностированы 9 суправентрикулярных экстрасистол, 2 эпизода ишемических изменений, эпизоды депрессии сегмента ST в соответствии с жалобами при низкой толерантности к физической нагрузке (функциональный класс 3).

На эхокардиографии выявлен прогиб передней створки митрального клапана, с минимальной регургитацией (1), сократимость не снижена, уплотнение митрального и аортального клапанов и начальный кардиосклероз. При этом митральный и аортальный клапаны незначительно фиброзированы с градиентом давления 4 мм рт.ст., диаметр аорты 2,68 см. Полость и сократимость (41 %) левого желудочка в норме (КДР 4,76 см; КСР 2,3 см), стенка его гипертрофирована, ЗС 0,97 см, МЖП 1,06 см, КДО 105,4 мл, КСО 18,1 мл, УЛ 87,3 мл, ЧСС 70 ударов в минуту, МОС 8 литров в минуту, ФВ 82 % по Сипсону, ИММЛЖ 56. Полость левого предсердия увеличена, перикард, правые предсердие и желудочек в норме (рис. 3).

Рентгенография голеностопных суставов показала остеопороз наружных лодыжек, где соотношение костей суставов не нарушено, симметрично, не деформировано; костных деструкций, деформаций и травм не выявлено. Суставные щели не сужены, суставные поверхности с ровными контурами (рис. 4).

ТАБЛИЦА
ПОКАЗАТЕЛИ КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ И ЛАКТАТДЕГДРОГЕНАЗЫ В ДИНАМИКЕ

Показатель	Результат по дате					Норма
	03.03.2023	25.05.2023	08.11.2023	12.02.2024	02.07.2024	
КФК	1041	987	547	334	307	< 145 ед/л
ЛДГ	437	355	361	225	217	200–450 ед/л

TABLE
CREATINE PHOSPHOKINASE AND LACTATE DEHYDROGENASE LEVELS OVER TIME



РИС. 3.
Эхокардиография: видеофиксация
FIG. 3.
Echocardiography: video recording



РИС. 4.
Серия рентгеновских снимков голеностопных суставов в двух проекциях
FIG. 4.
A series of X-ray images of the ankle joints in two projections

Изучены нейровизуализационные изменения при магнитно-резонансной томографии (МРТ) (1,5Т) головного мозга в T1-, T2-взвешенном изображении (ВИ), DWI, FLAIR с в/в введением гадобутрола (2023) (SIEMENS MAGNETOM Espree 1,5Т), где отсутствовали значимые структурные изменения ткани головного мозга; при МРТ шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника в T1-, T2-ВИ, STIR с в/в введением гадобутрола (2023) (SIEMENS MAGNETOM Espree 1,5Т): остеохондроз, спондилез, спондилоартроз, протрузия C5-C6 – 0,2 см (рис. 5).

По данным электромиографии грубая моторная невропатия малоберцовых нервов с двух сторон аксонально-демиелинизирующего характера со снижением амплитуды М-ответа справа до 77 %, слева до 92 %, увеличение резидуальной латентности. При электронейромиографическом исследовании проанализированы потенциалы двигательных единиц (ПДЕ) в мышцах игольчатым электродом с изучением амплитуды, длительности, времени нарастания, стабильности и числу пересечений изолинии. Проанализированы слева четырехглавая мышца (ПДЕ 10,3 мс = -13 %), общий разгибатель пальца стопы (ПДЕ 9,7 мс = -7 %), передняя большеберцовая (ПДЕ 5,9 мс = -49 %), справа передняя большеберцовая мышца (ПДЕ 6,5 мс = -44 %) и икроножная (ПДЕ 5,5 мс = -48 %). Диагностирована значимая перестройка ПДЕ по миогенному типу с уменьшением средней длительности (до 50 % от возрастной нормы) во всех исследованных мышцах голени, при этом спонтанная активность отсутствует, а в передних

большеберцовых мышцах зарегистрированы миотонические разряды.

При МРТ (T1-SE, STIR, аксиально) мышц голени в T1 импульсной последовательности выявлено диффузное снижение МР-сигнала (рис. 6А), в T2 последовательности dixon water МР-сигнал диффузно изменен (рис. 6В). При этом в m. sartorius, m. semimembranosus, m. semitendinosus и m. gracilis отмечены диффузные изменения (рис. 6Б, Г). Хотя в мышцах шеи, верхнего плечевого пояса, рук, таза, торакальной и абдоминальной областей – сигнал неизменен, однако отмечается жировая дегенерация паравerteбральных мышц. Обнаруженные специфические проявления при МР-изображении могут быть характерными для миофибриллярной мышечной дистрофии, ассоциированные с дефектом белка десмина и αВ-кристаллина (OMIM: 123590).

Молекулярно-генетическая диагностика выполнена в медико-генетическом научном центре имени академика Бочкова Николая Павловича. На этапе исследования жидкой крови с этилендиаминтетрацетатом проведен поиск патогенных вариантов, ассоциированных с врожденными миопатиями.

В результате обнаружена патогенная нуклеотидная последовательность гена *DES* (OMIM: 125660) (рис. 7). Ген *DES* кодирует белок десмин, который является структурным белком цитоскелета и образует промежуточные филаменты мышечных клеток. Для десмина типична экспрессия главным образом в клетках сердечной и скелетных мышц. При этом варианте имеет место

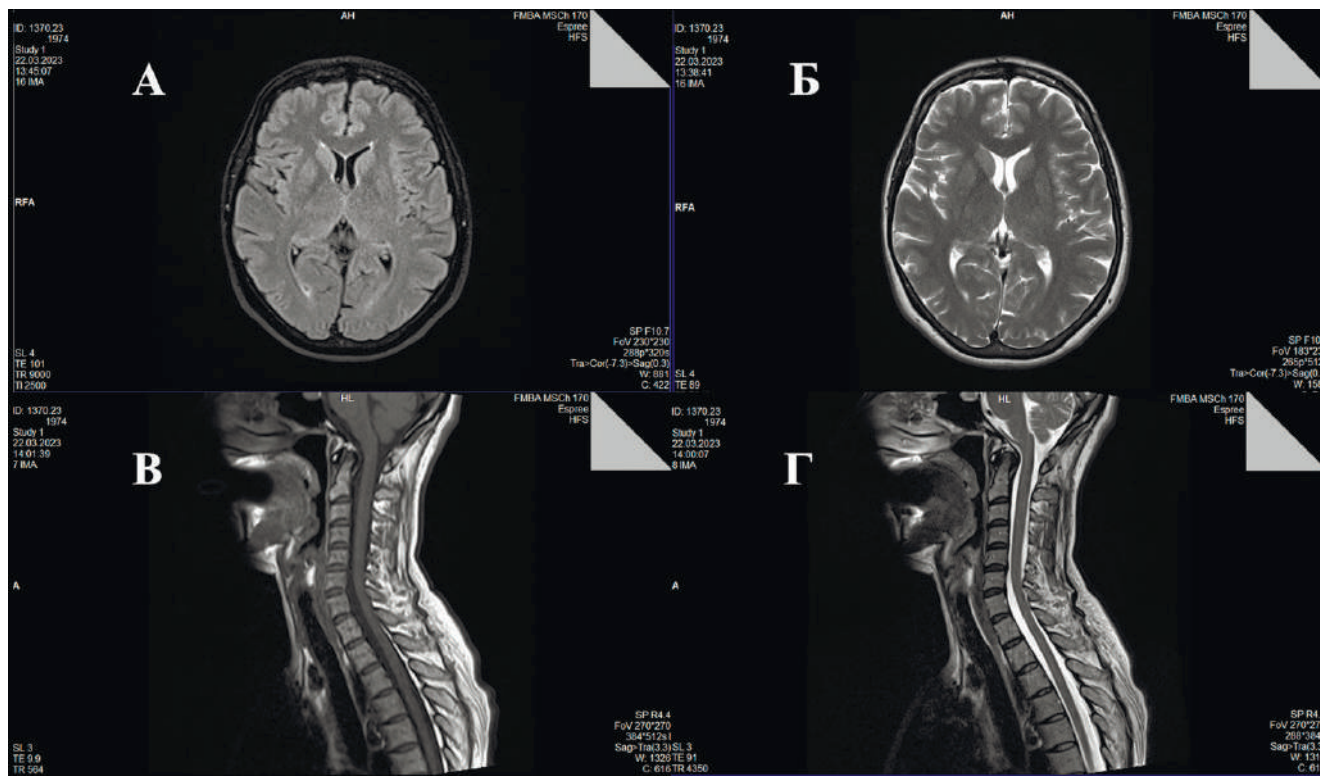


РИС. 5. ЭМРТ головного мозга в T1- (А), T2-взвешенном изображении (Б) и МРТ шейного отдела позвоночника в T1- (В), T2-взвешенном изображении (Г)

FIG. 5. MRI of the brain in T1- (A), T2-weighted MR image (Б) and MRI of the cervical spine in T1- (B), T2-weighted MR image (Г)

защитный эффект белка α В-кристаллина в отношении некоторых токсических эффектов, связанных с неправильно сложенным десмином, на стабильно трансфицированных клеточных линиях [11, 12].

Патогенный вариант нуклеотидной последовательности приводит к миссенс-замене и/или нуклеотидной замене, обнаружен в гетерозиготном состоянии в позиции 219421340, локализованной во 2 хромосоме

6 экзоне гена *DES*, с однонуклеотидной заменой A>G (референсная последовательность NM_001927.4: c.1024A>G, p.(Asn342Asp); Chr2:219421340) [9].

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов Human Genome Assembly, Exome Sequencing Project v. 6500 (ESP6500), «1000 геномов», Russian Exome Aggregation Consortium (RuExAc). Полученные

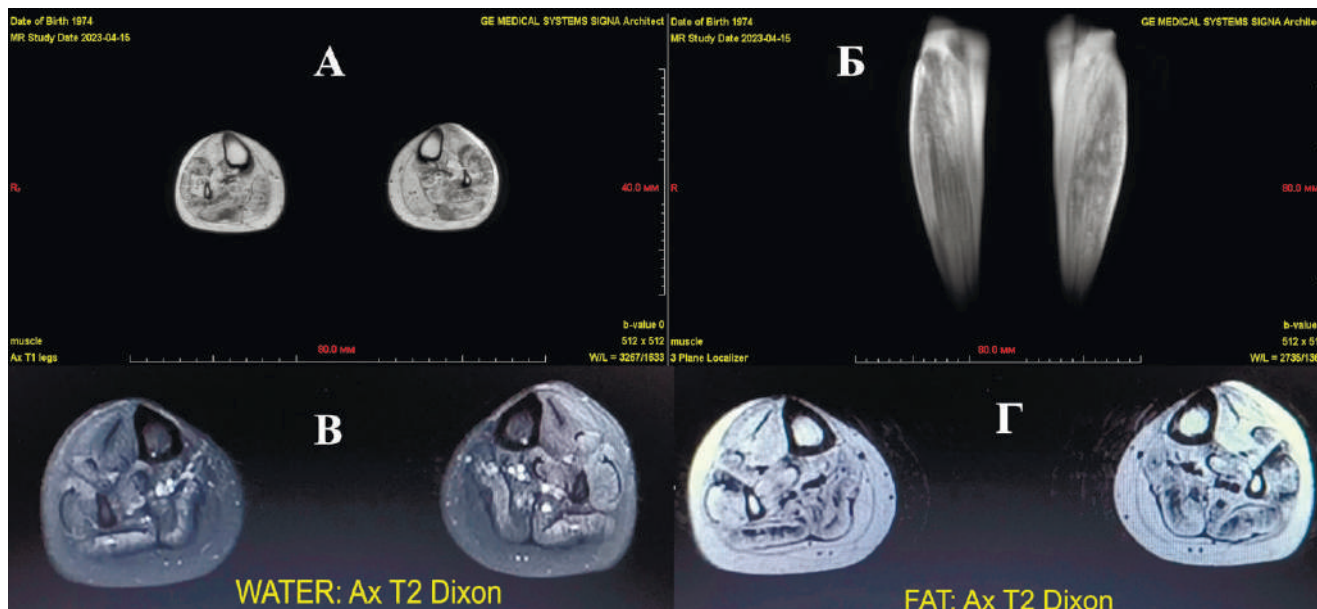


РИС. 6.
MPT (T1-SE) мышц голени аксиально (А) и фронтально (Б).
MPT (T2 Dixon) мышц голени аксиально: водная фракция (В) и жировая фракция (Г)

FIG. 6.
MRI (T1-SE) of the calf muscles axially (A) and frontally (Б)
MRI (T2 Dixon) of the calf muscles axially: water fraction (В) and fat fraction (Г)

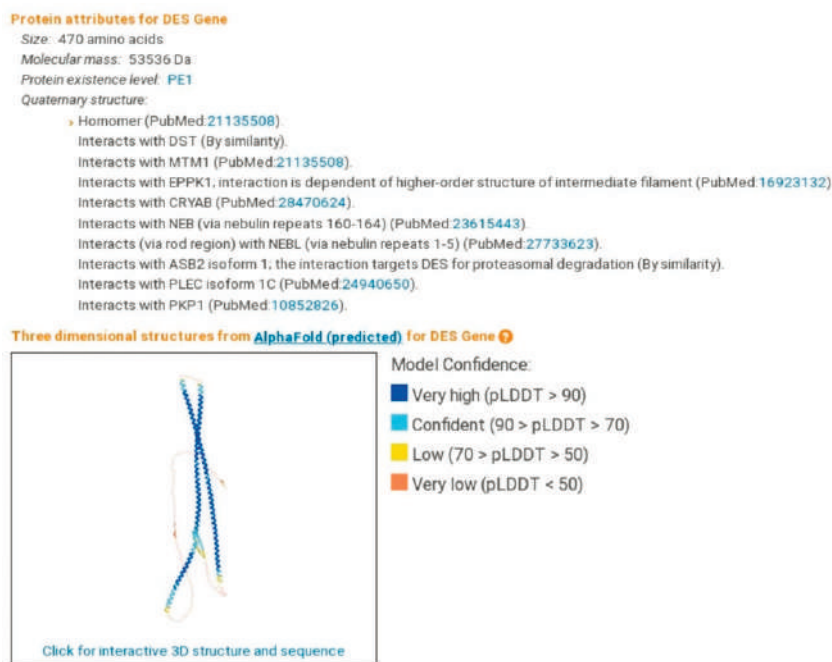


РИС. 7.
Структура белка, связанного с геном *DES*

FIG. 7.
Structure of the protein associated with the *DES* gene

данные секвенирования экзонов включены в базу популяционных частот аллелей RuExAc и данные о вариантах нуклеотидных последовательностей экзонов российской популяции. Результаты обработаны с помощью программного обеспечения Next Generation Sequencing-data (NGSData).

Обнаруженный вариант нуклеотидной экзонной последовательности не зарегистрирован в контрольной выборке ресурса коалиции исследователей Genome Aggregation Database (gnomAD v.4.0.0). При гетерозиготном, гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны в случае миофибриллярной миопатии тип 1 (OMIM 601419) (рис. 8А). Отмечено гетерозиготное состояние гена *DES* при лопаточно-малоберцовом синдроме (скапуло-перонеальный синдром – тип Кайзера) (OMIM 181400) (рис. 8Б), дилатационной кардиомиопатии (OMIM 604765) (рис. 8В). Вариант однонуклеотидной замены с.1024А > G определяют при десмин-ассоциированной миопатии и кардиомиопатии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для постановки диагноза возникает необходимость проанализировать комплекс неврологических и соматических данных, лабораторных и инструментальных обследований. На основании российских рекомендаций проводилась оценка клинической значимости патогенности выявленных вариантов для интерпретации результатов, полученных методами массового параллельного секвенирования [13]. Отмечена высокая диагностическая эффективность секвенирования экзона/генома у обследуемых с вариабельностью клинических симптомов и предполагаемой генетической гетерогенностью заболевания.

Эффективность применения медико-генетических технологий и корректная интерпретация результатов зависит от согласованной работы профессионалов

(клиницисты, лабораторная служба, научные сотрудники). Создание базы данных с секвенированными экзонами и геномами отдельных испытуемых позволяют определять новую генетическую вариабельность наследственной патологии (варианты/гены/фенотипы), оценить генетический груз гетерозиготного носительства наследственных заболеваний [2].

В настоящее время пациентка получает курсовое лечение с применением различных комбинаций витаминов группы В (тиамин, цианокобаламин, фолиевая кислота), левокарнитин, коэнзим Q10, кардиопротекторов, антигипоксантов (мельдоний).

Дифференциальную диагностику миофибриллярной миопатии тип 1 проводят с дилатационной кардиомиопатией, которая встречается в 2 % мутаций гена *DES*. При данной патологии диагностируется дилатация сердца с фракцией выброса менее 45 % и укорочение переднезаднего размера левого желудочка менее 25 % с идиопатическими кардиоаритмиями в виде синус-атриальной или атриовентрикулярных блокад, полной блокады левой ножки пучка Гиса и/или фибрилляций предсердий в молодом возрасте [6, 14]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Отмечена генетическая гетерогенность данной патологии с другими связанными генами (*BAG3, CAPN3, CRYAB, DMD, DNAJB6, DYSF, FLNC, GFAP, LDB3, MYOT, MYPN, NEB, PLEC, SELENON, SYNM, TTN, TTN-AS1*).

Лопаточно-малоберцовый синдром (тип Кайзер) преимущественно наследуется по аутосомно-доминантному типу, реже аутосомно-рецессивному со спорадическими случаями. Данная патология дебютирует в 20-30 лет с парезов в дистальных отделах ног, перонеальной походкой, слабостью и атрофией мышц в плечелопаточной группе и разгибателях стопы с медленным распространением атрофии на проксимальные отделы ног и мускулатуру тазового пояса [15]. При лопаточно-малоберцовом синдроме (тип Кайзер) диагностированы связанные гены *LDB3* и *MYOT*.



РИС. 8. Графическая сеть из 10 основных заболеваний, связанных с миофибриллярной миопатией тип 1 (А), лопаточно-малоберцовым синдромом, тип Кайзер (Б) и дилатационной кардиомиопатией (В) (MalaCards: The Human Disease Database)

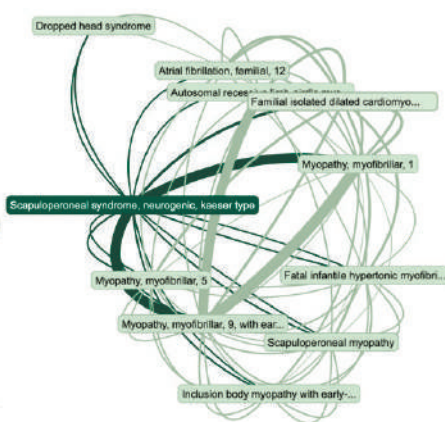
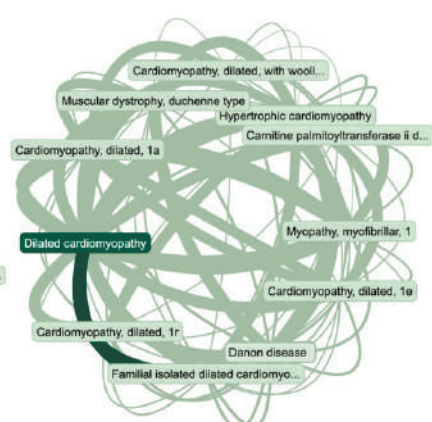


FIG. 8. Graphical network of 10 major diseases associated with myofibrillar myopathy type 1 (A), scapulothoracic syndrome type Kaiser (B), and dilated cardiomyopathy (B) (MalaCards: The Human Disease Database)



В связи с тем, что в большинстве случаев недостаточно сведений о миофибриллярной миопатии и диагностика заболевания несвоевременна без применения специфических методов, в т.ч. медико-генетических, диагноз устанавливается с задержкой в несколько лет [16, 17]. У пациентки нашей клиники диагноз выставлен спустя 9 лет после комплексного обследования, тщательного изучения жалоб и генеалогии, неврологического статуса и лабораторно-инструментальных исследований, что позволило предположить генетическую природу данного заболевания и направить на секвенирование ДНК. Генетическое тестирование было предложено пациентке в 2023 году, как только она впервые обратилась в клинику на прием к неврологу для получения консультации. До 2023 года пациентка нерегулярно обращалась за медицинской помощью к специалистам, не прослеживала связь своего состояния с близкими родственниками.

Учитывая полученные результаты, возникает дополнительная необходимость выполнения сегрегационного анализа с подтверждением методом прямого секвенирования по Сенгеру и определения происхождения данного варианта (наследственный или *de novo*) [17]. Дочери пациентки рекомендовано проводить сегрегационный анализ при планировании беременности и пренатальной диагностике.

ВЫВОДЫ

У пациентки с признаками миофибриллярной миопатии установлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в 6 экзоне гена *DES* с гетерозиготным переходом с.1024A>G и однонуклеотидной заменой А на Г и р.(Asn342Asp) в позиции 219421340 второй хромосомы (Chr2:219421340) (описание аллеля NM_001927.4: с.1024A>G, р.(Asn342Asp) в гетерозиготном состоянии, который не зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomAD v.4.0.0). Диагностированные изменения позволили подтвердить 1 тип миофибриллярной миопатии с применением комплексного подхода и генетической верификацией, что в дальнейшем поможет в диагностике сомнительных наследственных неврологических заболеваний.

В ходе полученных данных: клиническо-неврологического, лабораторного, инструментального и генетического разбора клинического случая орфанной патологии возникает необходимость расширения и накопления новых знаний, а также внедрения молекулярно-генетических технологий в практическую работу врача. Для решения поставленной задачи целесообразно выполнять оценку генетического груза наследственной неврологической патологии в популяциях, изучать и понимать механизмы развития генетических заболеваний с разработкой лечебно-диагностического и профилактического алгоритма. Для медико-генетического прогресса требуется содействие в развитии исследований и их модернизации, обеспечении

материально-технического и кадрового потенциала, что поможет медицинской генетике в России и во всем мире не остаться «орфанной» дисциплиной.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Медицинская генетика: национальное руководство / под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева, С.И. Куцева. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2022:896 с. (Серия «Национальные руководства») - ISBN 978-5-9704-6307-9. [Medical Genetics: National Guidelines / edited by EK Ginter, VP Puzyrev, SI Kutsev. Moscow: GEOTAR-Media 2022:896 p. (Series "National Guidelines") - ISBN 978-5-9704-6307-9. (In Russ.)].
2. Назаренко Л.П., Назаренко М.С. Эпидемиология наследственных болезней в практике здравоохранения: эволюция от теории к технологиям и наоборот. *Медицинская генетика*. 2020; 19(7): 15-16. [Nazarenko LP, Nazarenko MS. Epidemiology of hereditary diseases in healthcare practice: evolution from theory to technology and vice versa. *Medical Genetics*. 2020; 19(7): 15-16. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2020.07.15-16
3. Ключева Е.Г., Голдобин В.В., Александров М.В. и др. Поздний дебют болезни Вильсона – Коновалова (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2022; (32): 47–52. [Klocheva EG, Goldobin VV, Alexandrov MV, et al. Clinical case of late manifestation of Wilson's disease. *Medical alphabet*. 2022; (32): 47–52. (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2022-32-47-52
4. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-правовые аспекты ее решения. *Терапевтический архив*. 2014; 86(12): 3-12. [Novikov PV. The problem of rare (orphan) diseases in the Russian Federation: Medical and normative legal aspects of its solution. *Therapeutic Archive*. 2014; 86(12): 3-12. (In Russ.)].
5. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И.. Патфизиология: учебник: в 2 т. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1: 848. [Novitsky VV, Goldberg ED, Urazova OI. Pathophysiology: Textbook: in 2 vols. 4th ed., revised. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 1: 848. (In Russ.)].
6. van Spaendonck-Zwarts KY, van der Kooij AJ, van den Berg MP, et al. Recurrent and founder mutations in the Netherlands: the cardiac phenotype of DES founder mutations p.S13F and p.N342D. *Neth Heart J*. 2012; 20(5): 219-28. doi: 10.1007/s12471-011-0233-y
7. Dalakas MC, Park KY, Semino-Mora C, et al. Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene. *NEngl J Med*. 2000; 342(11): 770-80. doi: 10.1056/NEJM200003163421104
8. Dalakas MC, Dagvadorj A, Goudeau B, et al. Progressive skeletal myopathy, a phenotypic variant of desmin myopathy associated with desmin mutations.

Neuromuscul Disord. 2003; 13(3): 252-8. doi: 10.1016/S0960-8966(02)00271-7

9. Brodehl A, Hedde PN, Dieding M, et al. Dual color photoactivation localization microscopy of cardiomyopathy-associated desmin mutants. *J Biol Chem.* 2012; 287(19): 16047-57. doi: 10.1074/jbc.M111.313841

10. Иллариошкин С.Н., Селиверстов Ю.А., Ключников С.А. Проблемы ранней диагностики наследственных заболеваний нервной системы. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2021; 66(4): 8–15. [Illarioshkin SN, Seliverstov YuA, Klyushnikov SA. Problems of early diagnosis of hereditary neurological diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2021; 66(4): 8-15. (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-8-15

11. Schroder R, Goudeau B, Simon MC, et al. On noxious desmin: functional effects of a novel heterozygous desmin insertion mutation on the extrasarcomeric desmin cytoskeleton and mitochondria. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12(6): 657-669. doi: 10.1093/hmg/ddg060

12. Goldfarb LG, Olivé M, Vicart P, Goebel HH. Intermediate filament diseases: desminopathy. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 642: 131–64. doi: 10.1007/978-0-387-84847-1_11

13. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019; 18(2): 3-23 [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prokhorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by massively parallel sequencing (MPS) methods (2018 revision, version 2). *Medical Genetics.* 2019; 18(2): 3-23. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

14. Замараева Д.В., Трунина И.И., Котлукова Н.П. и др. Дебют генетически обусловленной дилатационной кардиомиопатии в исходе перенесенного миокардита (клинический случай). Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2020; 8(3): 110–118. [Zamaraeva DV, Trunina II, Kotlukova NP, et al. The manifestation of genetic-related cardiomyopathy after myocarditis (a clinical case). *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2020; 8(3): 110–8. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-1198-2020-8-3-110-118

15. Валикова Т.А., Алифирова В.М., Бычкова И.В., Сабашкина К.Ю. Скапулоперонеальный синдром Старка–Кайзера. Клинический случай. *Бюллетень сибирской медицины.* 2015; 14(6): 115-118. [Valikova TA, Alifirova VM, Vychkova IV, Sabashkina KYu. The clinical case of Stark–Kaeser type scapulooperoneal syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2015; 14(6): 115-118. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2015-6-115-118

16. Асеева А.С., Лебедева Д.И., Белова Е.В. Редкий случай миофибриллярной миопатии. *Уральский медицинский журнал.* 2014; 9(123): 8-12. [Aseeva AS, Lebedeva DI, Belova EV. A rare case of myofibrillar myopathy. *Ural Medical Journal.* 2014; 9(123): 8-12. (In Russ.)].

17. Мясников Р.П., Щербакова Н.В., Куликова О.В. и др. Мутация гена *des* в семье пробанда с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 10(150): 9–16. [Myasnikov RP, Shcherbakova NV, Kulikova OV, et al. *Des* gene mutation in a family of proband with myofibrillar myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russ J Cardiol.* 2017; 10(150): 9–16. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-9-16

Сведения об авторе

Коценко Юлия Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России; e-mail: yuliya_neur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0012-3660>

Information about the author

Yuliya I. Kotsenko – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Neurology and Medical Genetics, Donetsk State Medical University named after M. Gorky of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: yuliya_neur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0012-3660>

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ТАХИ-БРАДИКАРДИИ

Полякова Е.Б.

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

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

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Синдром тахи-брадикардии у взрослых часто является следствием ишемических изменений и выявляется в 50 % случаев среди всех пациентов с синдромом слабости синусового узла. У детей синдром тахи-брадикардии практически не исследовался, генетические механизмы его возникновения не изучены, а определение тактики ведения затруднено в связи с необходимостью купирования у пациентов как жизнеугрожающей брадикардии, так и тахикардий.

Цель работы. Определить частоту встречаемости обморочных состояний, сердечбиений и электрокардиографических маркеров, а также изучить частоту и представленность генетических мутаций, ассоциированных с развитием сердечных каналопатий и кардиомиопатий, у детей с синдромом тахи-брадикардии.

Материалы и методы. Обследованы 18 пациентов с синдромом тахи-брадикардии в возрасте от 1 до 17 лет (в среднем 11.3 ± 4.97) без органических заболеваний сердца, прошедшие полное кардиологическое обследование с генетическим анализом.

Результаты. У 67 % детей в клиническом статусе отмечались обморочные состояния, у 56 % – сердечбиения, у 39 % – плохая переносимость физических нагрузок. Сочетание нарушения функции синусового узла с атриовентрикулярной блокадой I степени выявлено в 56 % случаев, у одного ребенка – с атриовентрикулярной блокадой I–II степени. У 6 детей имплантированы антиаритмические устройства, у одного проведена операция радиочастотной катетерной аблации, 7 пациентов получали терапию антиаритмическими препаратами. У 78 % пациентов были выявлены варианты в различных генах, ассоциированных с развитием каналопатий, аритмий или кардиомиопатий.

Заключение. Только 17 % детей с синдромом тахи-брадикардии не предъявляют жалоб. Синдром тахи-брадикардии с наджелудочковыми тахикардиями может быть первым проявлением структурной патологии сердца. Генетическое исследование должно входить в план обследования детей с синдромом тахи-брадикардии, т.к. позволяет диагностировать генетические механизмы прогрессирующих органических заболеваний миокарда, кардиомиопатий, ранние проявления которых не всегда выявляются у детей при стандартном обследовании.

Ключевые слова: синдром тахи-брадикардии, генетика синдрома слабости синусового узла, сердечные аритмии, нарушения проводимости сердца, прогрессирующие заболевания сердца, кардиомиопатии, дети

Статья поступила: 24.02.2025
Статья принята: 15.07.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Полякова Е.Б. Клинико-электрокардиографические особенности и результаты генетического обследования детей с синдромом тахи-брадикардии. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 79-91. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.8

CLINICAL AND ELECTROCARDIOGRAPHIC FEATURES AND RESULTS OF GENETIC TESTING OF CHILDREN WITH TACHY-BRADYCARDIA SYNDROME

Polyakova E.B.

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

Corresponding author:

Ekaterina B. Polyakova,

e-mail: e_polyakova75@mail.ru

RESUME

Background. Tachy-bradycardia syndrome in adults is often a result of ischemic changes and is detected in 50 % of cases among all patients with sick sinus syndrome. Tachy-bradycardia syndrome has not been studied in children, the genetic mechanisms have not been studied, and the definition of treatment tactics is difficult due to the need to treat both life-threatening bradycardia and tachyarrhythmias in patients.

The aim. To determine the frequency of occurrence of syncope, palpitations and electrocardiographic markers and to study the frequency and representation of genetic mutation associated with the cardiac channelopathies and cardiomyopathies in children with tachy-bradycardia syndrome.

Materials and methods. Eighteen patients with tachy-bradycardia syndrome aged 1 to 17 years (on average 11.3 ± 4.97) without structural heart diseases were examined, who underwent a complete cardiological examination with genetic analysis.

Results. 67 % of children in clinical status had syncope, 56 % had palpitations, 39 % had low tolerance of physical activity. A combination of sinus node dysfunction with atrioventricular block I was detected in 56 % of cases, one child had atrioventricular block of I–II degrees. Antiarrhythmic devices were implanted in 6 children, radiofrequency catheter ablation was performed in one, and 7 patients were treated with antiarrhythmic drugs. Variants in various genes associated with channelopathies, arrhythmias or cardiomyopathies were identified in 78 % of patients.

Conclusion. Only 17 % of children with tachy-bradycardia syndrome have not complains. Tachy-bradycardia syndrome with supraventricular tachyarrhythmias may be the first manifestation of a structural pathology of the heart. A genetic study should be included in the examination of children with tachy-bradycardia syndrome, as it allows to diagnose the genetic mechanisms of progressive cardiac conduction diseases, cardiomyopathies, the early manifestations of which are not always detected in children during a standard examination.

Keywords: tachy-bradycardia syndrome, genetic of sick sinus syndrome, cardiac arrhythmias, cardiac conduction diseases, progressive heart diseases, cardiomyopathy, children

Received: 24.02.2025

Accepted: 15.07.2025

Published: 24.09.2025

For citation: Polyakova E.B. Clinical and electrocardiographic features and results of genetic testing of children with tachy-bradycardia syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 79-91. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.8

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром тахикардии-брадикардии (СТБ) является одним из вариантов синдрома слабости синусового узла (СССУ) по мнению, как зарубежных исследователей, так и отечественных клинических рекомендаций [1-4]. Электрокардиографическим (ЭКГ) проявлением СТБ является чередование синусовой брадикардии с наджелудочковыми тахикардиями. При первом описании синдрома в 1954 году Short D. отметил смену синусовой брадикардии на мерцание предсердий и предложил термин «синдром альтернирования брадикардии и тахикардии», а первое полное клиническое описание пациента было представлено почти через 20 лет [5].

СТБ является причиной для большинства имплантаций электрокардиостимуляторов (ЭКС) в США и считается болезнью пожилых, т.к. заболеваемость им возрастает пропорционально увеличению возраста пациента [6, 7]. Среди взрослых пациентов с СССУ СТБ занимает не менее 50 % [6, 8], а среди детей с СССУ в единичных работах указана значительно меньшая представленность СТБ – в 15 % [9]. Причины развития СССУ и СТБ крайне разнообразны, в том числе, кроме возрастной инволюции синусового узла, имеет значение его травматическое повреждение при коррекции врожденных пороков сердца [1-3]. Значительные сложности возникают в определении тактики ведения в связи с необходимостью купирования у пациентов с СТБ как жизнеугрожающей брадикардии, так и тахикардий, значительно снижающих качество жизни. У детей синдром тахи-брадикардии практически не исследовался, а генетические механизмы его возникновения не изучены.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить частоту встречаемости обморочных состояний, сердцебиений и электрокардиографических маркеров, а также изучить частоту и представленность генетических мутаций, ассоциированных с развитием сердечных каналопатий и кардиомиопатий, у детей с синдромом тахи-брадикардии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (г. Москва) в 2021–2024 гг. нами было обследовано 18 пациентов с СТБ в возрасте от 1 до 17 лет (в среднем 11.3 ± 4,97) без органических заболеваний сердца. Всем детям проводился сбор анамнеза с детальной оценкой всех жалоб, тщательный анализ данных семейного анамнеза, лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи). Полное кардиологическое обследование включало ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях в положении лежа и стоя, Холтеровское 24-часовое мониторирование (ХМ) в 3-х или 12-ти отведениях,

а также эхокардиографию (ЭХО-КГ) с доплерографией сосудов для исключения органических заболеваний сердца. Тест с дозированной физической нагрузкой – тредмил-тест (ТТ) по протоколу Брюса – был проведен 14 детям в возрасте 6–17 лет. Диагноз «синдром слабости синусового узла» был установлен согласно клинко-ЭКГ классификации Школьниковой М.А., применяемой в педиатрии [4, 10]. Активная клино-ортостатическая проба была проведена для исключения рефлекторной причины синкопальных состояний у семерых пациентов 7–17 лет. Вторичные причины развития заболевания были исключены при проведении дополнительных исследований по показаниям (ультразвуковое исследование щитовидной железы и др.). Всем 18 пациентам в различных лабораториях было проведено полноэкзомное или полногеномное секвенирование для выявления генетических вариантов, ассоциированных с развитием кардиомиопатий и каналопатий, Проведенное исследование когортное, нерандомизированное.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (протокол № 7 от 10.09.2019). Родителями детей было подписано информированное согласие, форма которого утверждена этическим комитетом Института.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования с клиническими и ЭКГ особенностями пациентов с СТБ представлены в таблице 1. Длительность наблюдения составила от 6 до 168 мес. (в среднем 61.7 мес.), большая часть детей наблюдалась в течение нескольких лет, в том числе амбулаторно. Представлены максимально выраженные ЭКГ изменения, зарегистрированные нами при обследовании в течение всего их наблюдения. Среди наших пациентов не было профессиональных спортсменов и занятия дополнительными физическими нагрузками (футбол, хореография, настольный теннис и т.д.) у них не превышали 2–3 часов в неделю. У 12 детей (67 %) в клиническом статусе отмечались обморочные состояния, у 10 детей (56 %) сердцебиения, у 7 детей (39 %) плохая переносимость физических нагрузок, 1 ребенок внезапно умер. Рефлекторный генез обморочных состояний был исключен после анализа данных об условиях развития обмороков на основании отсутствия взаимосвязи с провоцирующими факторами в виде длительного ортостаза, пребывания в душных помещениях, медицинских манипуляций и т.д. У 2-х детей раннего возраста мы не отметили специфических для аффективно-респираторных приступов провоцирующих факторов в виде «закатываний», болевых триггеров и т.д., что позволило нам исключить этот вид обмороков. Активная клино-ортостатическая проба была отрицательная у всех семи пациентов 7–17 лет с обмороками. Паузы ритма по данным ХМ превышали 2 сек. у 9 детей, из них у 5 детей были более 3 сек. (в дневное время у троих, у двоих ночью),

а у одного ребенка достигали 6 сек. (рис. 1). Сочетание нарушения функции синусового узла с атриовентрикулярной (АВ) блокадой I степени выявлено в 56 % случаев, и еще у одного ребенка (в 6 %) – с АВ блокадой I-II степени. Нарушение внутрижелудочкового проведения отмечалось у 15 детей (83 %), при чем, в большинстве эти изменения проявлялись неполной блокадой правой ножки пучка Гиса с переходом в полную блокаду правой ножки пучка Гиса у одного ребенка, и сочетались у двоих пациентов с блокадой задней ветви левой ножки пучка Гиса и с блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса в одной случае. У троих детей были выявлено удлинение интервала QT в течение суток, однако, критериев для диагностики первичного синдрома удлиненного интервала QT было недостаточно. Только у 1 ребенка отмечалось снижение фракции выброса по данным ЭХО-КГ до 57 %, у остальных насосная функция сердца была не изменена. Изменения по данным ЭХО-КГ у двух детей, которые подробнее описаны в обсуждении, мы не связываем с развитием аритмогенной кардиомиопатии.

Только у 17 % (3 детей) отмечался отрицательный генетический тест, у 78 % были выявлены варианты в различных генах, ассоциированных с развитием каналопатий, аритмий или кардиомиопатий. Максимальную представленность среди всех выявленных мутаций имели генетические варианты в гене *SCN5A* – у 6 пациентов (33 %), причем у одного ребенка в сочетании с мутацией в гене *ANK2*. У 1 пациента (5 %) 16-ти лет (№ 16) выявлено 2 варианта в гене *BVES*, один из которых расценен как вероятно-патогенный, а другой – вариант неясной значимости, их наличие может приводить к развитию аутосомно-рецессивной конечностно-поясничной мышечной дистрофии, тип 25 (ОМИМ: 616812) и не ассоциировано с развитием кардиальной патологии.

По результатам обследования у 6 (33 %) детей имплантированы антиаритмические устройства (4 ЭКС и 2 кардиовертера-дефибрилятора), у одного проведена операция радиочастотной аблации (РЧА). Примеры ЭКГ-изменений нескольких наших пациентов по данным стандартной ЭКГ и ХМ после имплантации ЭКС представлены на рисунках 2, 3. Семеро из наших пациентов имели значительную представленность в течение суток и высокую частоту тахикардий по данным ХМ, и жалобы на приступы сердцебиений, что потребовало назначения антиаритмической терапии, которую эти пациенты получали в преимуществе практически постоянно, а в трех случаях – курсами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одними из наиболее характерных клинических проявлений для СТБ являются синкопальные состояния аритмогенного генеза и ощущения сердцебиений, причинами которых служит внезапное прекращение тахикардий с последующими длительными паузами ритма [8]. В нашей группе основными жалобами стали обморочные состояния у 67 % детей и приступы сердцебиений у 56 % детей. Мы предполагаем с высокой

долей вероятности аритмогенный генез синкопальных состояний у наших пациентов при учете отсутствия специфических провоцирующих факторов развития рефлекторных приступов и отрицательной клино-ортостатической пробы. У 7 детей (39 %) был отмечен другой клинический признак – плохая переносимость физических нагрузок, которая, вероятно, обусловлена хронотропной недостаточностью за счет брадикардии и характерна для 20–60 % взрослых пациентов [8]. Тромбоэмболия, которая также развивается вследствие резких перепадов частоты сердечных сокращений (ЧСС), более характерна для СТБ, чем для других вариантов СССУ [11], но этот признак не был отмечен ни у одного из наших детей. У трех наших пациентов какие-либо жалобы отсутствовали, что также иногда имеет место по данным других исследований [12].

Любые ЭКГ методики – ЭКГ, ХМ, ТТ – являются диагностически значимыми для установления диагноза СТБ согласно Российским рекомендациям [2, 3, 4], однако в зарубежных исследованиях иногда фигурирует алгоритм обследования, согласно которому диагноз устанавливается на основании данных ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях данных анамнеза после исключения вторичных причин (гормональные изменения и т.д.), а холтеровское мониторирование ЭКГ, стресс-тест, лекарственные пробы являются дополнительными [13]. В рекомендациях АСС/АНА/НРС упоминается об отсутствии необходимости проведения электрофизиологического исследования на первом этапе обследования пациентов с подозрением на СССУ. По мнению исследователей, электрофизиологическое исследование, относящееся при СССУ ко IIb классу показаний, может быть выполнено уже после получения негативного результата теста с физической нагрузкой и длительного мониторинга ЭКГ [1].

В детской практике основным методом диагностики СССУ и СТБ является ХМ, в течение которого с большей вероятностью можно зарегистрировать кратковременные ЭКГ-феномены [4, 10]. По данным ХМ также можно выявить снижение средней суточной ЧСС, что дает возможность проведения дифференциальной диагностики СТБ от хронической непароксизмальной тахикардии, при которой на ЭКГ также регистрируется чередование наджелудочковых, часто групповых эктопий, с синусовым ритмом. Эпизоды выраженной брадикардии и снижение средней суточной ЧСС по данным ХМ не менее чем на 20 % от нормы отмечались у всех наших пациентов, что и послужило обоснованием для установления диагноза «СССУ», хотя максимальная продолжительность пауз ритма не всегда превышала 1,5 сек (табл. 1). При обследовании наших пациентов паузы ритма по данным ХМ составляли максимально 6 секунд у 1 ребенка и превышали 3 секунды у 5 детей, что не противоречит литературным данным. В единичных зарубежных описаниях клинических случаев синдрома тахи-брадикардии у подростков фигурирует продолжительность зарегистрированной асистолии длительностью 7,2 и 4,5 сек [14, 15]. Наджелудочковые эктопии и тахикардии также были зарегистрированы

у наших детей, и были достаточно разнообразны: одиночные, парные, групповые предсердные экстрасистолы, эпизоды узловой тахикардии, пароксизмы предсердной тахикардии, фибрилляции предсердий (табл. 1). Согласно существующим представлениям о механизмах развития и течения СССУ, лежащим в основе

классификации СССУ у детей, на фоне прогрессирующего снижения активности синусового и атриовентрикулярного узлов при СТБ представленность агрессивного источника гетеротопного ритма постепенно возрастает, что может проявляться увеличением процентной представленности наджелудочковых эктопий.



Узловая тахикардия с ЧСС=130 уд/мин с посттахикардитической паузой 1710 мс, последующий эпизод узлового ритма с ЧСС=43–67 уд/мин. Одиночные, парные наджелудочковые экстрасистолы, эпизоды узловой тахикардии, замещающий узловой ритм, эпизоды асистолии 3093 мс и 4576 мс.

AV-nodular tachycardia with a heart rate of 130 beats/min with a post-tachycardic pause of 1710 ms, followed by an episode of AV-nodular rhythm with a heart rate of 43–67 beats/min. Single and paired supraventricular extrasystoles, episodes of AV-nodal tachycardia, a substitutive nodal rhythm, episodes of asystole of 3093 ms and 4576 ms.

РИС. 1. Фрагменты электрокардиограммы и Холтеровского мониторинга пациента № 4 до имплантации электрокардиостимулятора

FIG. 1. Fragments of electrocardiogram and Holter monitoring of patient No. 4 before implantation of pacemaker

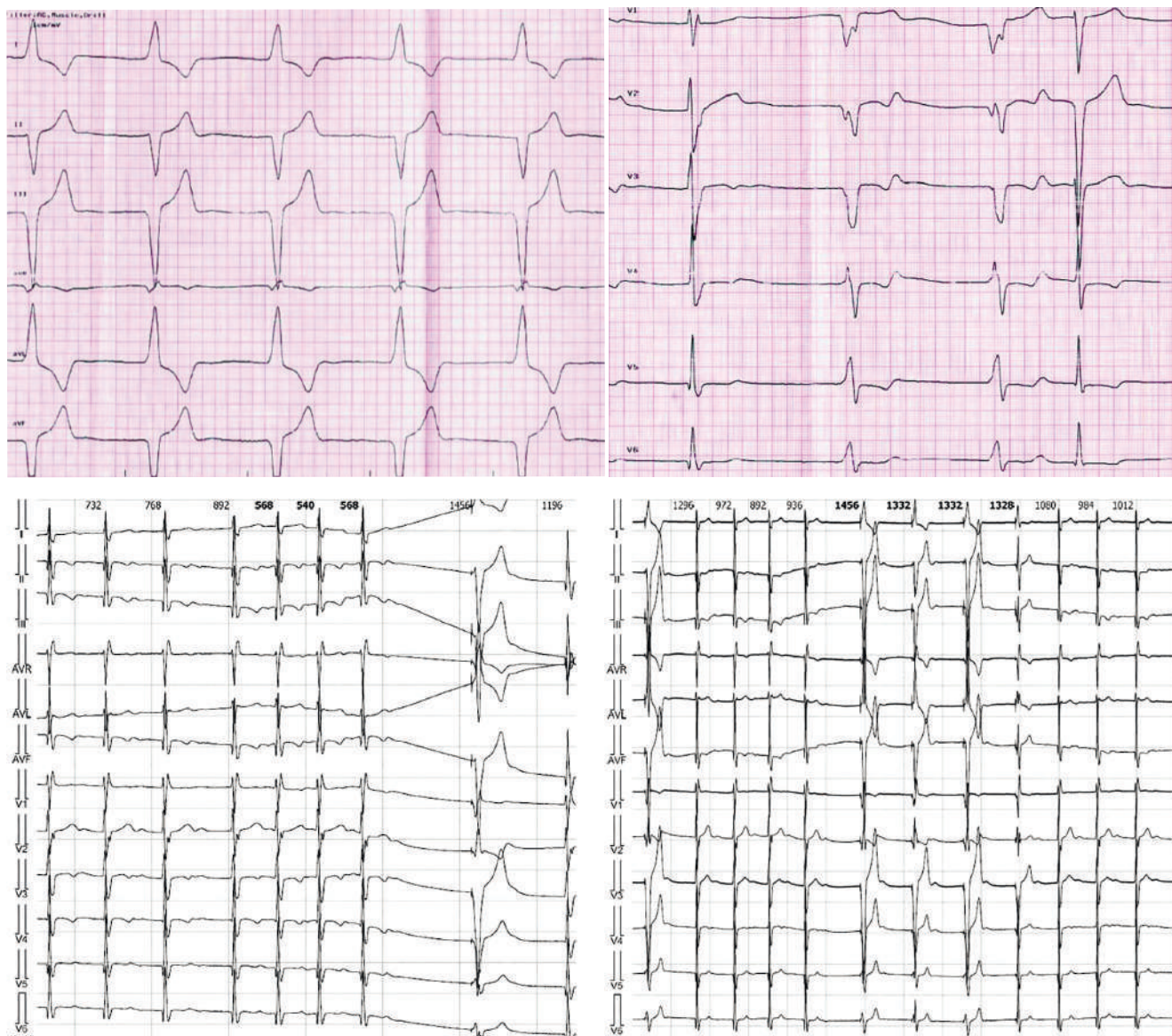
ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ТАХИ-БРАДИКАРДИИ
ТАБЛЕ 1
CLINICAL AND ELECTROCARDIOGRAPHIC FEATURES IN CHILDREN
WITH TACHY-BRADYCARDIA SYNDROME

Номер случая	Возраст (годы), пол	Длительность катамнеза (мес)	Жалобы	Брадикардии, тахикардии	АВБ, степень	Максимальная продолжительность пауз ритма по данным ХМ (мс)	Нарушение внутрисердечной проводимости, особенности QT	ФВ (%)	Ген с вариантом, класс патогенности	Лечение
1	7, Ж	156	О, ПС, ППФН	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ, УТ, ФП	I	1600	НБПНПГ	70	TN13K, ВПАТ	ААТ
2 (субс 1)	17, М	84	О, ПС	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ, УТ, ФП	I	1525	НБПНПГ, БПВЛНПГ	66	TN13K, ВПАТ	Курсы ААТ
3	11, Ж	68	О, ППФН, ПС, ВСС в 13 лет	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ, УТ, ФП	I	5202	НБПНПГ, ЛБПНПГ	70	SCN5A (2 варианта), ВПАТ	ЭКС, ААТ
4	12, М	168	ПС	СССУ, ОУЭ, ПУЭ, ГУЭ, УТ	-	4576	НБПНПГ	65	PRDM16, ВПА	ЭКС, ААТ
5	12, Ж	48	О, ППФН	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ, ППТ, ФП	I	6000	НБПНПГ	70	SCN5A (2 варианта), ВПАТ	КД, курсы ААТ
6 (субс 5)	3, Ж	54	О, ППФН	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ, ППТ	I	6252	НБПНПГ	69	SCN5A (2 варианта), ВПАТ	КД
7	14, Ж	6	О, ПС, ППФН	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ, ФП	-	1608	-	57	TTN, ВПАТ	ААТ
8	11, Ж	17	ПС	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ	I	1692	НБПНПГ	72	PRKAG2, НЗ	
9	5, М	76	О, ППФН	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ	I	3506	НБПНПГ, НБЗВЛНПГ	71	SCN5A (2 варианта), ВПАТ	ЭКС
10 (субс 9)	1, Ж	24	О	СССУ, ОПЭ, ГПЭ	I	2800	НБПНПГ		SCN5A, ВПАТ	

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

Номер случая	Возраст (годы), пол	Длительность катамнеза (мес)	Жалобы	Брадикарitmии, тахикарitmии	АВБ, степень	Максимальная продолжительность паузы ритма по данным ХМ (мс)	Нарушение внутриведудочковой проводимости, особенности QT	ФВ (%)	Ген с вариантом, класс патогенности	Лечение
11	16, Ж	5	О, ПС	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ГПЭ	-	1370	-	72	-	-
12	17, Ж	143	О	СССУ, ОУЭ, ПУЭ, ГУЭ	I	1628	НБПНПГ	66	ТВХ5, ВПАТ	-
13	12, Ж	135	О, ПС	СССУ, ППЭ	I, II	4770	НБПНПГ	69	-	ЭКС, курсы ААТ
14	5, Ж	19	-	СССУ, ГПЭ, УТ	-	1100	НБПНПГ, удлинение QT	70	САСМА1С, ПАТ	-
15	16, Ж	6	О, ПС	СССУ, ОПЭ, ППЭ	-	1628	НБПНПГ, НБЗВЛНПГ	69	-	-
16	16, М	23	ППФН, ПС	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ГПЭ, УТ	I	2204	-	68	ВЕС (2 варианта), ВПАТ и НЗ	рЧА
17	12, Ж	23	-	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ГПЭ	-	1844	НБПНПГ, удлинение QT	61	PLN, АСТN2 (НЗ)	-
18	14, М	56	-	СССУ, ППЭ	-	2704	НБПНПГ, удлинение QT	74	SCN5A, ANK2 ВПАТ	-

Примечания: ААТ – антиаритмическая терапия, БПВЛНПГ – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, ВПАТ – вероятно патогенный, ВСС – внезапная сердечная смерть, ГПЭ – групповая предсердная экстрасистолия, ГУЭ – групповые узловые экстрасистолы, Ж – женский, КД – кардиовертер-дефибриллятор, М – мужской, НБЗВЛНПГ – неполная блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса, НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса, НЗ – неопределенного значения, О – обмороки, ОПЭ – одиночные предсердные экстрасистолы, ОУЭ – одиночные предсердные экстрасистолы, ПАТ – патогенный, ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса, ППТ – пароксизмы предсердной тахикардии, ППФН – плохая переносимость физических нагрузок, ППЭ – парные предсердные экстрасистолы, ПУЭ – парные узловые экстрасистолы, ПС – приступы сердцебиений, рЧА – радиочастотная абляция, СССУ – синдром слабости синусового узла, УТ – узловая тахикардия, ФВ – фракция выброса, ФП – фибрилляция предсердный, ЭКС – электрокардиостимулятор.



Ритм электрокардиостимулятора в режиме VVI с базовой ЧСС 60/мин, единичные узловые сокращения. Узловой ритм, групповые узловые экстрасистолы, одиночный комплекс и эпизод ритма от электрокардиостимулятора в режиме VVI 45 имп/мин.

Pacemaker rhythm VVI, base heart rate 60 imp/min, single AV-nodal complexes. AV-nodal rhythm, group AV-nodal extrasystoles, single complex and rhythm episode of pacemaker rhythm VVI, base heart rate 45 imp/min.

РИС. 2.

Фрагменты электрокардиограммы и Холтеровского мониторирования пациента № 4 после имплантации электрокардиостимулятора

FIG. 2.

Fragments of electrocardiogram and Holter monitoring of patient No. 4 after pacemaker implantation

Стартуя с одиночных и парных наджелудочковых экстрасистол, СТБ постепенно прогрессирует до высокой представленности тахиаритмий на фоне снижения функциональной активности синусового узла с постоянно существующим конкурентным ритмом [10]. Сочетание СТБ с АВ блокадами и с внутрижелудочковыми блокадами, которые мы выявили соответственно в 56 % и 83 % случаев у наших детей, достаточно типично и для взрослых больных и обусловлено, в том числе, прогрессированием фиброза, с которым и связывают возрастное развитие СТБ.

Вероятно, наследственный генез СТБ у большинства пациентов нашей группы подтверждается высокой частотой (72 %) выявления генетических вариантов, ассоциированных с развитием каналопатий, аритмий или кардиомиопатий. Варианты в гене *TNNT3K*, выявленные у двух сибсов (№ 1 и № 2) описаны у пациентов с типичными для СТБ нарушениями сердечного ритма и проводимости, иногда с дилатационной кардиомиопатией (ОМИМ: 613932#0001), тщательное динамическое исследование данных ЭХО-КГ обоих пациентов в катамнезе и на данный момент патологии не выявило.

В литературе описаны разнообразные гены, варианты в которых ассоциированы с развитием CCCU и СТБ у пациентов детского и взрослого возраста [16, 17, 18]. Однако упоминания о детях встречаются преимущественно при описании семейных серий или отдельных клинических случаев, в том числе заболеваний с манифестацией во внутриутробном периоде [19, 20, 21]. В нашей группе у внезапно умершего в 13 лет ребенка (№ 3) с прогрессирующим нарушением внутрижелудочковой проводимости от неполной до полной блокады правой ножки пучка Гиса при генетическом исследовании были выявлено 2 вероятно патогенных варианта гена *SCN5A*, находящихся в транс-положении (компаунд-гетерозигота), а по данным аутопсии отмечалось выраженное фибрирование обоих предсердий, не визуализирующееся по данным ЭХО-КГ. В других семейных случаях – № 5, 6 и № 9, 10 было также выявлено по 2 вероятно патогенных миссенс-варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *SCN5A*. Взаимосвязь мутаций в гене *SCN5A* с развитием сердечных заболеваний с различными ЭКГ фенотипами, в том числе CCCU и синдрома Бругада, продемонстрирована в большом количестве исследований [21, 22, 23], в нашем исследовании максимальное количество – треть всех выявленных вариантов было именно в гене натриевых каналов *SCN5A*. У нашей пациентки № 8 выявлен вариант неясной значимости в гене *PRKAG2*, варианты в котором ассоциированы с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (OMIM: 194200) и с гипертрофической кардиомиопатией, тип 6 (OMIM: 600858), однако структурных изменений мы у нее не выявили. В случае № 12 имел место врожденный характер СТБ, а также порок развития верхних конечностей без врожденного порока сердца, это позволило заподозрить синдром Холта – Орама, подтвержденный позже выявлением структурного генетического варианта гена *TBX5* (OMIM: 142900). У пациента № 18 в картине заболевания обращало на себя внимание увеличение интервала QTc максимально до 510 мс по данным ХМ, расцененное как нарушение адаптации интервала QT к ЧСС, по данным ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях и ТТ QTc не превышал 449 мс и 418 мс соответственно. При генетическом исследовании у пациента были выявлены вероятно патогенные варианты гена *SCN5A* (OMIM:603830) и гена *ANK2* (OMIM:600919), которые оба ассоциированы с синдромом удлиненного интервала QT. У пациентки № 14 кроме ЭКГ проявлений СТБ было выявлено стойкое замедление QTc в течение 97 % времени максимально до 482 мс по данным ХМ и замедление QTc до 462 мс на ЭКГ после 10 приседаний. Особенности электрической систолы были расценены как нарушение адаптации интервала QT к ЧСС, а у девочки в дальнейшем была выявлена патогенная мутация в гене *SACNA1C*, которая иногда описывается у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, тип 8 (OMIM 618447). Пациентка № 17 также кроме СТБ имела стабильное увеличение QTc в течение суток по данным ХМ максимально до 527 мс и QTc до 512 мс на ЭКГ после 10 приседаний. В течение катмнеза у ребенка появилась тенденция



Одиночные наджелудочковые экстрасистолы, эпизоды узлового ритма с АВ-диссоциацией с синусовыми «захватами», эпизоды навязывания ритма от КД в режиме VVI 50 имп/мин.

Single supraventricular extrasystoles, episodes of nodal rhythm with AV dissociation with sinus «captures», episodes of rhythm imposition from cardioverter defibrillator VVI, base heart rate 50 beats/min.

РИС. 3.
Фрагменты Холтеровского мониторинга пациентки № 6 после имплантации кардиовертера-дефибриллятора

FIG. 3.
Fragments of Holter monitoring of patient No. 6 after implantation of a cardioverter defibrillator

к увеличению электромеханической задержки обоих желудочков, снижение ротации основания левого желудочка и замедление скручивания и раскручивания левого желудочка, выявленные по данным ЭХО-КГ, что по нашему мнению, связано с начальными признаками кардиомиопатии. При генетическом обследовании у ребенка выявлены вариант неясной значимости в генах *PLN* и *ACTN2*, патогенные варианты в которых могут приводить к развитию дилатационной или гипертрофической кардиомиопатии, (OMIM:609909) и (OMIM:612158), однако, результаты валидации по Сэнгеру не однозначны, а от магнитно-резонансной томографии (МРТ) родители пациентки отказались.

Пациентке № 7, имеющей в клинической картине несколько синкопальных состояний, СТБ с фибрилляцией предсердий, снижение фракции выброса до 57 % по данным ЭХО-КГ и вероятно патогенную мутацию в гене *TTN*, проведена МРТ сердца с контрастированием, где выявились участки фиброзирования миокарда левого предсердия, митрального и трикуспидального клапанов в небольшом объеме. Вариант *TTN*, выявленный у этой пациентки, может приводить к дилатационной кардиомиопатии (ОМИМ 604145), начальными проявлениями которой вероятно и являются фиброз и нарушение насосной функции миокарда. У 11-летнего мальчика № 4 при генетическом исследовании выявлен вероятно патогенный вариант гена *PRDM16*, который описан при синдроме некомпактного миокарда левого желудочка, тип 8, а при проведении МРТ с контрастированием обнаружены фиброзные изменения левого и правого предсердий, межпредсердной перегородки и устьев легочных вен и неравномерное накопление контраста по передней стенке правого желудочка на уровне трабекулярной части. Критерием включения в нашу группу детей было отсутствие структурных заболеваний сердца. В течение наблюдения у 3 наших больных (№ 7, 11, 17), после получения положительного генетического теста на наличие вариантов, ассоциированных с развитием и каналопатий, мы смогли выявить функциональные отклонения, которые могут свидетельствовать о начальных признаках формирования органической патологии, в одном случае (№ 3) наблюдали прогрессирование нарушения проводящей системы сердца. Результаты генетического исследования у сибсов № 1 и № 2 позволили акцентировать внимание на необходимости регулярной оценки состояния полостей сердца и его сократительной способности по данным ЭХО-КГ для возможности своевременной коррекции начальных признаков кардиомиопатии. СТБ с наджелудочковыми тахикардиями может быть первым проявлением структурной патологии сердца. По нашему мнению, генетическое исследование должно входить в план обследования детей с СТБ, т.к. оно позволяет выявить генетические механизмы прогрессирующих органических заболеваний миокарда и кардиомиопатий, а также выделить группу пациентов, которым требуется углубленное обследование, например, МРТ сердца. Критерии для определения показаний к более тщательному обследованию детей для исключения структурной патологии сердца должны быть разработаны на более крупных выборках пациентов детского возраста с СТБ.

Лечение синдрома тахи-брадикардии представляет значительные сложности, т.к. часть пациентов нуждается в антиаритмической терапии, побочными эффектами от которой часто является брадикардия. Однако, урежение ритма, уже изначально диагностированное у пациентов в рамках СТБ, может усугубиться при назначении антиаритмических препаратов. Имплантация ЭКС является методом, купирующим редкий ритм, однако, тахикардии при этом не устраняются. Наиболее оптимальным для лечения у взрослых с СТБ

является сочетанное применение имплантированного ЭКС и антиаритмической терапии или катетерной абляции [24, 25]. В литературе активно обсуждаются преимущества этих методик для взрослых пациентов с СТБ, но нам не удалось найти ни одной работы по сравнению у детей этих методов лечения.

Выбор препаратов с антиаритмическим эффектом у детей ограничен в сравнении со взрослыми [26]. 39 % детей в нашем исследовании получали антиаритмическую терапию препаратами IC класса (аллапинин, пропафенон), бета-блокаторами атенололом, соталолом или амиодароном согласно существующим рекомендациям в возрастных дозировках. Дополнительные сложности у пациентов детского возраста создает необходимость более частой, чем у взрослых коррекции дозы в зависимости от веса и быстрое наступление истощения антиаритмического эффекта, что приводит к необходимости смены препарата.

У взрослых пациентов с СТБ в литературе обсуждаются как режимы стимуляции имплантированного ЭКС, так и предпочтительные места локализации электродов [24, 27]. Радиочастотная катетерная абляция является также возможным вариантом лечения для пациентов с ТБС и фибрилляцией предсердий с уровнем рекомендаций IIa [25] и обсуждается как более эффективная методика для снижения смертности и прогрессирования мерцательной аритмии у пациентов с ТБС в сравнении с ЭКС [25, 27, 28]. В нашей группе РЧА была проведена только у одного пациента (№ 16) с зарегистрированным пароксизмом АВ-узловой реципрокной тахикардии. Имплантация ЭКС является методом лечения CCCU и СТБ у детей и взрослых при наличии показаний [1-4], но ее проведение иногда затруднено из-за возрастных особенностей у пациентов раннего и младшего возраста. В нашей группе 33 % детей нуждались в имплантации антиаритмического устройства, у 2 девочек в связи с диагностированным синдромом Бругада был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, у остальных 4 пациентов проведена имплантация ЭКС.

Альтернативой хирургическому лечению могут стать биологические кардиостимуляторы, разработка которых в настоящее время активно проводится за рубежом [29]. Один из механизмов создания биостимуляторов – дифференцировка *in vitro* стволовых клеток или прямая модификация различных типов сердечных клеток в клетки с пейсмекерными свойствами. Возможно также создание искусственных водителей ритма из инертных кардиомиоцитов в пейсмекерные клетки *in vivo* путем переноса генов с помощью аденовирусных векторов или мезенхимальных стволовых клеток, или инъекций генно-инженерных стволовых клеток [29].

Для некоторых наследственно обусловленных CCCU в последние годы изучается возможность лечения ген-специфическими препаратами [30, 31]. У мышиных моделей можно вызывать или устранять дисфункцию синусового узла, АВ-блокады и желудочковые аритмии, сопровождающие их, путем генетического воздействия на активируемые гиперполяризацией цАМФ-зависимые ионные каналы HCN4, ток If и на каналы GIRK4

и входящий ток калиевого выпрямления IKACH [30, 31, 32]. Тот же эффект в виде устранения генетически обусловленных брадиаритмий может быть достигнут и прямым ингибированием тока IKACH фармакологическим препаратом терциапином-Q [30, 32, 33].

ТБС, как одно из ЭКГ проявлений, описан у пациентов с различными нарушениями сердечной проводимости, дилатационной кардиомиопатией, наджелудочковыми аритмиями и с вариантами в гене *TNNI3K* [19, 34-36]. Исследования активности *TNNI3K*-киназы у людей с вариантами этого гена и различными сердечными фенотипами продемонстрировали как возможное снижение [35, 36], так и повышение активности фермента [34]. У моделей, экспрессирующих более высокие уровни *TNNI3K*, показана большая представленность сердечных аритмий, замедление сердечной проводимости, ремоделирование сердца, а выраженность этих изменений снижается при отсутствии киназной функции белка или при ингибировании *TNNI3K*. Окончательный механизм влияния измененной активности киназы на формирование нарушений сердечного ритма и проводимости неясен, поскольку есть описания как повышения, так и снижения процесса аутофосфорилирования. Особенно полезными могли бы стать разработка и применение селективных препаратов, подавляющих активность *TNNI3K*, для пациентов с выявленными генетическими вариантами, как, например, наши пациенты № 1 и 2. В настоящее время ведутся разработки ингибиторов *TNNI3K*-киназы, наиболее эффективными из которых остаются GSK854, GSK114 и GSK329 [37-39], однако, клинические испытания еще не проводились.

Представляет интерес экспериментальная генная терапия некоторых случаев ТБС, в частности синдрома, обусловленного аномальной реакцией на аденозин, когда аденозин-обусловленные посттахикардитические паузы ритма возникают за счет не снижения автоматизма основного водителя ритма, а за счет «блокады выхода» между синоатриальным узлом и предсердиями. Причиной CCCУ может стать дефицит аденозиндезаминазы 2 (ADA2) – фермента, участвующего в синтезе аденозина, и в этих случаях показана эффективность генной терапии в экспериментальных работах на животных с ТБС в виде улучшения функции сердца и уменьшения симптомов у мышей [40]. Применение биологических кардиостимуляторов и ген-специфической терапии у пациентов с CCCУ в настоящее время изучено недостаточно для внедрения и широкого применения в медицину, но представляет собой перспективное для будущих исследований направление, которое позволит предложить альтернативу или отказаться полностью от устройств временной или краткосрочной стимуляции у пациентов с CCCУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по нашим данным течение синдрома слабости тахи-брадикардии у детей без органической патологии сердца в 67 % случаев сопровождается

развитием обморочных состояний и в 56 % – сердцебиениями. Только 17 % детей с СТБ не предъявляя жалоб. Сочетание СТБ с нарушением АВ проведения отмечается в 61 % случаев. У 78 % детей с СТБ нами были выявлены генетические предпосылки для развития сердечных аритмий, кардиомиопатий. Генетическое исследование, по нашему мнению, должно войти в план обследования детей с СТБ, т.к. позволяет диагностировать генетические механизмы прогрессирующих органических заболеваний миокарда, кардиомиопатий, ранние проявления которых не всегда выявляются у детей при стандартном обследовании. По нашим данным, дети с СТБ нуждаются в назначении антиаритмической терапии в 39 % случаев, в 33 % – в имплантации антиаритмического устройства. Изучение различных «компенсаторных» генетических или фармакологических механизмов позволит открыть инновационные терапевтические подходы у пациентов с брадиаритмиями и СТБ, что позволит отсрочить хирургическое лечение или избежать его, что крайне желательно в связи с трудностями из-за возрастных анатомо-физиологических особенностей у детей раннего и младшего возраста.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines, and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(7): 932–987. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.043
2. Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г., Базаев В.А., Баталов Р.Е., Бокерия Л.А. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(4): 4448. [Revishvili AS, Artyukhina EA, Glezer MG, Bazayev VA, Batalov RE, Bokeria LA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Bradyarrhythmias and conduction disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(4): 4448. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4448
3. Shah MJ, Silka MJ, Silva JNA, Balaji S, Beach CM, Benjamin MN, et al. 2021 PACES Expert Consensus Statement on the Indications and Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Pediatric Patients. *Heart Rhythm*. 2021; 18(11): 1888-1924. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.07.038
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с синдромом слабости синусового узла, 2016. [Federal clinical guidelines for care of children with sick sinus syndrome 2016. (In Russ.)]. URL: <https://cardio-rus.ru/recommendations/all/?page=1>

5. Kaplan BM, Langendorf R, Lev M, Pick A. Tachycardia-bradycardia syndrome (so-called "sick sinus syndrome"). Pathology, mechanisms and treatment. *Am J Cardiol.* 1973; 31(4): 497–508. doi: 10.1016/0002-9149(73)90302-0
6. Semelka M, Gera J, Usman S. Sick sinus syndrome: a review. *Am Fam Physician.* 2013; 87(10): 691–696.
7. Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. *Circulation.* 2007; 115(14): 1921–1932. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616011
8. Dakkak W, Doukky R. *Sick Sinus Syndrome.* 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
9. Полякова Е.Б., Школьникова М.А., Калинин Л.А. Механизмы формирования, классификация, клиническое течение и прогноз «идиопатических» нарушений функции синусового узла в детском возрасте. *Вестник аритмологии*, 2008; 52: 5-13. [Polyakova E, Shkolnikova M, Kalinin L. Mechanisms of formation, classification, clinical course and prognosis of "idiopathic" disorders of the sinus node in childhood. *Journal of Arrhythmology.* 2008; 52: 5-13. (In Russ.)].
10. Школьникова М.А. *Жизнеугрожающие аритмии у детей.* М.: Нефтяник; 1999. [Shkolnikova MA. *Life-threatening arrhythmias in children.* М.: Neftyanik; 1999. (In Russ.)].
11. Bigger Jr JT, Reiffel JA. Sick sinus syndrome. *Annu Rev Med.* 1979; 30: 91–118. doi: 10.1146/annurev.me.30.020179.00051550
12. Keller KB, Lemberg L. The sick sinus syndrome. *Am J Crit Care.* 2006; 15(2): 226–229.
13. Padda I, Sebastian SA, Khehra N, Mahtani A, Sethi Y, Panthangi V, et al. Tachy-brady syndrome: Electrophysiology and evolving principles of management. *Dis Mon.* 2024; 70(2): 101637. doi: 10.1016/j.disamonth.2023.101637
14. Brouillard RP, Bedynek JL Jr, Cheitlin MD, D'Ambrosio U. Tachy-brady syndrome following open heart surgery. *Chest.* 1973; 63(3): 442–446. doi: 10.1378/chest.63.3.442
15. Namboodiri N, Bohora S, Ajitkumar VK, Tharakan JA. A case of "tachy-brady syndrome": what is the mechanism? *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2016; 15(5): 261–264. doi: 10.1016/j.ipej.2016.03.001
16. Tse G, Liu T, Li KH, Laxton V, Wong AO, Chan YW, et al. Tachycardia-bradycardia syndrome: Electrophysiological mechanisms and future therapeutic approaches (Review). *Int J Mol Med.* 2017; 39(3): 519–526. doi: 10.3892/ijmm.2017.2877
17. Полякова Е.Б., Школьникова М.А., Воинова В.Ю. Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла. *Клиническая генетика в педиатрии.* 2018; 97(3): 75–83. [Polyakova EB, Sckolnikova MA, Voinova VY. Genetic mechanisms of sinus bradycardia and sinus node weakness syndrome. *Pediatrics.* 2018; 97(3): 75–83. (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-75-83
18. Manoj P, Kim JA, Kim S, Li T, Sewani M, Chelu MG, et al. Sinus node dysfunction: current understanding and future directions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023; 324(3): H259–H278. doi: 10.1152/ajpheart.00618.2022
19. Полякова Е.Б., Щербаклова Н.В. Вариант гена TNNI3K, ассоциированный с семейным заболеванием проводящей системы сердца и суправентрикулярной тахикардией: клиническое наблюдение. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101(4): 184–189. [Polyakova EB, Shcherbakova NV. Variant of the TNNI3K gene associated with familial conduction disease and supraventricular tachycardia: a clinical case. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2022; 101(4): 184–189 (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-184-189
20. Wacker-Gussmann A, Oberhoffer-Fritz R, Westphal DS, Hessling G, Wakai RT, Strasburger JF. The missense variant p.(Gly482Arg) in *HCN4* is responsible for fetal tachy-bradycardia syndrome. *Heart Rhythm Case Rep.* 2020; 6(6): 352–356. doi: 10.1016/j.hrcr.2020.03.003
21. Villarreal-Molina T, García-Ordóñez GP, Reyes-Quintero ÁE, Domínguez-Pérez M, Jacobo-Albavera L, Nava S, et al. Clinical Spectrum of *SCN5A* Channelopathy in children with primary electrical disease and structurally normal hearts. *Genes (Basel).* 2021; 13(1): 16. doi: 10.3390/genes13010016
22. Wilde AAM, Amin AS. Clinical Spectrum of *SCN5A* Mutations: Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018; 4(5): 569–579. doi: 10.1016/j.jacep.2018.03.006
23. Aizawa Y, Fujisawa T, Katsumata Y, Kohsaka S, Kunitomi A, Ohno S, et al. Sex-Dependent Phenotypic Variability of an *SCN5A* Mutation: Brugada Syndrome and Sick Sinus Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(18): e009387. doi: 10.1161/JAHA.118.009387
24. Zhang R, Wang Y, Yang M, Yang Y, Wang Z, Yin X, et al. Risk stratification for atrial fibrillation and outcomes in tachycardia-bradycardia syndrome: ablation vs. pacing. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 674471. doi: 10.3389/fcvm.2021.674471
25. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace.* 2018; 20(1): 157–208. doi: 10.1093/europace/eux275
26. Ковалев И.А., Хамнагадаев И.А., Свинцова Л.И., Кручина Т.К., Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р. и др. Суправентрикулярные (наджелудочковые) тахикардии у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2019; 16(3): 133–143. doi: 10.15690/pf.v16i3.2024
27. Lau CP, Tachapong N, Wang CC, Wang JF, Abe N, Kong CW, et al. Septal pacing for atrial fibrillation suppression evaluation study group. Prospective randomized study to assess the efficacy of site and rate of atrial pacing on long-term progression of atrial fibrillation in sick sinus syndrome: septal pacing for atrial fibrillation suppression evaluation (SAFE) study. *Circulation.* 2013; 128(7): 687–693. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001644
28. Zhang S, Yang Y, Xia Y, Gao L, Zhang X, Tse G, et al. Long-term effect of catheter ablation on tachycardia-bradycardia syndrome: evidenced by 10 years

follow up. *Acta Cardiol.* 2020; 75(6): 537-543. doi: 10.1080/00015385.2019.1630055

29. Komosa ER, Wolfson DW, Bressan M, Cho HC, Ogle BM. Implementing biological pacemakers: design criteria for successful. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021; 14(10): e009957. doi: 10.1161/CIRCEP.121.009957

30. Mesirca P, Alig J, Torrente AG, Müller JC, Marger L, Rollin A, et al. Cardiac arrhythmia induced by genetic silencing of 'funny' (f) channels is rescued by GIRK4 inactivation. *Nat Commun.* 2014; 5: 4664. doi: 10.1038/ncomms5664

31. Mesirca P, Fedorov VV, Hund TJ, Torrente AG, Bidaud I, Mohler PJ, et al. Pharmacologic approach to Sinoatrial Node Dysfunction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2021; 61: 757-778. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-031120-115815

32. Mesirca P, Bidaud I, Briec F, Evain S, Torrente AG, Le Quang K, et al. G protein-gated IKACH channels as therapeutic targets for treatment of sick sinus syndrome and heart block. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(7): E932-41. doi: 10.1073/pnas.1517181113

33. Bidaud I, Chong ACY, Carcouet A, Waard S, Charpentier F, Ronjat M, et al. Inhibition of G protein-gated K⁺ channels by tertiapin-Q rescues sinus node dysfunction and atrioventricular conduction in mouse models of primary bradycardia. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 9835. doi: 10.1038/s41598-020-66673-8

34. Podliesna S, Delanne J, Miller L, Tester DJ, Uzunyan M, Yano S, et al. Supraventricular tachycardias, conduction disease, and cardiomyopathy in 3 families with the same rare variant in TNNI3K (p.Glu768Lys). *Hear. Rhythm.* 2019; 16(1): 98-105. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.07.015

35. Fan LL, Huang H, Jin JY, Li JJ, Chen YQ, Zhao SP, et al. Whole exome sequencing identifies a novel mutation (c.333 + 2T > C) of TNNI3K in a Chinese family with dilated cardiomyopathy and cardiac conduction disease. *Gene.* 2018; 648: 63-67. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.055

36. Liu J, Liu D, Li M, Wu K, Liu N, Zhao C, et al. Identification of a nonsense mutation in TNNI3K associated with cardiac conduction disease. *J Clin Lab Anal.* 2020; 34(9): e23418. doi: 10.1002/jcla.23418

37. Vagnozzi RJ, Gatto GJ Jr, Kallander LS, Hoffman NE, Mallilankaraman K, et al. Inhibition of the cardiomyocyte-specific kinase TNNI3K limits oxidative stress, injury, and adverse remodeling in the ischemic heart. *Sci Transl Med.* 2013; 5(207): 207ra141. doi: 10.1126/scitranslmed.3006479

38. Lawhorn BG, Philp J, Graves AP, Shewchuk L, Holt DA, Gatto GJ Jr, et al. GSK114: A selective inhibitor for elucidating the biological role of TNNI3K. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016; 26(14): 3355-3358. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.05.033

39. Pang H, Wang N, Chai J, Wang X, Zhang Y, Bi Z, et al. Discovery of novel TNNI3K inhibitor suppresses pyroptosis and apoptosis in murine myocardial infarction injury. *Eur J Med Chem.* 2020; 197: 112314. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112314

40. Guieu R, Deharo JC, Maille B, Crotti L, Torresani E, Brignole M, Parati G. Adenosine and the Cardiovascular System: The Good and the Bad. *J Clin Med.* 2020; 9(5): 1366. doi: 10.3390/jcm9051366

Сведения об авторе

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

Information about the author

Ekaterina B. Polyakova – Cand. Sc. (Med), Senior Research Officer at the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Childrens Surgery; e-mail: e_polyakova75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6028-1156>

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МЕЛЬДОНИЯ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК И МИТОХОНДРИИ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Хохлов А.Л.¹,
Ромашенко О.В.^{1,2},
Надеждин С.В.²,
Алферов П.К.^{2,3},
Стаценко Л.В.³

¹ Ярославский государственный медицинский университет (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Россия)

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет (308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Россия)

³ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа (308007, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 9/8, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ромашенко Олеся Викторовна,
e-mail: RomashenkoOV@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Неоднозначная эффективность кардиоцитопротекторов и невысокий уровень доказательности их применения при ИБС обуславливают необходимость изучения их непосредственного влияния на жизнеспособность клеток для оценки цитопротекторной активности.

Цель исследования. Определение особенностей влияния мельдония на жизнеспособность клеток и митохондрии лейкоцитов крови пациентов со стенокардией напряжения.

Материалы и методы. Проводили обследование 31 пациента со стабильной стенокардией напряжения. Определяли показатели липидного профиля, антиоксидантной защиты, дыхательного контроля плазмы крови биохимическими методами. Исследовали жизнеспособность лейкоцитов крови и интенсивность свечения их митохондрий методом флуоресцентной микроскопии. Тестировали мельдоний *in vitro*. Проводили статистическую обработку данных.

Результаты. Обнаружили два варианта изменений жизнеспособности клеток под влиянием мельдония: в виде увеличения либо снижения данного показателя. Повышение жизнеспособности клеток происходило за счёт увеличения количества живых клеток у пациентов с нормальными значениями общего холестерина (ХС общ.) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) при условии сохранения активности ферментов антиоксидантной защиты клеток (каталазы, супероксиддисмутазы), при преобладании процессов анаболизма. Снижение жизнеспособности клеток под влиянием мельдония происходило за счёт увеличения количества мёртвых клеток у пациентов с повышенными значениями ХС общего и ХС ЛПНП при условии истощения ферментативной активности антиоксидантной системы и преобладании процессов катаболизма. Величина флуоресценции митохондрий лейкоцитов крови в обоих случаях изменялась в сторону увеличения, но в первом случае всего на 3 %, а во втором – на 6 %.

Заключение. По данным исследования *in vitro*, мельдоний способен оказывать двоякое влияние на жизнеспособность клеток: повышать её либо снижать за счёт увеличения количества живых клеток либо мёртвых. Результирующий эффект мельдония зависит от индивидуальных метаболических характеристик конкретного пациента, состояния его энергетического обмена и антиоксидантной защиты клеток.

Ключевые слова: мельдоний, жизнеспособность клеток, митохондрии, пациенты, стенокардия напряжения, исследование *in vitro*, лейкоциты, персонализированная фармакотерапия

Статья поступила: 01.04.2025
Статья принята: 26.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Хохлов А.Л., Ромашенко О.В., Надеждин С.В., Алферов П.К., Стаценко Л.В. Особенности влияния мельдония на жизнеспособность клеток и митохондрии лейкоцитов крови пациентов со стенокардией напряжения. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 92-103. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.9

FEATURES OF MELDONIUM EFFECT ON THE CELLS VIABILITY AND MITOCHONDRIA OF BLOOD LEUCOCYTES IN PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS

**Khokhlov A.L.¹,
Romashchenko O.V.^{1,2},
Nadezhdin S.V.²,
Alferov P.K.^{2,3},
Statsenko L.V.³**

¹ Yaroslavl State Medical University
(Revolyutsionnaya str., 5, Yaroslavl 150000,
Russian Federation)

² Belgorod State National Research
University (Pobedy Str., 85, Belgorod
308015, Russian Federation)

³ Belgorod Regional Clinical Hospital
of St. Joasaph (Nekrasov Str., 9/8, Belgorod
308007, Russian Federation)

Corresponding author:

Olesya V. Romaschenko,
e-mail: RomashenkoOV@gmail.com

RESUME

Background. The ambiguous effectiveness of cardiocytoprotectors and the low level of evidence for their use in coronary heart disease (CHD) necessitate the study of their direct effect on cell viability for assessing cytoprotective activity.

The aim. To determine the specific effects of meldonium on the cells viability and mitochondria of blood leukocytes in patients with angina pectoris.

Materials and methods. Thirty-one patients with stable angina were examined. The lipid profile, antioxidant protection, and respiratory control of blood plasma were determined using biochemical methods. The viability of blood leukocytes and the fluorescence intensity of their mitochondria were studied using fluorescence microscopy. Meldonium was tested in vitro. Statistical data processing was performed.

Results. Two variants of changes in cell viability under the influence of meldonium were found: in the form of an increase or decrease in this indicator. An increase in cell viability occurred due to an increase in the number of living cells in patients with normal values of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), provided that the activity of antioxidant cell protection enzymes (catalase, superoxide dismutase) was maintained, with the prevalence of anabolism processes. A decrease in cell viability under the influence of meldonium occurred due to an increase in the number of dead cells in patients with elevated values of total cholesterol and LDL-C, provided that the enzymatic activity of the antioxidant system was depleted and catabolism processes prevailed. The value of mitochondrial fluorescence of blood leukocytes in both cases changed towards an increase, but in the first case only by 3 %, and in the second – by 6 %.

Conclusion. According to in vitro studies, meldonium can have a dual effect on cell viability – either increasing or decreasing it by increasing the number of living or dead cells. The resulting effect of meldonium depends on the individual metabolic characteristics of a particular patient, the state of their energy metabolism and antioxidant protection of cells.

Key words: meldonium, cell viability, mitochondria, patients, angina, in vitro study, leukocytes, personalized pharmacotherapy

Received: 01.04.2025
Accepted: 26.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Khokhlov A.L., Romashchenko O.V., Nadezhdin S.V., Alferov P.K., Statsenko L.V. Features of meldonium effect on the cells viability and mitochondria of blood leukocytes in patients with angina pectoris. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 92-103. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.9

ВВЕДЕНИЕ

Направление цитопротекторной терапии при ишемической болезни сердца (ИБС) имеет глубокое патогенетическое обоснование [1, 2]. Поскольку ишемия миокарда непременно сопровождается гипоксией, развивается вторичная митохондриальная дисфункция клеток и энергодифицит, что требует медикаментозной коррекции [3, 4, 5, 6].

В современных клинических рекомендациях по лечению стабильной стенокардии напряжения препаратами метаболического ряда отводится второстепенная роль после базисных средств (адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, статинов, нитратов и др.), уровень доказательности их применения – IIa [7], хотя в более ранних версиях Европейских и Отечественных рекомендаций этот уровень был ниже – IIb [8].

В упомянутых клинических рекомендациях значатся только два лекарственных препарата с цитопротекторной активностью: триметазидин и ранолазин [7, 8], хотя современная палитра метаболических корректоров, используемых при ИБС, гораздо шире (мельдоний, этоксидол, мексикор и др.) [4, 9].

Мы убеждены, что препараты метаболического ряда требуют индивидуализированного подхода к назначению, поскольку имеются данные об их неоднозначной эффективности у различных больных [10, 11, 12]. Известно, что персонализированное использование лекарственных средств значительно повышает эффективность и безопасность медикаментозной терапии [13], в том числе у пациентов со стенокардией напряжения, что обозначено в «бриллиантовой» концепции лечения данной патологии [1, 2].

Традиционно критериями эффективности метаболических корректоров считаются клинические признаки: уменьшение количества приступов стенокардии, повышение физической активности, уменьшение потребности в нитратах [9, 12, 14]. При этом метаболические корректоры всегда назначаются в комплексе с базисными лекарственными средствами (бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, нитратами и др.) в связи с требованиями клинических рекомендаций [7, 8], поэтому однозначно судить об их цитопротекторных свойствах в клинике весьма затруднительно.

Ранее нами был предложен способ оценки цитопротекторной активности лекарственных препаратов по непосредственному их влиянию на жизнеспособность клеток в пробах *in vitro* [15]. С помощью данного способа мы решили оценить цитопротекторные свойства мельдония у пациентов с ИБС, одного из наиболее часто используемых в клинике цитопротекторов [4, 9, 16]. Учёные описывают «наднормозологичность» мельдония в связи с полученными положительными клиническими эффектами данного метаболического корректора при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, неврологических нарушениях, заболеваниях дыхательной системы, глаз, при постинфекционной астении и прочее [14, 17, 18].

Данная статья посвящена изучению характера влияния препарата метаболического ряда мельдония на жизнеспособность клеток и энергетическое состояние митохондрий у пациентов со стенокардией напряжения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение особенностей влияния мельдония на жизнеспособность клеток и митохондрии лейкоцитов крови пациентов со стенокардией напряжения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения кардиологии № 1 Областной клинической больницы Святителя Иосафа города Белгорода проводили обследование 31 пациента с ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-III функционального класса. Среди больных было 20 женщин и 11 мужчин в возрасте от 49 до 81 года (в среднем $65,0 \pm 1,9$ лет).

Дизайн исследования пациентов включал в себя:

1. Определение липидного профиля: общего холестерина в крови (ХС общ.), холестерина высокой, низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) с расчётом коэффициента атерогенности плазмы крови (Кат.).

2. Исследование концентрации аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) в плазме крови с расчётом показателя «дыхательного контроля» как соотношения АТФ/АДФ методом спектрофотометрического анализа.

3. Определение активности ферментов системы антиоксидантной защиты крови – каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови методом спектрофотометрического анализа.

4. Исследование жизнеспособности клеток на модели лейкоцитов периферической крови больных [19] с расчётом количества живых и мёртвых клеток в поле зрения, а также их соотношения с введением понятия «индекса жизнеспособности клеток» (ИЖ) с определением интенсивности флуоресценции митохондрий при помощи метода флуоресцентной микроскопии на инвертированном микроскопе Eclipse Ti-U (компания Nikon). Применяли флуоресцентные красители: для окраски живых клеток – Calcein AM (компания Invitrogen, США), для окраски мёртвых клеток – Ethidium bromide (компания Sigma-Aldrich, США), для оценки митохондриального мембранного потенциала – MitoTracker™ Red CMXRos (компания Invitrogen, США). Для оценки результатов флуоресцентной микроскопии применяли специализированное программное обеспечение EZ-C1 FreeViewer Ver3.90 (компания Nikon).

5. Тестирование мельдония на предмет влияния на жизнеспособность лейкоцитов крови пациентов *in vitro*, создавая «терапевтическую» концентрацию препарата в лунках, эквивалентную введению 5 мл 10 % раствора мельдония внутривенно пациенту.

Применяли оригинальный препарат «Милдронат»™ (Grindex, Латвия). Цитопротекторный эффект препарата оценивали по разработанному нами способу на основании динамики индекса жизнеспособности лейкоцитов [15]. Применяли два вида контроля: 1) отрицательный контроль в виде лунок, не содержащих лекарственный препарат, и 2) положительный контроль в виде лунок, в которые вносили 6 % раствор диметилсульфоксида (ДМСО) с доказанным цитотоксическим свойством в виде стимулирования клеточной гибели по типу некроза либо апоптоза [20]. При разработке схемы эксперимента руководствовались учебным пособием Митрошиной Е.В. с соавт. (2015) [21]. В общей сложности было проанализировано 12 тысяч клеток.

6. Статистический анализ данных. Применяли методы вариационной статистики с расчётом среднего арифметического значения, ошибки средней, достоверности различий по *t*-критерию Стьюдента. Выполняли корреляционный анализ данных. Применяли метод прогностического анализа Вальда. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки результатов флуоресцентной микроскопии применяли специализированное программное обеспечение EZ-C1 FreeViewer Ver3.90 (компания Nikon).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при Белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа (Протокол № 3 от 24.03.2018). Каждый пациент перед забором анализа крови ознакомился и подписал информированное согласие. Часть исследования, касающаяся изучения жизнеспособности клеток и тестирования мельдония *in vitro* при помощи флуоресцентной микроскопии, была выполнена на базе НИЛ «Клеточные,

вспомогательные репродуктивные и ДНК технологии», НИИ фармакологии живых систем Белгородского государственного национального исследовательского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тестирование мельдония *in vitro* показало наличие двух вариантов изменения жизнеспособности лейкоцитов крови пациентов с ИБС в ответ на введение данного метаболического корректора в терапевтической концентрации в лунки: в виде повышения жизнеспособности клеток (у 40 % пациентов) и в виде снижения данного показателя (у 60 % больных). Сравнительный анализ между образовавшимися двумя группами пациентов показал наличие ряда достоверных различий, которые отображены в таблице 1 и в таблице 2.

Согласно данным, представленным в таблице 1, в группе пациентов, у которых введение мельдония в терапевтической концентрации в лунки приводило к повышению жизнеспособности клеток, увеличение индекса жизнеспособности происходило исключительно и достоверно за счёт увеличения количества живых клеток, при этом количество мёртвых клеток оставалось практически неизменным. Этот вариант изменения жизнеспособности клеток под влиянием мельдония представлен на рисунках 1 и 2. В группе пациентов, у которых введение мельдония в лунки приводило к снижению жизнеспособности клеток, индекс жизнеспособности изменялся исключительно и достоверно за счёт увеличения количества мёртвых клеток, при этом количество живых клеток оставалось практически неизменным.

ТАБЛИЦА 1

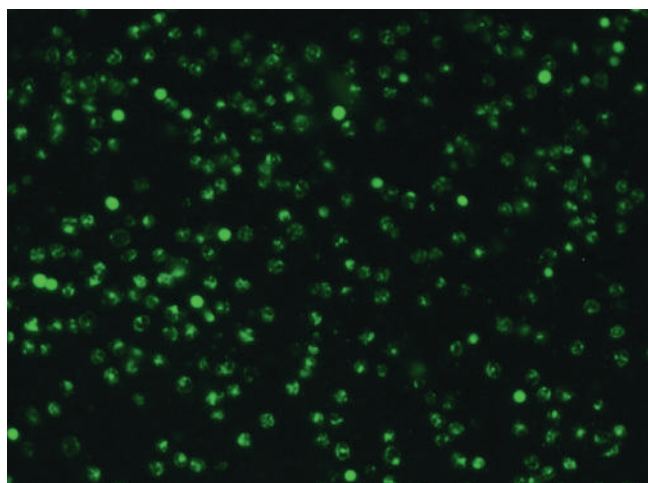
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ДИНАМИКОЙ ИНДЕКСА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОК В ОТВЕТ НА ВВЕДЕНИЕ МЕЛЬДОНИЯ В ЛУНКИ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ КОЛИЧЕСТВА ЖИВЫХ И МЁРТВЫХ КЛЕТОК

TABLE 1

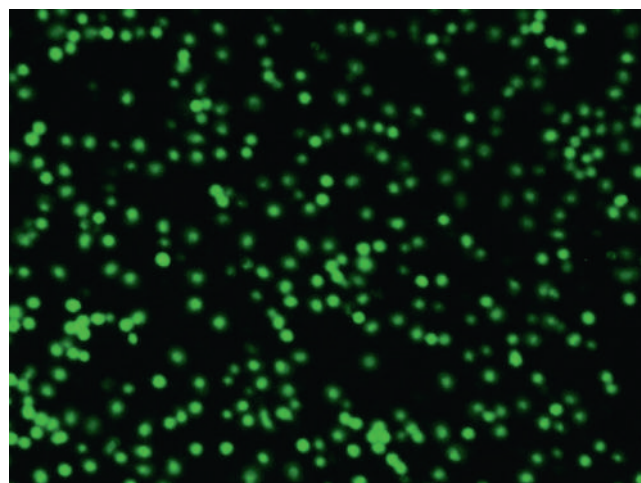
COMPARATIVE ANALYSIS OF PATIENT GROUPS WITH DIFFERENT DYNAMICS OF CELL VIABILITY INDEX IN RESPONSE TO THE INTRODUCTION OF MELDONIUM INTO WELLS BASED ON THE NUMBER OF LIVING AND DEAD CELLS

№ п/п	Показатель	Пациенты со снижением жизнеспособности клеток под действием мельдония (n=18)	Пациенты с повышением жизнеспособности клеток под действием мельдония (n=13)
1.	Количество живых клеток в поле зрения в исходном состоянии	156,78±20,87	105,31±12,29*
2.	Количество живых клеток в поле зрения после введения мельдония	160,06±16,38	186,46±23,80*
3.	Количество мёртвых клеток в поле зрения в исходном состоянии	68,55±7,92*	68,15±9,45
4.	Количество мёртвых клеток в поле зрения после введения мельдония	115,83±15,78*	69,00±11,62
5.	Индекс жизнеспособности клеток в исходном состоянии	0,52±0,04 [#]	0,29±0,10 [#]
6.	Индекс жизнеспособности клеток после введения мельдония	0,26±0,07 ^{##}	0,62±0,05 ^{##}

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателя в исходном состоянии и после введения мельдония внутри одной группы; [#] $p < 0,05$ и ^{##} $p < 0,001$ при сравнении показателя между двумя группами пациентов.



A



B

РИС. 1.

Флуоресценция живых клеток – лейкоцитов крови – пациентов с ИБС (краситель Calcein AM (компания Invitrogen, США), флуоресцентная микроскопия, увеличение в 200 раз. Микрофотография полей зрения с окраской живых клеток (лейкоцитов крови) пациентов с ИБС в исходном состоянии (A) и после введения мельдония в «терапевтической концентрации» в лунки (B))

FIG. 1.

Fluorescence of living cells – blood leukocytes – of patients with coronary heart disease (Calcein AM dye (Invitrogen, USA), fluorescence microscopy, 200x magnification. Micrograph of the fields of vision with staining of living cells (blood leukocytes) of patients with coronary heart disease in the initial state (A) and after the introduction of meldonium at a “therapeutic concentration” into the wells (B)).

ТАБЛИЦА 2

ИНТЕНСИВНОСТЬ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ МИТОХОНДРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПРИ ВВЕДЕНИИ МЕЛЬДОНИЯ *IN VITRO*

TABLE 2

MITOCHONDRIAL FLUORESCENCE INTENSITY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER ADMINISTRATION OF MELDONIUM *IN VITRO*

Показатель	Повышение жизнеспособности клеток под влиянием мельдония		Снижение жизнеспособности клеток под влиянием мельдония	
	Исходное состояние	После введения мельдония	Исходное состояние	После введения мельдония
Интенсивность митохондриальной флуоресценции, отн. ед.	119,75±6,25	123,32±7,83	120,28±4,93	127,68±9,46

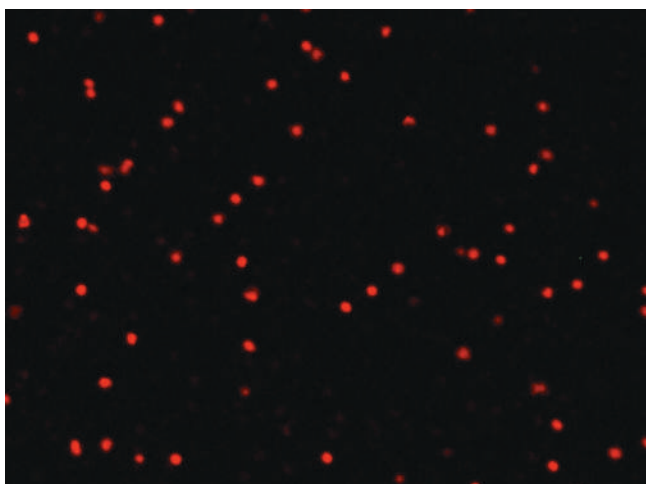
Исследовали интенсивность флуоресценции митохондрий лейкоцитов крови пациентов. Данные приведены в таблице 2. Микрофотография полей зрения с окраской митохондрий лейкоцитов крови в исходном состоянии и после введения в лунки мельдония представлена на рисунке 3.

Между группами не было обнаружено статистически достоверных различий по абсолютным показателям величины флуоресценции митохондрий как в исходном состоянии, так и после введения мельдония *in vitro*. Однако сравнительный анализ изменений в процентном отношении показал, что после введения мельдония в пробы в случае повышения жизнеспособности клеток, прирост флуоресценции составил 3 %, а в случае уменьшения жизнеспособности клеток, прирост флуоресценции составил 6 %, что в два раза больше.

Показатель величины флуоресценции отражает состояние трансмембранного потенциала митохондрий. Умеренное возрастание показателя флуоресценции митохондрий может свидетельствовать

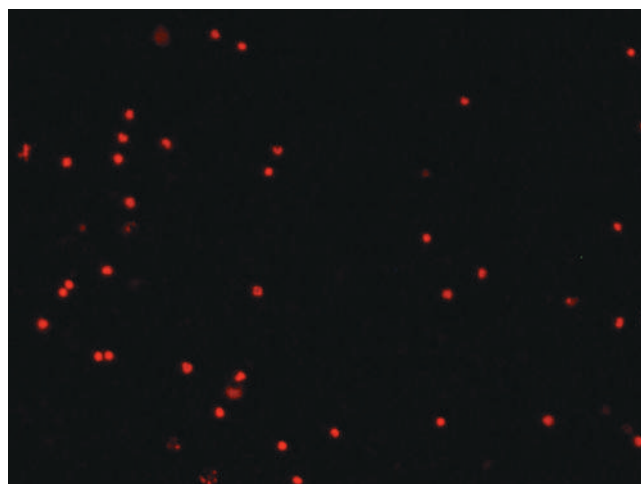
об интенсификации тканевого дыхания, повышении энергопродукции, улучшении функции митохондрий. Значительное повышение флуоресценции митохондрий свидетельствует о накоплении реактивных форм кислорода, активации перекисного окисления липидов, что может сопровождаться разрывами митохондриальных и клеточных мембран и гибелью клеток [5].

С выдвинутым теоретическим предположением согласуются данные нашего исследования. Так, добавление химического вещества с доказанными цитотоксическими свойствами (6 % раствора диметилсульфоксида) в лунки с лейкоцитарной взвесью приводило к достоверному увеличению интенсивности свечения лейкоцитов до $130,37 \pm 5,43$ отн. ед., что достоверно выше уровня флуоресценции интактных клеток – $119,97 \pm 4,11$ отн. ед. ($p < 0,05$). Известно, что ДМСО в применённой нами концентрации обладает выраженными прооксидантными свойствами и способен стимулировать гибель клеток [20]. Более того, нами



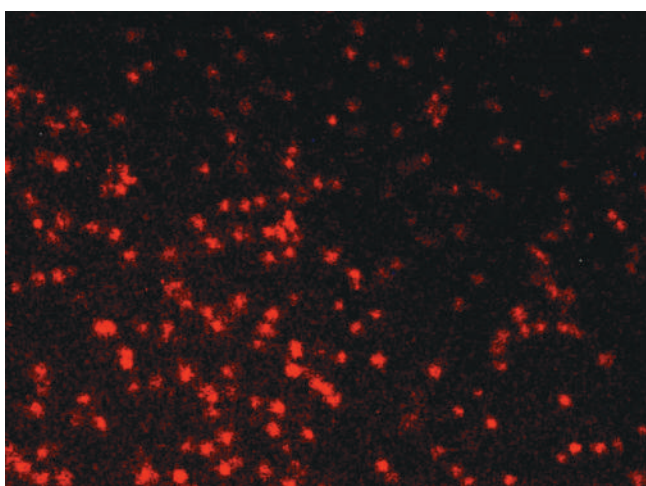
A

РИС. 2. Флуоресценция мёртвых клеток – лейкоцитов крови – пациентов с ИБС (краситель Ethidium bromide (компания Sigma-Aldrich, США), флуоресцентная микроскопия, увеличение в 200 раз. Микрофотография полей зрения с окраской мёртвых клеток (лейкоцитов крови) пациентов с ИБС в исходном состоянии (A) и после введения мeldonium в «терапевтической концентрации» в лунки (B)).



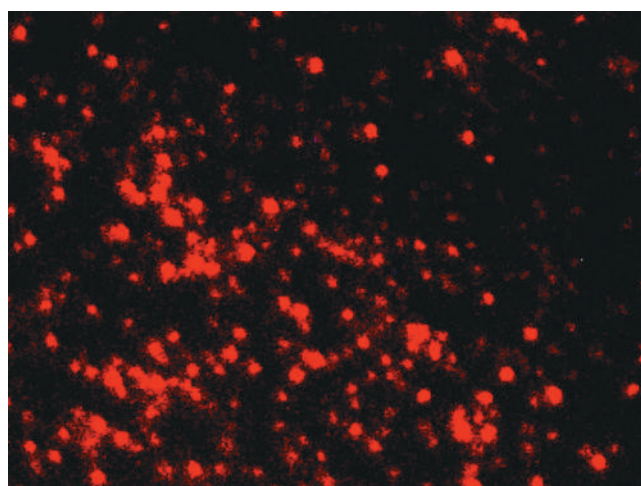
B

FIG. 2. Fluorescence of dead cells – blood leukocytes – of patients with coronary heart disease (Ethidium bromide dye (Sigma-Aldrich, USA), fluorescence microscopy, 200x magnification. Micrograph of the fields of vision with staining of dead cells (blood leukocytes) of patients with coronary heart disease in the initial state (A) and after the introduction of meldonium at a “therapeutic concentration” into the wells (B))



A

РИС. 3. Флуоресценция митохондрий живых клеток – лейкоцитов крови – пациентов с ИБС (краситель MitoTracker™ Red CMXRos (компания Invitrogen, США), флуоресцентная микроскопия, увеличение в 200 раз. Микрофотография полей зрения с окраской митохондрий живых клеток (лейкоцитов крови) пациентов с ИБС в исходном состоянии (A) и после введения мeldonium в «терапевтической концентрации» в лунки (B))



B

FIG. 3. Fluorescence of mitochondria of living cells – blood leukocytes – of patients with coronary heart disease (MitoTracker™ Red CMXRos dye (Invitrogen, USA), fluorescence microscopy, 200x magnification. Micrograph of the fields of vision with staining of mitochondria of living cells (blood leukocytes) of patients with coronary heart disease in the initial state (A) and after the introduction of meldonium at a “therapeutic concentration” into the wells (B))

были обнаружены агрегированные склейки лейкоцитов, образование конгломератов клеток (рис. 4(A)), что свидетельствует о существенном повреждении мембран и гибели клеток. Окраска лунок с 6 % раствором ДМСО Calcein AM и Ethidium bromide ясно показывает значительное количественное преобладание мёртвых клеток над живыми, что видно на рисунках 4(B) и 4(C).

При сравнительном анализе групп пациентов с различной реакцией лейкоцитов крови на введение

мельдония обнаружили ряд различий по показателям липидного профиля (Табл. 3).

Проведенный прогностический анализ Вальда показал наиболее высокую значимость таких показателей липидного профиля как общий холестерин и ХС ЛПНП в прогнозировании характера влияния мельдония на жизнеспособность клеток пациентов с ИБС, что показано в таблице 4.

Согласно данным, представленным в таблицах 3 и 4, мельдоний проявляет цитопротекторное

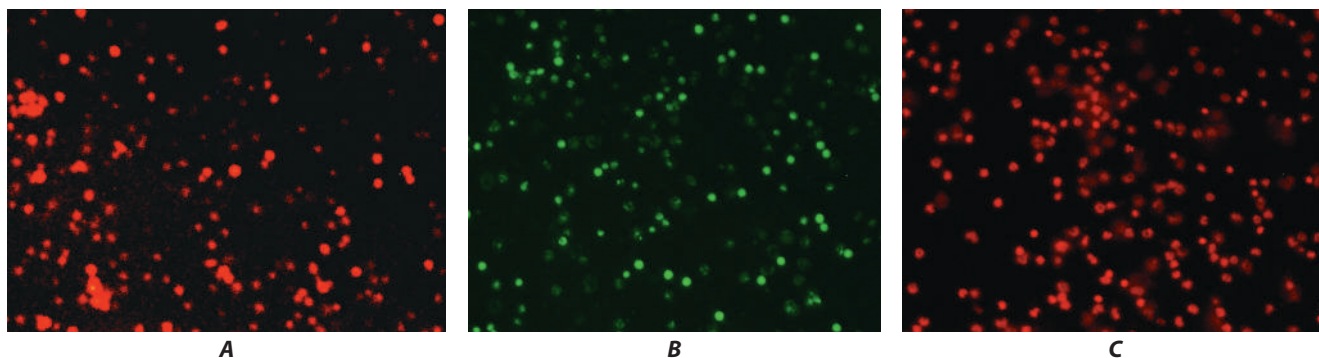


РИС. 4.
Флуоресцентная микроскопия лейкоцитов крови пациентов с ИБС при добавлении *in vitro* 6 % раствора диметилсульфоксида (ДМСО) – положительный контроль, увеличение в 200 раз. Микрофотография полей зрения с окраской митохондрий (А), живых (В) и мёртвых клеток (С) (лейкоцитов крови) пациентов с ИБС

FIG. 4.
Fluorescence microscopy of blood leukocytes from patients with coronary heart disease with the addition *in vitro* of 6 % dimethyl sulfoxide (DMSO) solution – positive control, 200x magnification. Micrograph of the fields of vision with staining of mitochondria (A), live (B) and dead cells (C) (blood leukocytes) of patients with coronary heart disease in wells

ТАБЛИЦА 3
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ДИНАМИКОЙ ИНДЕКСА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОК В ОТВЕТ НА ВВЕДЕНИЕ МЕЛЬДОНИЯ В ЛУНКИ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ

TABLE 3
COMPARATIVE ANALYSIS OF PATIENT GROUPS WITH DIFFERENT DYNAMICS OF CELL VIABILITY INDEX IN RESPONSE TO THE INTRODUCTION OF MELDONIUM INTO THE WELLS ACCORDING TO BLOOD LIPID PROFILE INDICATORS

№ п/п	Показатель	Пациенты со снижением жизнеспособности клеток под действием мельдония (n=18)	Пациенты с повышением жизнеспособности клеток под действием мельдония (n=13)
1.	ХС общий, ммоль/л	5,80±0,47 [§]	4,50±0,51 [§]
2.	ХС ЛПНП, ммоль/л	3,40±0,39*	2,04±0,51*
3.	ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,94±0,11	0,85±0,23
4.	ХС ЛПВП, ммоль/л	1,44±0,15	1,47±0,25
5.	ТГ, ммоль/л	2,02±0,24	1,87±0,50
6.	Коэффициент атерогенности	3,39±0,44 [§]	2,49±0,49 [§]

Примечание: **p* < 0,05 (достоверные различия); [§]*p* < 0,1 (тенденция) при сравнении групп больных по выбранному показателю.

свойство, повышая жизнеспособность клеток, у пациентов с нормальными и низкими значениями общего холестерина и ХС ЛПНП, и не проявляет такового при высоких значениях данных показателей. Обнаруженное явление соответствует предложенной нами ранее общей концепции пациент-ориентированного подхода к использованию препаратов метаболического ряда у пациентов с ИБС, согласно которой мельдоний как «переключатель» обмена веществ с жирового типа на углеводный, проявляет свои цитопротекторные свойства только в углеводные фазы активации и резистентности общего адаптационного синдрома и не проявляет такового в жировую фазу истощения общего адаптационного синдрома [22].

С целью выявления закономерностей в изменении количества живых и мёртвых клеток под влиянием мельдония у пациентов с ИБС проводили корреляционный анализ данных. Обнаружили ряд достоверных

взаимосвязей между показателями количества живых и мёртвых клеток после введения мельдония и факторами дыхательного контроля плазмы крови, активности ферментов антиоксидантной защиты клеток, липидным профилем (данные представлены в таблице 5).

Судя по результатам корреляционного анализа, мельдоний повышает количество живых клеток при соблюдении нескольких условий: исходно большого количества живых клеток, при преобладании в липидном спектре липопротеидов высокой плотности, при достаточной активности системы антиоксидантной защиты клеток и при преобладании процессов анаболизма. Мельдоний повышает количество мёртвых клеток при следующих условиях: достаточно большого исходного количества мёртвых клеток, при низких значениях ХС ЛПВП, при низкой активности системы антиоксидантной защиты клеток и при преобладании процессов катаболизма.

ТАБЛИЦА 4

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ ДЛЯ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРНОГО СВОЙСТВА МЕЛЬДОНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

TABLE 4

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LIPID PROFILE PARAMETERS FOR THE MANIFESTATION OF THE CYTOPROTECTIVE PROPERTIES OF MELDONIUM IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

№ п/п	Показатель	Диапазон значений	Прогностический коэффициент	Коэффициент информативности
1.	ХС общий, ммоль/л	<5,3	3	1,68
		>=5,3	-5	
2.	ХС ЛПНП, ммоль/л	<2	6	3,13
		>=2	-5	

ТАБЛИЦА 5

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ПЛЕЯДА ДАННЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ КОЛИЧЕСТВОМ ЖИВЫХ И МЁРТВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ *IN VITRO* И ПАРАМЕТРАМИ ДЫХАТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИБС

TABLE 5

CORRELATION DATA CONSTELLATION OF THE RELATIONSHIPS BETWEEN THE NUMBER OF LIVING AND DEAD CELLS AFTER THE ADMINISTRATION OF MELDONIUM *IN VITRO* AND THE PARAMETERS OF RESPIRATORY CONTROL, ANTIOXIDANT PROTECTION AND THE LIPID PROFILE OF BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

	Параметры взаимосвязи	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность коэффициента корреляции (p)
Количество живых клеток после введения мельдония <i>in vitro</i>	Исходное количество живых клеток	0,66	<0,05
	ХС общий, ммоль/л	0,41	<0,05
	ХС ЛПВП, ммоль/л	0,93	<0,05
	Дыхательный контроль: АТФ/АДФ плазмы крови	-0,45	<0,05
	Каталаза крови, мккатал/л	0,37	<0,05
	Супероксиддисмутаза крови, у.е./мин*мл	0,33	<0,05
	Исходное количество мёртвых клеток	0,80	<0,05
Количество мёртвых клеток после введения мельдония <i>in vitro</i>	ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,30	<0,05
	Дыхательный контроль: АТФ/АДФ плазмы крови	0,28	<0,05
	Каталаза крови, мккатал/л	-0,31	<0,05
	Супероксиддисмутаза крови, у.е./мин*мл	-0,55	<0,05

Полученные данные соответствуют, во-первых, выдвинутой нами ранее общей концепции пациент-ориентированного подхода к применению метаболических корректоров у пациентов с ИБС, а во-вторых, свидетельствуют о возможном непосредственном влиянии мельдония на систему контроля качества митохондрий, о чём следует сказать отдельно.

Так, известно, что в поддержании клеточного гомеостаза и выживаемости клеток важную роль играет

система контроля качества митохондрий [23]. Поврежденные, аномальные или дисфункциональные митохондрии разрушаются в результате митохондриальной аутофагии, в то время как для удовлетворения клеточных потребностей новые митохондрии пополняются за счет митохондриального биогенеза. Система контроля качества митохондрий регулирует динамику процессов расщепления старых и синтеза новых митохондрий [24, 25].

На начальных этапах развития ишемии миокарда в связи с ограничением притока кислорода происходит оптимизация энергообмена за счёт стимуляции анаэробного гликолиза и биогенез митохондрий для увеличения количества митохондрий — это внутренний механизм кардиоцитопротекции [23, 26]. При прогрессировании ишемии миокарда наблюдается смещение равновесия в сторону усиления процессов уничтожения митохондрий путём аутофагии ввиду накопления реактивных форм кислорода и снижения процессов синтеза новых митохондрий [25]. В результате уменьшения количества митохондрий развивается энергодефицит внутри клеток сердца.

Потенциальной терапевтической мишенью кардиоцитопротекторов является подавление процесса избыточного уничтожения митохондрий и стимуляция синтеза новых органелл энергопродукции [23, 25]. За рубежом более 30 лет проводится поиск «идеального» кардиоцитопротектора, обладающего указанным свойством. Однако до сих пор такого идеального препарата не найдено, в связи с чем предлагаются иные подходы в виде трансплантации митохондрий, например [23, 27].

В России и странах постсоветского пространства с кардиоцитопротекторной целью традиционно используются лекарственные препараты из различных фармакологических групп, обладающие определённым влиянием на энергетический обмен внутри кардиомиоцитов [3, 4, 7, 9]. Так, мельдоний, предмет нашего исследования, регулирует энергетический обмен внутри клеток путём ингибирования β -окисления свободных жирных кислот, вследствие чего активируется процесс извлечения энергии из углеводов. Гликолиз требует меньше кислорода и потому «хорошо работает» в условиях ишемии миокарда [4, 9, 14, 16]. Мельдоний блокирует биосинтез карнитина из гамма-бутиробетаина, вследствие чего не только уменьшается количество переносчика свободных жирных кислот карнитина и реализуется энергосберегающий эффект препарата, но и накапливается гамма-бутиробетаин, который раздражает ацетилхолиновые рецепторы и стимулирует биосинтез оксида азота (NO), эндотелиального фактора вазодилатации [28]. В ряде работ описаны клинические эффекты дополнительного антиишемического и гипотензивного действия мельдония вследствие накопления оксида азота [9, 14, 16].

Физиологическая роль оксида азота неоднозначна и зависит от концентрации данной молекулы. Так, в умеренных количествах NO обладает положительными свойствами вазодилатации, адаптации к ишемии, антиагрегационными эффектами. Однако в высоких концентрациях оксид азота оказывает токсическое действие на клетки и генетический аппарат, поскольку реагирует с супероксиданионом, в результате чего образуется ещё более токсичный пероксинитрит и запускается каскад реакций перекисного окисления липидов биомембран [28, 29]. Указанное обстоятельство, с нашей точки зрения, поясняет обнаруженную нами

способность мельдония влиять на жизнеспособность клеток двояко – не только её повышать, но и снижать.

Кроме того, оксид азота является медиатором NO-эргической стресс-лимитирующей системы, универсальным фактором адаптации, который, однако, проявляет свои положительные свойства исключительно при условии сохранения резервов к адаптации [29, 30]. В этой связи можно говорить о способности мельдония стимулировать адаптивные процессы при ишемии миокарда, которые реализуются положительным образом исключительно при условии сохранения адапционных резервов у конкретных пациентов [9], что было показано в ряду наших предыдущих работ [10, 22].

По всей видимости, мельдоний стимулирует систему контроля качества митохондрий. В случае если данная система находится в состоянии активации процесса биогенеза митохондрий, то мельдоний стимулирует образование новых митохондрий, из-за чего повышается их количество внутри клеток, возрастает энергетический потенциал и улучшается клиническая картина. В противном случае, когда динамическое равновесие системы контроля качества митохондрий смещено в сторону избыточной активности аутофагии митохондрий, мельдоний способен стимулировать именно этот процесс. Снижение жизнеспособности клеток, вероятнее всего, может сопровождаться ухудшением клинической картины с прогрессированием основного заболевания, что может наблюдаться при длительном применении энерготропных препаратов [3].

Поскольку наше исследование было экспериментальным, мельдоний тестировали в пробах *in vitro*, а не назначали пациентам, у нас не было возможности отследить варианты клинической эффективности применения данного лекарственного препарата у пациентов с различной динамикой индекса жизнеспособности.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о необходимости и перспективах продолжения работ в направлении персонализированного применения мельдония у пациентов с ИБС в качестве цитопротектора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным исследования *in vitro* мельдоний способен оказывать двоякое влияние на жизнеспособность клеток: повышать её либо снижать за счёт увеличения количества живых клеток либо мёртвых. Результирующий эффект мельдония зависит от индивидуальных метаболических характеристик конкретного пациента, состояния его энергетического обмена и антиоксидантной защиты клеток.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глезер М.Г., Карпов Ю.А., Перепеч Н.Б., Галявич А.С. Современные подходы к симптоматической терапии хронической ишемической болезни сердца. Атмосфера. Новости кардиологии. 2019; 4: 21-26. [Glezer MG, Karpov YuA, Perepech NB, Galyavich AS. Modern approaches to symptomatic treatment of chronic ischemic heart disease. *Atmosphere. Cardiology news*. 2019; 4: 21-26. (In Russ.).] doi: 10.24411/2076-4189-2019-12171
2. Сизова Ж.М. Фармакотерапевтические подходы к лечению стабильной стенокардии: трудные вопросы – простые решения. *Медицинский совет*. 2021; 4: 34-40. [Sizova ZhM. Pharmacotherapeutic approaches to the treatment of stable angina: difficult questions – simple solutions. *Medical advice*. 2021; 4: 34-40. (In Russ.).] doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-34-40
3. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020; 19(1): 41-55. [Novikov VYe, Levchenkova OS, Ivantsova YeN. Prospects for the use of antihypoxants in the treatment of mitochondrial dysfunctions. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2020; 19(1): 41-55. (In Russ.).]
4. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. *Медицинский совет*. 2021; 14: 110-117. [Statsenko MYe, Turkina SV, Lopushkova YuYe. New data on a well-known drug: focus on meldonium. *Medical advice*. 2021; 14: 110-117. (In Russ.).] doi: 10.21518/2079-701X-2021-14-110-117
5. Lee WE, Genetzakis E, Figtree GA. Novel Strategies in the Early Detection and Treatment of Endothelial Cell-Specific Mitochondrial Dysfunction in Coronary Artery Disease. *Antioxidants*. 2023; 12: 1359. doi: 10.3390/antiox12071359
6. Huang Y, Zhou B. Mitochondrial Dysfunction in Cardiac Diseases and Therapeutic Strategies. *Biomedicines*. 2023; 11: 1500. doi: 10.3390/biomedicines11051500
7. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29(9): 166-229. [Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, Akchurin RS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29(9): 166-229. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110
8. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296
9. Дзерве В.Я., Калвинш И.Я. *Милдронат в кардиологии. Обзор исследований*. 2013. Издательство АО «Гриндекс», Рига – 76р. [Dzerve VYa, Kalvinsh IYa. *Mildronate in cardiology. Research review*. 2013; Publishing house JSC "Grindeks", Riga – 76p. (In Russ.).]
10. Romaschenko OV, Pokrovsky MV, Nadezhdin SV, Rumbesht VV, Zhernakova NI, Alferov PK, et al. Personalized approaches to the use of Meldonium as a cytoprotector in patients with coronary heart disease. *Nveo-natural volatiles & essential oils Journal*. 2021; 8(4): 3675-3685.
11. Romaschenko OV, Pokrovsky MV, Nadezhdin SV, Kukes VG, Zhernakova NI, Alferov PK, et al. The cytoprotective property of ethoxidol in patients with coronary heart disease. *HIV Nursing*. 2022; 22(2): 69-75. doi: 10.31838/hiv22.02.15
12. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Возможности применения антигипоксантов при митохондриальных дисфункциях. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020; 19(1): 41-55. [Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN. Possibilities of antihypoxant use for mitochondrial dysfunctions. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2020; 19(1): 41-55. (In Russ.).]
13. Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магнитская О.В., Толкачев Б.Е. Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы практического внедрения. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016; 1(57): 1-11. [Petrov VI, Shishimorov IN, Magnitskaya OV, Tolkachev BE. Personalized medicine: evolution of methodology and the problems of practical implementation. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2016; 1(57): 1-11. (In Russ.).]
14. Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020; 22(5): 57-61. [Nedogoda SV. Meldonium as a supranosological drug. *Consilium Medicum*. 2020; 22(5): 57-61. (In Russ.).] doi: 10.26442/20751753.2020.5.200208
15. Покровский М.В., Ромащенко О.В., Надеждин С.В., Морозова А.В., Саввина Ю.А. Метод определения цитопротекторных свойств лекарственного средства. Сертификат ноу-хау № 336 от 9 ноября 2020 г. Белгород, НИУ «БелГУ». [Pokrovsky MV, Romashchenko OV, Nadezhdin SV, Morozova AV, Savvina YuA. Method for determining the cytoprotective properties of a medicinal product. *Know-how certificate* No. 336 dated November 9, 2020. Belgorod, National Research University "BelGU". (In Russ.).]
16. Ларина В.Н., Карпенко Д.Г. Метаболическая и цитопротекторная направленность мельдония на фоне multimорбидности. *Врач*. 2022; 33(4): 56-62. [Larina VN, Karpenko DG. Metabolic and cytoprotective effects of meldonium against the background of multimorbidity. *Doctor*. 2022; 33(4): 56-62. (In Russ.).] doi: 10.29296/25877305-2022-04-08
17. Bellman V. Unlocking the Potential of Meldonium: From Performance Enhancement to Therapeutic Insights. *Psychoactives*. 2024; 3: 235-247. doi: 10.3390/psychoactives3020015
18. Вёрткин А.Л., Шишкова В.Н., Сычёва А.С., Кебина А.Л., Носова А.В., Урянская К.А. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия*. 2020; 7(41): 68-76. [Vertkin AL, Shishkova VN, Sycheva AS, Kebina AL, Nosova AV, Uryanskaya KA. Possibilities of metabolic support during coronavirus infection.

Therapy. 2020; 7(41): 68-76. (In Russ.]. doi: 10.18565/therapy.2020.7.XX-XX

19. Khokhlov AL, Romaschenko OV, Rumbesht VV, Yakunchenko TI, Zhernakova NI, Zakirova LR, et al. Leukocyte as an adequate model for studying changes in energy metabolism in heart cells under the influence of cardiocytotoprotectors in myocardial ischemia. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(5): 114-121. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.12

20. Dlundla PV, Jack B, Viraragavan A, Pheiffer C, Johnson R, Louw J, et al. A dose-dependent effect of dimethyl sulfoxide on lipid content, cell viability and oxidative stress in 3T3-L1 adipocytes. *Toxicology Reports*. 2018; 5: 1014-1020. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.10.002

21. Митрошина Е.В., Мищенко Т.А., Ведунова М.В. Определение жизнеспособности клеточных культур. *Методическое пособие*. 2015; 21с. [Mitroshina EV, Mishchenko TA, Vedunova MV. Determination of the viability of cell cultures. *Study guide*. 2015; 21p. (In Russ.)].

22. Хохлов А.Л., Ромащенко О.В., Румбешт В.В., Алфёров П.К., Грищенко Н.Д., Горбач Т.В. Общая концепция пациентоориентированного подхода к применению лекарственных средств с цитопротекторной активностью у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023; 1(3): 1-14. [Khokhlov AL, Romashchenko OV, Rumbesht VV, Alferov PK, Grishchenko ND, Gorbach TV. General concept of a patient-oriented approach to the use of drugs agents with cytoprotective activity in patients with coronary heart disease. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023; 1(3): 1-14. (In Russ.)]. doi:10.37489/2949-1924-0019

23. Zhou M, Yu Y, Luo X, Wang J, Lan X, Liu P. Myocardial ischemia-reperfusion injury: therapeutics from a mitochondria-centric perspective. *Cardiology*. 2021; 146(6): 781-792. doi: 10.1159/000518879

24. Bai Y, Wu J, Yang Z, Wang X, Zhang D, Ma J. Mitochondrial quality control in cardiac ischemia/reperfusion injury: new insights into mechanisms and implications. *Cell Biol Toxicol*. 2023; 39(1): 33-51. doi: 10.1007/s10565-022-09716-2

25. Liu BH, Xu CZ, Liu Y, Lu ZL, Fu TL, Li GR, et al. Mitochondrial quality control in human health and disease. *Mil Med Res*. 2024; 11(1): 32. doi: 10.1186/s40779-024-00536-5

26. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018; 19(2): 121-35.

27. Baharvand F, Roudkenar MH, Pourmohammadi-Bejarpasi Z, Najafi-Ghalehlo N, Feizkhah A, Aliabadi SB, et al. Safety and efficacy of platelet-derived mitochondrial transplantation in ischaemic heart disease. *International Journal of Cardiology*. 2024; 410: 132227. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.132227

28. Janaszak-Jasiecka A, Płoska A, Wierońska JM, et al. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cell Mol Biol Lett*. 2023; 28: 21. doi: 10.1186/s11658-023-00423-2

29. Манухина Е.Б., Дауни Г.Ф., Маллет Р.Т. Малышев И.Ю., Ванин А.Ф. Депо оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно-сосудистой системе. *Патогенез*. 2012; 10(2): 19-27. [Manukhina EB, Downey GF, Mallett RT, Malyshev IYu, Vanin AF. Nitric oxide (NO) depot and its adaptive role in the cardiovascular system. *Pathogenesis*. 2012; 10(2): 19-27. (In Russ.)].

30. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Стресс-лимитирующая система оксида азота. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2000; 86(10): 1283-1292. [Manukhina EB, Malyshev IYu. Stress-limiting nitric oxide system. *Russian fiziol. zhurn. named by I.M. Sechenov*. 2000; 86(10): 1283-1292. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Хохлов Александр Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор Ярославского государственного медицинского университета; e-mail: al460935@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Ромащенко Олеся Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Ярославского государственного медицинского университета, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета; e-mail: RomashenkoOV@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2496-5870>

Надеждин Сергей Викторович – кандидат биологических наук, доцент, руководитель научно-исследовательской лаборатории «Клеточные, вспомогательные репродуктивные и ДНК технологии», НИИ фармакологии живых систем Белгородского государственного национального исследовательского университета; e-mail: nadezhdin@bsuedu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6249-2464>

Алфёров Пётр Константинович – кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, заведующий отделением кардиологии № 1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, доцент кафедры госпитальной терапии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета; e-mail: alferov@bsuedu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4336-0017>

Стаценко Людмила Владимировна – заведующая клинико-диагностической лабораторией Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа; e-mail: kdlokb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1723-8464>

Information about the authors

Alexander L. Khokhlov – Dr. Sc. (Med.), professor, member of the Russian Academy of Sciences, head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, rector of the Yaroslavl State Medical University; e-mail: al460935@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Olesya V. Romashchenko – Cand. Sc. (Med.), associate professor, associate professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology of the Yaroslavl State Medical University; associate professor of the Department of propaedeutics of internal diseases and clinical information technologies of the Medical Institute

of the Belgorod State National Research University; e-mail: RomashenkoOV@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2496-5870>

Sergey V. Nadezhdin – Cand. Sc. (Biol.), associate professor, head of the Research Laboratory “Cellular, Assisted Reproductive and DNA Technologies”, Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University; e-mail: nadezhdin@bsuedu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6249-2464>

Petr K. Alferov – Cand. Sc. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, head of the Cardiology Department No. 1 of the Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, associate professor of the Department of hospital therapy of the Medical Institute of the Belgorod State National Research University; e-mail: alferov@bsuedu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4336-0017>

Lyudmila V. Statsenko – head of the clinical diagnostic laboratory of the Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, e-mail: kdlokb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1723-8464>

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

ОСОБЕННОСТИ ВРЕМЕННОЙ ДИНАМИКИ БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЯ БАКТЕРИЙ РОДА *STAPHYLOCOCCUS*

Немченко У.М.,
Рогожникова А.М.,
Белькова Н.Л.,
Зугеева Р.Е.,
Огарков О.Б.

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

Автор, ответственный за переписку:
Немченко Ульяна Михайловна,
e-mail: umnemch@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Тестирование на образование биопленок бактериями рода *Staphylococcus* может быть полезным маркером патогенности и иметь большую клиническую значимость, особенно при хроническом течении стафилококковых инфекций.

Цель. Изучить кинетику роста и динамику образования биопленок штаммами бактерий рода *Staphylococcus*.

Материалы и методы. Использовано 10 штаммов *Staphylococcus* из рабочей коллекции лаборатории микробиома и микроэкологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Измерение оптической плотности, скорости роста, определение общего микробного числа и оценка морфологической структуры биопленки проводилось для трёх клинически значимых видов: *Staphylococcus aureus* (три штамма); *S. epidermidis* (два штамма), *S. haemolyticus* (пять штаммов). Отбор проб проводили через 2, 4, 8, 10 и 24 часа культивирования.

Результаты. Оптическая плотность стартовой культуры для всех тестируемых штаммов составляла 0,08 оптических единиц. Все тестируемые штаммы показали сопоставимый рост и общую тенденцию образования биопленки. Стационарная фаза достигалась через восемь часов культивирования при титре общего микробного числа более 8 lg КОЕ/мл и оптической плотности 0,216–0,329 единиц. Необратимое прикрепление клеток к поверхности регистрировалось через 4–6 часов инкубирования, через 8 часов наблюдалось образование неоднородной биопленки. Через 10 часов происходила реорганизация структуры биопленки, после 20 часов инкубирования биопленки были полностью разрушены, при этом происходило снижение титра общего микробного числа с одновременным увеличением оптической плотности от 0,288 до 0,562 единиц за счет перехода разрушенных клеток во взвешенное состояние.

Заключение. Выявленные в реальном времени особенности расширяют представления о динамике формирования биопленки грамположительных бактерий, и могут быть применены в клинической микробиологии для предотвращения рецидивирующих инфекций, вызванных стафилококками.

Ключевые слова: *Staphylococcus*, кинетика роста, оптическая плотность, формирование биопленки

Статья поступила: 06.08.2025
Статья принята: 01.09.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Немченко У.М., Рогожникова А.М., Белькова Н.Л., Зугеева Р.Е., Огарков О.Б. Особенности временной динамики биопленкообразования бактерий рода *Staphylococcus*. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 104-112. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.10

PECULIARITIES OF THE TEMPORAL DYNAMICS OF BIOFILM FORMATION OF BACTERIA OF THE GENUS *STAPHYLOCOCCUS*

**Nemchenko U.M.,
Rogozhnikova A.M.,
Belkova N.L.,
Zugeeva R.E.,
Ogarkov O.B.**

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

Corresponding author:
Uliana M. Nemchenko,
e-mail: umnemch@mail.ru

RESUME

Justification. Bacteria of the genus *Staphylococcus* are conditionally pathogenic microorganisms capable of causing purulent-septic diseases. Testing for biofilm (BF) formation can be a useful marker of staphylococcal pathogenicity and have great clinical significance, especially in the chronic course of staphylococcal infections.

The aim. To study the kinetics of growth and the dynamics of BF formation by bacterial strains of the genus *Staphylococcus*.

Materials and methods. Ten *Staphylococcus* strains from the working collection of the Microbiome and Microecology Laboratory of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems were used. The measurement of optical density (OD), growth rate, determination of the total microbial number, and assessment of the morphological structure of BFs were carried out for three clinically significant species: *Staphylococcus aureus* (three strains), *S. epidermidis* (two strains), and *S. haemolyticus* (five strains). Sampling was carried out after 2, 4, 8, 10, and 24 h of cultivation.

Results. The OD of the starting culture for all tested strains was 0.08 optical units. All tested strains showed comparable growth and a general tendency toward biofilm formation. The stationary phase was achieved after 8 h of cultivation with a total microbial number of more than 8 lg CFU/mL and an OD of 0.216–0.329 units. Cell adhesion to the surface was recorded after 4–6 h of incubation, and after 8 h, the formation of an inhomogeneous BFs was observed. After 10 h, the biofilm structure was reorganized, and after 20 h of incubation, the BFs were completely destroyed, while the total microbial number decreased with a simultaneous increase in OD from 0.288 to 0.562 units due to the transition of the destroyed cells to a suspended state.

Conclusion. The features identified in real time expand the understanding of the dynamics of the BF formation of gram-positive bacteria and can be applied in clinical microbiology to prevent recurrent infections caused by staphylococci.

Keywords: *Staphylococcus*, growth kinetics, optical density, biofilm formation

Received: 06.08.2025
Accepted: 01.09.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Nemchenko U.M., Rogozhnikova A.M., Belkova N.L., Zugeeva R.E., Ogarkov O.B. Peculiarities of the temporal dynamics of biofilm formation of bacteria of the genus *Staphylococcus*. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 104-112. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.10

Бактерии рода *Staphylococcus* относятся к убиквитарным микроорганизмам, распространенным как в окружающей среде, так и колонизирующим различные биотопы человека и животных. Являясь одним из доминантов слизистых и кожных покровов, *Staphylococcus* с одной стороны, поддерживает колонизационную резистентность, с другой стороны, относясь к условно-патогенным микроорганизмам (УПМ), вызывает гнойно-септические заболевания [1, 2].

В арсенале факторов вирулентности, вызывающих инфекции, у УПМ ключевую роль играет способность адгезироваться на тканях хозяина и медицинских устройствах. Биопленкообразование защищает бактерии от противомикробных препаратов и содействует уклонению от иммунного ответа хозяина, что затрудняет лечение инфекций [3, 4].

Еще в начале 2000-х годов было высказано предположение, что тестирование на способность к образованию биопленок может быть полезным маркером патогенности стафилококков, особенно коагулазонегативных видов [5]. Последующие публикации, оценивающие динамику образования и механизмы распространения биопленочных стафилококков, показывают, что устойчивость к антибактериальным препаратам, может зависеть не только от скорости её нарастания, но и от структурной вариативности, при которой происходит постоянное отделение или образование новых слоев биопленки [6, 7].

Предполагается, что изучение видовых особенностей биопленкообразования будет иметь большую клиническую значимость, особенно при хроническом течении стафилококковых инфекций [8]. Однако, несмотря на важность ранней диагностики, в клинической микробиологии практически отсутствуют доступные методы обнаружения биопленок в реальном времени, с целью воздействия на биопленочные консорциумы в наиболее уязвимую стадию их существования [9, 10, 11].

В лаборатории микробиома и микроэкологии ИЭМ ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ сформирована коллекция штаммов условно-патогенных микроорганизмов, в которую, в том числе, входит 81 штамм бактерий рода *Staphylococcus*, выделенных от амбулаторных пациентов с обезличиванием персональных данных.

Таким образом, **целью исследования** стало изучение кинетики роста и динамики образования биопленок штаммами бактерий рода *Staphylococcus*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подготовка культур эксперименту. Из коллекции было выбрано 10 штаммов трёх клинически значимых видов: три штамма вида *S. aureus*, два – *S. epidermidis*, пять – *S. haemolyticus*. Реидентификацию отобранных культур проводили с использованием тест-системы СТАФтест-16 (Erba Lachema, Чехия) и подтверждали масс-спектрометрическим методом MALDI-TOF, на приборе Smart MS 5020 (Zhuhai DL Biotech, Китай).

Для получения популяции в однородном физиологическом состоянии перед экспериментом культуры были синхронизированы. Суточные культуры выращивали на мясо-пептонном агаре (МПА) при 37 °С в термостате, затем две-три петли культуры переносили во флаконы с 50 мл мясо-пептонного бульона (МПБ, НИЦФ, СПб). Флаконы инкубировали в термостате 18 часов при 37 °С. Суспензию разбавляли МПБ до концентрации клеток по стандарту мутности Мак Фарланда 1,0 (3×10^8 КОЕ/мл).

Шестьдесят мкл аликвот суточных культур вносили в 6-луночный стерильный планшет (Greiner Bio-One, Австрия), содержащего по 3 мл МПБ в каждой лунке. Стартовая плотность суспензии была практически равной для всех культур и составляла 0,07–0,08 единиц при λ 492 нм. Проводили маркировку лунок согласно времени: 11:30, 13:30, 15:30, 17:30, 19:30, 9:00, что соответствует отбору проб через 2, 4, 8, 10 и 24 часа культивирования. Для каждого штамма использовали два планшета: один для измерения оптической плотности (ОП) и определения общего микробного числа (ОМЧ), второй для оценки морфологической структуры биопленки (БП). Планшеты помещали в термостат при 37 °С. Эксперименты были проведены в двух биологических и трех технических повторностях.

Определение ОП и ОМЧ

Для определения ОП из лунок 6-луночного планшета, согласно времени, переносили культуру объемом 150 мкл в 96-луночный планшет (Greiner Bio-One, Австрия) в трех повторностях. ОП измеряли на спектрофотометре (иммуноферментном риддере) Multiskan GO (Thermo Fisher Scientific, США), рассчитывали среднее значение ОП всех измерений (λ 492 нм). В качестве контроля в лунки добавляли стерильный МПБ, не инокулированный клетками.

Эксперимент по определению ОМЧ проводили согласно методике, описанной ранее [10]. Коротко, в зависимости от времени инкубации, производили высев 100 мкл культуры на МПА из серийных разведений: через 2 часа культивирования из второго, третьего и четвертого разведений; через 4 часа культивирования из четвертого, пятого и шестого разведения; через 8, 10 часов культивирования и для суточной культуры высев производили из пятого, шестого, седьмого и восьмого разведения. Аликвоты растирали шпателем и инкубировали в термостате при 37 °С.

Через 24 часа подсчитывали выросшие колонии и проводили учёт ОМЧ. Для пересчета на 1 мл клеточной суспензии использовали следующую формулу: $N \cdot 10^x \cdot 10^y = \text{число КОЕ/мл}$, где N – число колоний на всей поверхности агара, x – номер разведения. Для каждого значения рассчитывали логарифм колониеобразующей единицы (КОЕ) в 1 мл питательной среды – lg КОЕ/мл, для построения графиков и таблиц использовали среднее значение и стандартное отклонение.

Оценка морфологической структуры биопленки

Для оценки скорости формирования и морфологии биопленки в подготовленные лунки шести луночного планшета вносили круглые предметные стекла.

Стекла аккуратно извлекали из суспензии через каждые два часа, коротко ополаскивали физиологическим раствором и оставляли сушиться.

Препараты быстро фиксировали в пламени спиртовки и окрашивали в течение 20 мин 1%-м раствором генцианвиолета. Затем стёкла промывали дистиллированной водой, сушили и хранили до дальнейших исследований при комнатной температуре, без доступа к солнечному свету.

Морфологическую структуру биопленки исследовали под световым микроскопом Zeiss Efficient Navigation (ZEN corev. 3.0; Karl Zeiss, Германия), при помощи программы, входящей в программное обеспечение микроскопа, делали и обрабатывали микрофотографии не менее 10 полей зрения [10].

Дальнейшая обработка микрофотографий и построение графиков проводилось с использованием лицензионных прикладных программ «MS Office 2010» и «MS Excel 2007 for Windows 7».

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» и УНУ «Коллекция микробиоты человека Иркутской области» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из коллекции было выбрано 10 штаммов трёх клинически значимых видов: три штамма вида *S. aureus*, два – *S. epidermidis*, пять – *S. haemolyticus*. Для них была проведена оценка кинетики роста и определены морфологические особенности формирования биопленки. Поскольку все тестируемые штаммы показали сопоставимый рост и общую тенденцию образования БП, в качестве примера приводятся данные по трем штаммам, выделенным из урогенитального биотопа и отнесенным к разным видам: *S. haemolyticus* № 94, *S. epidermidis* № 492 и *S. aureus* № 75.

В эксперименте проводили параллельные исследования. Кинетику роста планктонных культур определяли по измерениям ОП и ОМЧ, а также оценивали морфологические особенности структуры биопленки на основании микрофотографий (рис. 1–3).

При оценке кинетики роста были выявлены существенные различия количественных показателей в зависимости от ОП.

Оптическая плотность стартовой культуры для всех тестируемых штаммов трех видов была сопоставимой и составляла 0,08 оптических единиц. Однако оценка количества клеток в 1 мл питательной среды на основании расчета логарифма, показала, что начальные титры клеток существенно различаются.

Так, минимальное значение начального ОМЧ было показано для *S. epidermidis* № 492 – $3,69 \pm 0,21$ lg КОЕ/мл, следующим по значению ОМЧ был штамм *S. haemolyticus* № 94 – $6,77 \pm 0,45$ lg КОЕ/мл, максимальное значение наблюдалось для *S. aureus* № 75 $7,35 \pm 0,62$ lg КОЕ/мл (рис. 1А, 2А и 3А соответственно).

Анализ кривой роста *S. epidermidis* № 492 показал, что штамм проходил экспоненциальную фазу роста с выходом на стационарную фазу после 8 часов инкубации при значении $8,27 \pm 0,05$ lg КОЕ/мл и ОП 0,216 единиц (рис. 1А). В стационарной фазе роста максимальный титр ОМЧ составил $8,68 \pm 0,28$ lg КОЕ/мл и ОП 0,262.

На микрофотографиях видно, что прикрепление клеток *S. epidermidis* к поверхности покровных стёкол начиналось через 6 часов культивирования (рис. 1Г), клетки мелкие в виде крупных скоплений. Через восемь часов на стеклах визуализировались участки многослойной биопленки, окруженной матриксом (рис. 1Д), через 10 часов происходил распад БП, наблюдались отдельные скопления клеток с участками биопленки (рис. 1Е).

Для культуры *S. haemolyticus* № 94 выход на стационарную фазу роста также регистрировался через 8 часов инкубации при титре $8,61 \pm 0,28$ lg КОЕ/мл и ОП 0,224 единиц (рис. 2А).

Необратимое прикрепление штамма *S. haemolyticus* к абиотической поверхности наблюдалось через 4 часа в виде одиночных скоплений из мелких клеток, находящихся в матриксе (рис. 2В), через шесть часов происходило появление более крупных скоплений, в один слой к краю, указывающие на начальные стадии формирования БП (рис. 2Г).

Через 8 часов БП достигала максимального развития, образуя как монослой, так и многослойные участки, с хорошо выраженным матриксом, в котором наблюдались межклеточные каналы и пустоты (рис. 2Д).

Структурная реорганизация биопленки штамма *S. haemolyticus* также происходила после 10 часов инкубации при титре $8,12 \pm 0,01$ lg КОЕ/мл и снижении ОП до 0,219 оптических единиц (рис. 2А). На микрофотографиях наблюдался распад биопленки с множеством небольших скоплений клеток, неплотными отдельными участками БП (рис. 2Е).

Анализ кривой роста штамма *S. aureus* № 75 показал достижение стационарной фазы через 8 часов, при значении титра ОМЧ $8,82 \pm 0,05$ lg КОЕ/мл и ОП 0,329 единиц (рис. 3А).

Начало необратимого прикрепления к абиотической поверхности также наблюдалось через 4 часа, на микрофотографиях регистрировались множественные отдельные скопления мелких клеток в матриксе (рис. 3В).

Через 6 часов штамм *S. aureus* образовывал многослойную неоднородную, состоящую из отдельных кластеров БП, разделенных межклеточными каналами (рис. 3Г), через 8 часов инкубации многослойная структура биопленки сохранялась (рис. 3Д).

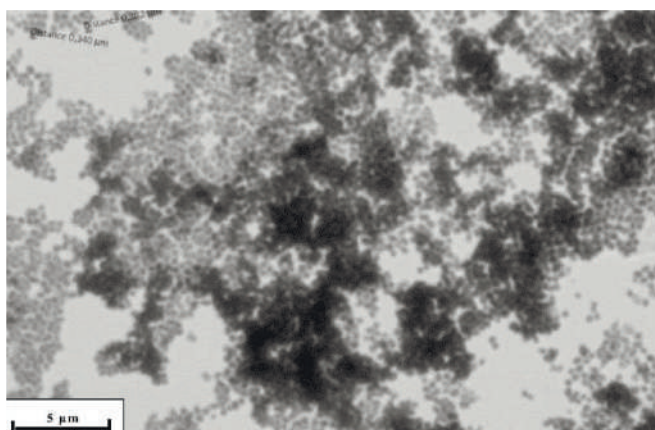
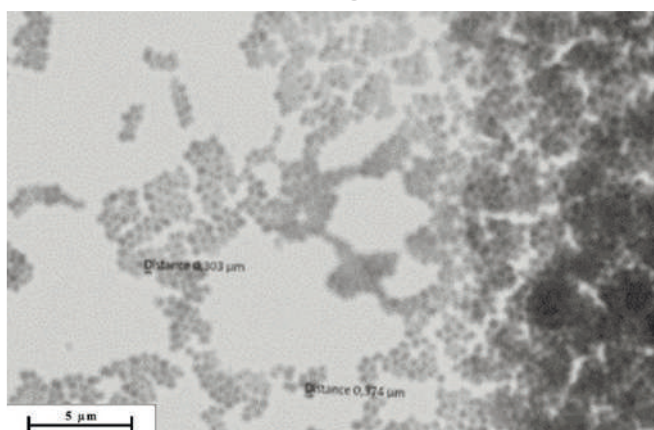
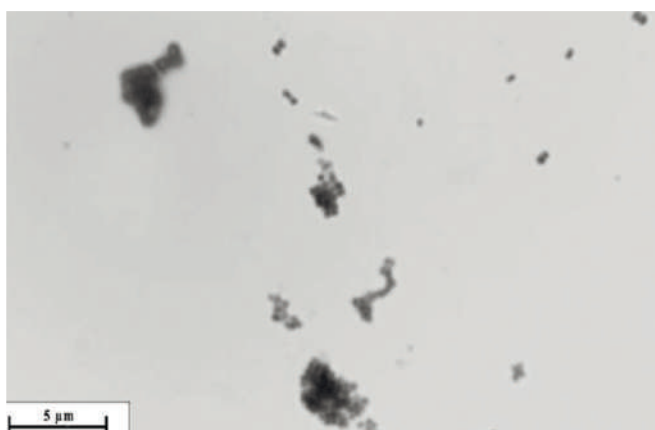
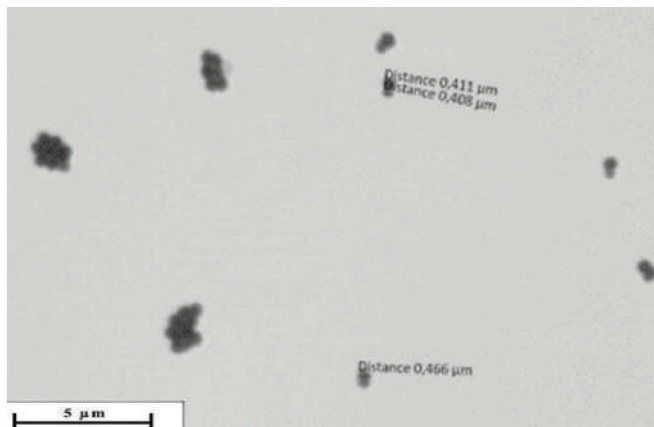
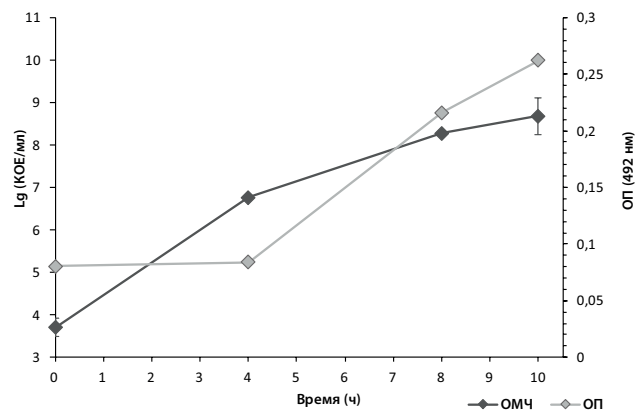
После 10 часов наблюдался распад биопленки, сопровождающийся увеличением титра ОМЧ $8,86 \pm 0,05$ lg КОЕ/мл и ОП до 0,402 единиц (рис. 3А). На микрофотографиях зафиксированы отдельные скопления мелких клеток, расположенных свободно (рис. 3Е).

При анализе микрофотографий установлено, что у всех тестируемых штаммов *Staphylococcus*

био пленки были полностью разрушены к 20 часам инкубации, наблюдались только единичные скопления с участками БП, с наличием большого количества мелких одиночных клеток. Разрушение био пленки происходило при снижении титра ОМЧ с одновременным увеличением ОП до 0,365 у штамма № 492, до 0,288 у штамма № 94 и до 0,562 у штамма № 75 за счет перехода разрушенных клеток во взвешенное состояние.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Адгезия, рост, созревание и распространение – четыре важных этапа развития бактериальной био пленки, представляющие собой динамический процесс, при котором фазы прикрепления и открепления чередуются [6, 11]. Распространение био пленки путем отрыва отдельных бактериальных скоплений



Примечание: на графиках не указаны доверительные интервалы менее 0,1.

РИС. 1. Кинетика роста планктонных культур (А) и морфологическая структура био пленок (Б–Е) *S. epidermidis* № 492 на разных стадиях образования, ув.1000; время культивирования: Б – 2 часа; В – 4 часа; Г – 6 часов; Д – 8 часов; Е – 10 часов

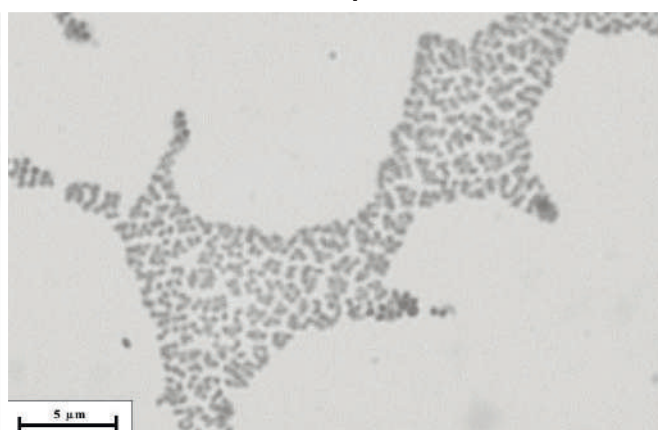
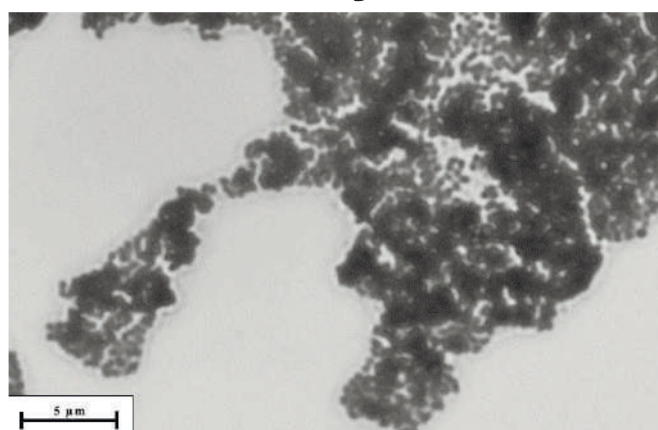
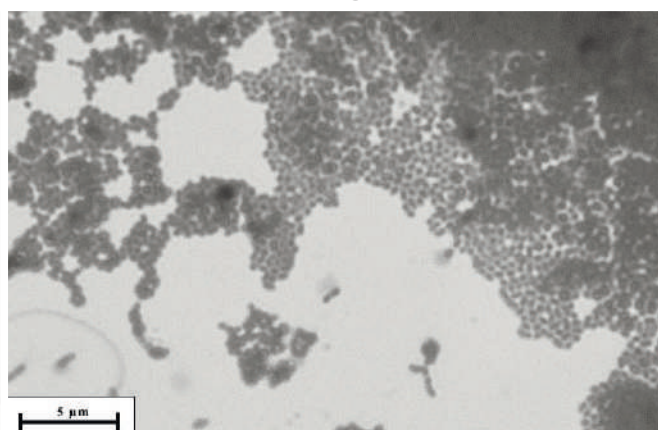
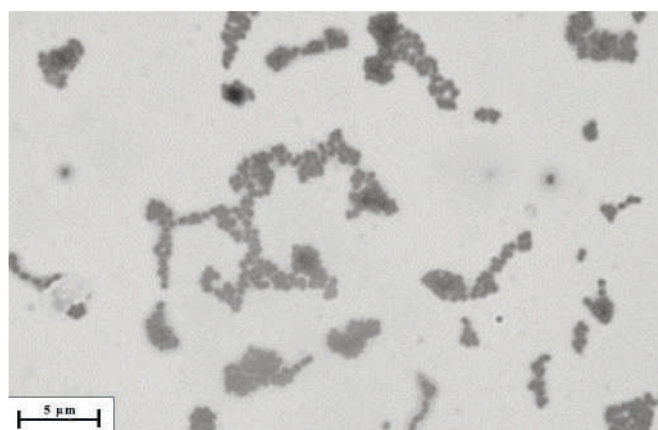
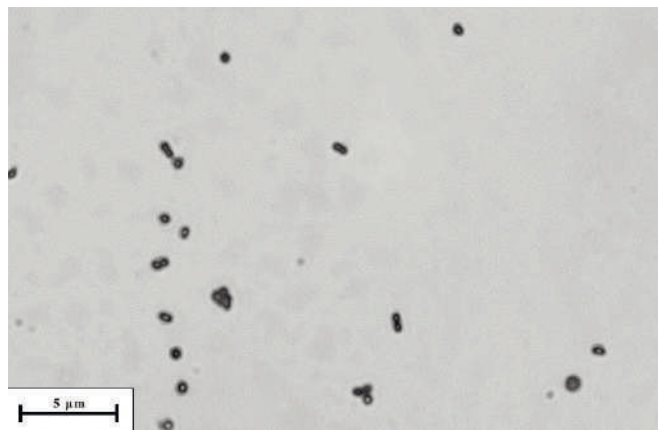
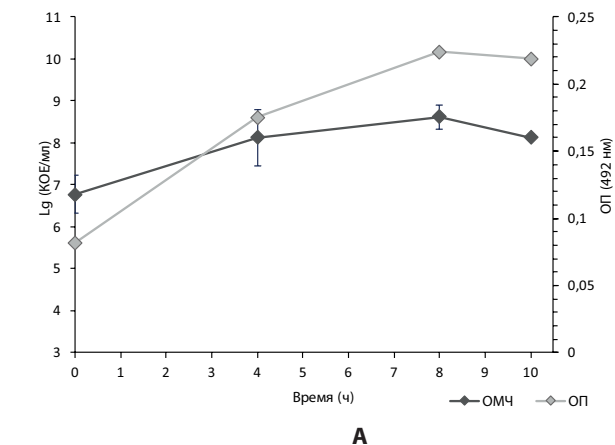
FIG. 1. Kinetics of growth of planktonic cultures (A) and morphological structure of biofilms (B–E) of *S. epidermidis* № 492 at different stages of formation, c.1000; cultivation time: Б – 2 hours; В – 4 hours; Г – 6 hours; Д – 8 hours; Е – 10 hours

и конгломератов имеет фундаментальное значение в патогенезе обострений хронических и системных заболеваний и может являться причиной внутрибольничных инфекций [12].

Наши предыдущие исследования показали, что грамотрицательные УПМ, выделенные из внутрибольничной среды, обладают способностью к биопленкообразованию, устойчивостью к воздействию

антимикробных препаратов и дезинфицирующих средств на всех стадиях формирования БП [13, 14, 15].

Однако фазы роста и этапы развития БП отличались от результатов, полученных в данном исследовании. Так, протестированные ранее грамотрицательные микроорганизмы выходили на стационарную фазу роста, в зависимости от вида (*Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) через 5, 8 и 10 часов



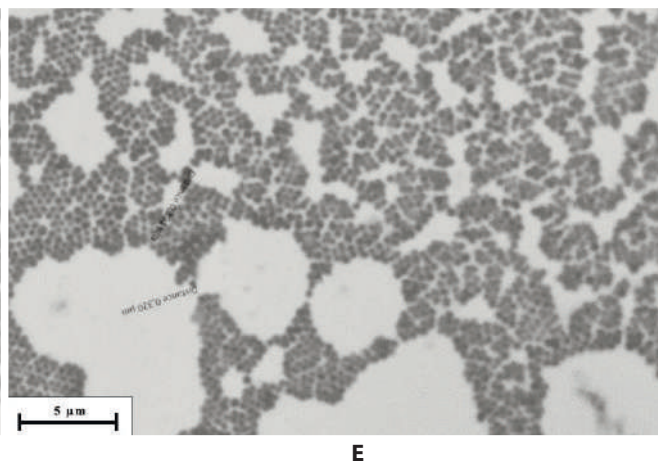
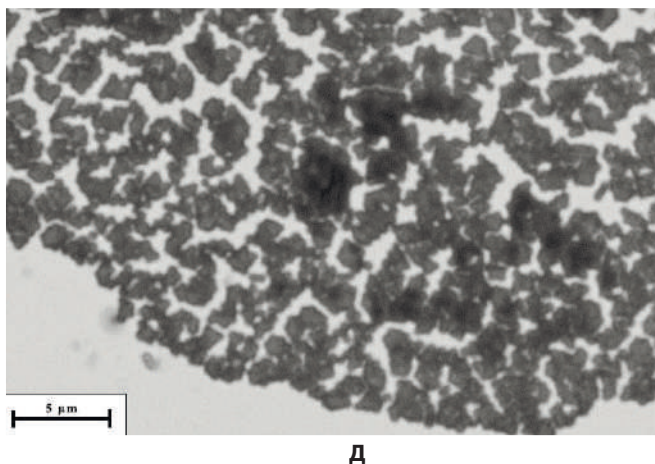
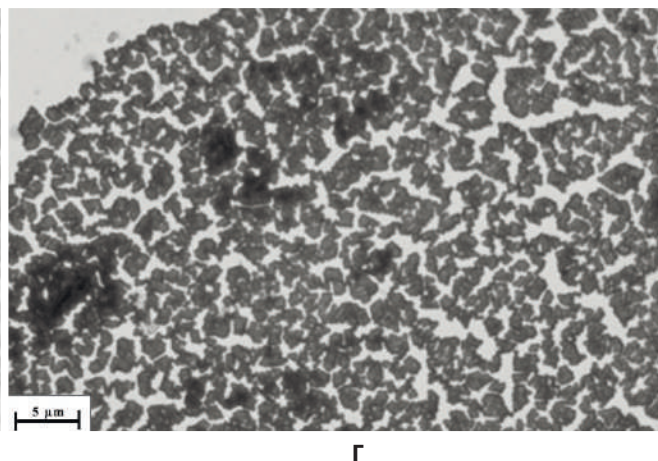
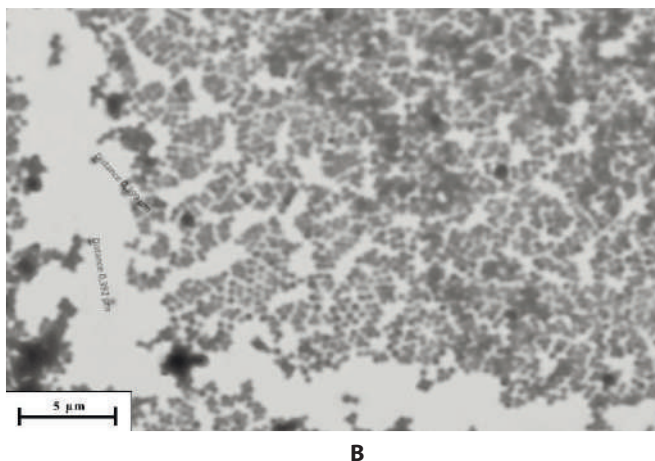
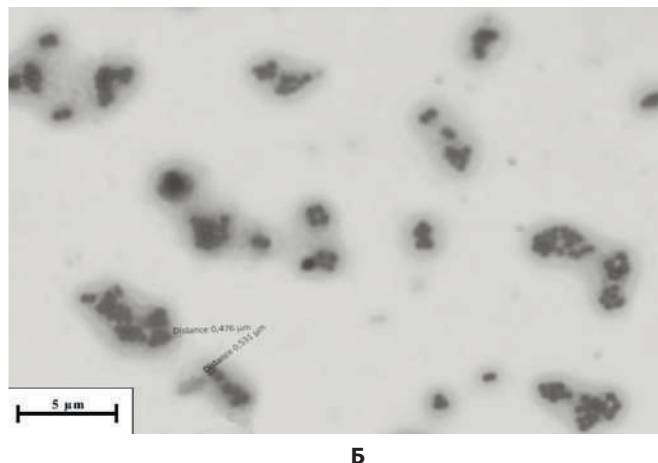
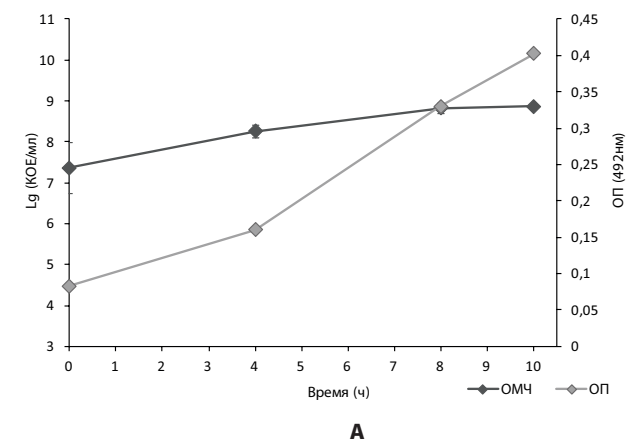
Примечание: на графиках не указаны доверительные интервалы менее 0,1.

РИС. 2. Кинетика роста планктонных культур (А) и морфологическая структура биопленок (Б–Е) *S. haemolyticus* № 94 на разных стадиях образования, ув.1000; время культивирования: Б – 2 часа; В – 4 часа; Г – 6 часов; Д – 8 часов; Е – 10 часов

FIG. 2. Kinetics of growth of planktonic cultures (A) and morphological structure of biofilms (Б–Е) of *S. haemolyticus* № 94 at different stages of formation, c.1000; cultivation time: Б – 4 hours; Г – 6 hours; Д – 8 hours; Е – 10 hours

культивирования, демонстрируя высокую ОП бактериальной суспензии и образуя многослойные и плотные биопленки через 20 часов культивирования. Через 24 часа абиотическая поверхность частично освобождалась от многослойной БП, на микрофотографиях наблюдались остаточные конгломераты и большое количество одиночных клеток, готовых образовывать на освобожденном месте новую биопленку [10].

Полученные в данной работе результаты по тестированию грамположительных бактерий рода *Staphylococcus* – одинаковый выход на стационарную фазу роста, образование неоднородной биопленки через восемь часов, частичное отслоение через 10 часов и распад биопленки через 20 часов культивирования могут являться особенностями именно этих видов бактерий.



Примечание: на графиках не указаны доверительные интервалы менее 0,1.

РИС. 3. Кинетика роста планктонных культур (А) и морфологическая структура биопленок (Б–Е) *S. aureus* № 75 на разных стадиях образования, ув.1000; время культивирования: Б – 2 часа; В – 4 часа; Г – 6 часов; Д – 8 часов; Е – 10 часов

FIG. 3. Kinetics of growth of planktonic cultures (А) and morphological structure of biofilms (Б–Е) of *S. aureus* № 75 at different stages of formation, c.1000; cultivation time: Б – 2 hours; В – 4 hours; Г – 6 hours; Д – 8 hours; Е – 10 hours

Fux C.A. et al. (2004) были описаны различия между тестируемыми видами – *S. aureus* и *P. aeruginosa*, заключающиеся в размерах биомассы, отделяющейся от биопленок. Авторы высказались о необходимости исследований для определения характера отслоения БП в разных условиях роста. Они предположили, что отделяющиеся от биопленки *S. aureus* конгломераты сохраняют устойчивость к противомикробным препаратам, характерную для прикрепленных биопленок, что может объяснять высокую частоту повторных инфекций, вызванных *S. aureus* [6].

Наши экспериментальные данные согласуются также с исследованием, проведенным Díaz-Navarro M. et al. (2023), установившим, что биопленки *S. aureus* развивались быстрее, достигая значительной биомассы через 3,5 часа культивирования, и постоянно росли и отслаивались в течение 17-часового периода наблюдения. Для *S. epidermidis* исследования показали, что клеткам требуется больше времени, чтобы прикрепиться к поверхности и сформировать зрелую биопленку. *Escherichia coli* в этом эксперименте образовывали стабильные плотные биопленки, равномерно распределенные по всей тестируемой поверхности через 5 часов культивирования [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ кинетики роста планктонных культур бактерий рода *Staphylococcus* позволяет установить оптимальное время для исследования биопленок. Выявленные в реальном времени особенности расширяют представления о динамике формирования биопленки грамположительных бактерий, и могут быть применены в клинической микробиологии для предотвращения рецидивирующих инфекций, вызванных стафилококками.

Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы №121022500179-0.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность Марковой Юлии Александровне, д.б.н., заведующей лаборатории «Растительно-микробных взаимодействий» СИФИБР СО РАН, за предоставленную возможность работы на микроскопе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Severn MM, Williams MR, Shahbandi A, Bunch ZL, Lyon LM, Nguyen A, et al. The ubiquitous human skin commensal *Staphylococcus hominis* protects against opportunistic pathogens. *mBio*. 2022; 13(3): e0093022. doi: 10.1128/mbio.00930-22
- Touati A, Ibrahim NA, Idres T. Disarming *Staphylococcus aureus*: Review of strategies combating this resilient pathogen by targeting its virulence. *Pathogens*. 2025; 15; 14(4): 386. doi: 10.3390/pathogens14040386
- Гордина Е.М., Божкова С.А., Смирнова Л.Н. Влияние бактериофагов на биопленки *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022; 24(3): 283–288. [Sahoo K, Meshram S. Biofilm formation in chronic infections: a comprehensive review of pathogenesis, clinical implications, and novel therapeutic approaches. *Cureus*. 2024; 16(10): e70629. (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmasc.2022.3.283-288
- Sahoo K, Meshram S. Biofilm formation in chronic infections: a comprehensive review of pathogenesis, clinical implications, and novel therapeutic approaches. *Cureus*. 2024; 16(10): e70629. doi: 10.7759/cureus.70629
- Stepanović S, Vuković D, Dakić I, Savić B, Švabić-Vlahović M. A modified microtiter-plate test for quantification of *Staphylococcal* biofilm formation. *Journal of Microbiological Methods*. 2000; 40(2): 175–179. doi: 10.1016/S0167-7012(00)00122-6
- Fux CA, Wilson S, Stoodley P. Detachment characteristics and oxacillin resistance of *Staphylococcus aureus* biofilm emboli in an in vitro catheter infection model. *J Bacteriol*. 2004; 186(14): 448–691. doi: 10.1128/JB.186.14.4486-4491.2004
- Patil A, Banerji R, Kanojiya P, Saroj SD. Foodborne ESKAPE biofilms and antimicrobial resistance: lessons learned from clinical isolates. *Pathog Glob Health*. 2021; 115(6): 339–356. doi: 10.1080/20477724.2021
- Kvich L, Christensen MH, Pierchala MK, Astafiev K, Lou-Moeller R, Bjarnsholt T. The combination of low-frequency ultrasound and antibiotics improves the killing of *in vitro Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(11): 1494. doi: 10.3390/antibiotics11111494
- Zulfiqar AM, Mubashir A, Mohammad NK, Irfan L, Najamul H, Seema IK. Biofilm formation and dispersal of *Staphylococcus aureus* under the influence of oxacillin. *Microbial Pathogenesis*. 2013; 61(62): 66–72. doi: 10.1016/j.micpath.2013.05.002
- Ситникова К.О., Немченко У.М., Воропаева Н.М., Григорова Е.В., Савилов Е.Д., Маркова Ю.А. и др. Динамика образования биопленок клинически значимыми штаммами условно-патогенных бактерий. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 119–128. [Sitnikova KO, Nemchenko UM, Voropaeva NM, Grigorova EV, Savilov ED, Markova YuA, et al. The effectiveness of biofilm formation of daily cultures of clinically significant strains of opportunistic bacteria. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 119–128. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.13
- Díaz-Navarro M, Samaniego R, Piqueras JC, Díez R, Hafian R, Manzano I, et al. Understanding the diagnosis of catheter-related bloodstream infection: real-time monitoring of biofilm growth dynamics using time-lapse optical

microscopy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1286527. doi: 10.3389/fcimb.2023.1286527

12. Stoodley P, Wilson S, Hall-Stoodley L, Boyle JD, Lappin-Scott HM, Costerton JW. Growth and detachment of cell clusters from mature mixed-species biofilms. *Appl Environ Microbiol.* 2001; 67(12): 5608-13. doi: 10.1128/AEM.67.12.5608-5613.2001

13. Григорова Е.В., Немченко У.М., Воропаева Н.М., Белькова Н.Л., Носкова О.А., Савилов Е.Д. Биоплёнообразование под воздействием дезинфицирующих средств с разным активным компонентом у *Pseudomonas aeruginosa*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2021; 171(6): 733–738. [Grigорова EV, Nemchenko UM, Voropaeva NM, Bel'kova NL, Noskova OA, Savilov ED. Biofilm formation exposed to disinfectants with different active ingredients in *Pseudomonas aeruginosa*. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 2021; 171(6): 733–738. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-6-733-738

14. Немченко У.М., Ситникова К.О., Белькова Н.Л., Григорова Е.В., Воропаева Н.М., Сухорева М.В. и др.

Влияние антимикробных препаратов на биопленкообразование *Pseudomonas aeruginosa*. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2022; 26(5): 495–501. [Nemchenko UM, Sitnikova KO, Bel'kova NL, Grigорова EV, Voropaeva NM, Sukhoreva MV, et al. Effects of antimicrobials on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *Vavilov journal of genetics and breeding.* 2022; 26(5): 495–501. (In Russ.)]. doi: 10.18699/VJGB-22-60

15. Немченко У.М., Ситникова К.О., Григорова Е.В., Сухорева М.В., Белькова Н.Л., Чемезова Н.Н., Савилов Е.Д. Формирование биопленок клиническими изолятами условно-патогенных микроорганизмов под влиянием дезинфицирующих средств. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2024; 26(4): 522–528. [Nemchenko UM, Sitnikova KO, Grigорова EV, Sukhoreva MV, Bel'kova NL, Chemezova NN, Savilov ED. Biofilm formation of clinical isolates of opportunistic microorganisms under the influence of disinfectants. *Klinicheskaa Mikrobiologia i Antimikrobnaa Himioterapia.* 2024; 26(4): 522–528. (In Russ.)]. doi: 10.36488/смас.2024.4.522-528

Сведения об авторах

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>

Рогожникова Александра Максимовна – лаборант-исследователь лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: rychkova138@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1116-2195>

Белькова Наталья Леонидовна – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: nlbelkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9720-068X>

Зугеева Раиса Евгеньевна – лаборант лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: raya.zugeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8522-7359>

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, директор Института эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Information about the authors

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

Alexandra M. Rogozhnikova – Laboratory Researcher at the laboratory for microbiome and the microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: rychkova138@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1116-2195>

Natalia L. Belkova – Cand. Sc. (Biol.), associate Professor, leading researcher at the laboratory of microbiome and the microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: e-mail: nlbelkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9720-068X>

Raisa E. Zugeeva – laboratory assistant at the laboratory for microbiome and the microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: raya.zugeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8522-7359>

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Director of the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO* АНТАГОНИСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИЗОЛЯТОВ *LACTIPLANTIBACILLUS PLANTARUM*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КИШЕЧНИКА ЗДОРОВЫХ ПОДРОСТКОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Горкавенко А.С.,
Колобов М.Д.,
Зугеева Р.Е.,
Белькова Н.Л.,
Семёнова Н.В.,
Рычкова Л.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
Горкавенко Анна Сергеевна,
e-mail: annapend@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Растущая антибиотикорезистентность, осложняющая лечение дисбиоза кишечника и связанных с ним заболеваний, делает разработку пробиотиков для коррекции микробиоты все более актуальной. *Lactiplantibacillus plantarum* проявляет пробиотический потенциал, обусловленный его антагонистической активностью. Учитывая штаммоспецифичность этого свойства, изучение локальных изолятов *L. plantarum* необходимо для создания новых, более эффективных пробиотических препаратов.

Цель работы. Оценка *in vitro* антагонистических свойств пяти изолятов *L. plantarum*, выделенных из кишечника здоровых подростков Иркутской области, в отношении полирезистентных изолятов условно-патогенных бактерий и *Escherichia coli*.

Материалы и методы. В работе использовали пять изолятов *L. plantarum* 43р, 45р, 46р, 52р и 57р; 25 полирезистентных изолятов условно-патогенных бактерий, представляющих виды *Enterobacter hormaechei*, *E. cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. variicola*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter amalonaticus*; и 23 изолята *E. coli* с различными характеристиками. Антагонистическую активность оценивали методами перпендикулярных штрихов и лунок.

Результаты. Выявлены значимые различия в антагонистической активности между изолятами *L. plantarum* и методами тестирования. Метод перпендикулярных штрихов показал более высокую активность, при этом изоляты 43р, 45р и 46р проявили себя как более эффективные антагонисты по сравнению с 52р и 57р (статистически значимо, $p < 0,05$), вне зависимости от метода. Высокая активность изолятов *L. plantarum* 43р, 45р и 46р наблюдалась в отношении изолятов *P. aeruginosa*.

Заключение. Данное пилотное исследование подтвердило штаммоспецифичный антагонистический потенциал *L. plantarum* в отношении полирезистентных изолятов условно-патогенных бактерий и *E. coli*, выявив изоляты *L. plantarum* 43р, 45р и 46р как наиболее перспективные. Результаты обосновывают необходимость дальнейшего скрининга изолятов *L. plantarum* и других видов лактобацилл, культивируемых из нормобиоты здоровых подростков Иркутской области, и изучения механизмов антагонизма для разработки новых эффективных пробиотиков на основе местных изолятов.

Ключевые слова: микробиота, здоровые подростки, пробиотики, *Lactiplantibacillus plantarum*, антагонистическая активность, условно-патогенные бактерии, полирезистентные изоляты

Статья поступила: 03.07.2025
Статья принята: 14.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Горкавенко А.С., Колобов М.Д., Зугеева Р.Е., Белькова Н.Л., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В. Пилотное исследование *in vitro* антагонистических свойств изолятов *Lactiplantibacillus plantarum*, выделенных из кишечника здоровых подростков Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 113-120. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.11

A PILOT *IN VITRO* STUDY OF THE ANTAGONISTIC PROPERTIES OF *LACTIPLANTIBACILLUS PLANTARUM* ISOLATES DERIVED FROM THE INTESTINES OF HEALTHY ADOLESCENTS IN THE IRKUTSK REGION

**Gorkavenko A.S.,
Kolobov M.D,
Zugeeva R.E.,
Belkova N.L.,
Semenova N.V.,
Rychkova L.V.**

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

Corresponding author:
Anna S. Gorkavenko,
e-mail: annapend@yandex.ru

RESUME

Background. The growing antibiotic resistance, complicating the treatment of intestinal dysbiosis and related diseases, makes the development of probiotics for microbiota correction increasingly relevant. *Lactiplantibacillus plantarum* exhibits probiotic potential due to its antagonistic activity. Considering the strain-specific nature of this property, studying local isolates of *L. plantarum* is necessary for creating new, more effective probiotic preparations.

The aim. To evaluate the *in vitro* antagonistic properties of five isolates of *L. plantarum* isolated from the intestines of healthy adolescents in the Irkutsk region against multidrug-resistant isolates of opportunistic bacteria and *Escherichia coli*.

Materials and methods. Five isolates of *L. plantarum* 43p, 45p, 46p, 52p, and 57p were used; 25 multidrug-resistant isolates of opportunistic bacteria representing the species *Enterobacter hormaechei*, *E. cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. variicola*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter amalonaticus*; and 23 isolates of *E. coli* with different characteristics. Antagonistic activity was evaluated by methods of perpendicular strokes and the well diffusion method.

Results. *L. plantarum* isolates showed statistically significant variations in antagonistic activity, and these variations were also dependent on the testing method. A lot more activity was seen with the perpendicular strokes method. Statistically significant differences ($p < 0.05$) indicated that isolates 43p, 45p, and 46p were more effective antagonists than 52p and 57p, irrespective of the method. A marked antagonistic effect of *L. plantarum* isolates 43p, 45p, and 46p was observed against *P. aeruginosa*.

Conclusion. This pilot study confirmed the strain-specific antagonistic potential of *L. plantarum* against multidrug-resistant opportunistic bacteria and *E. coli*, identifying *L. plantarum* isolates 43p, 45p, and 46p as the most promising candidates. These findings support the need for further screening of *L. plantarum* isolates, as well as other *Lactobacillus* species, cultured from the normal microbiota of healthy adolescents in the Irkutsk region. Furthermore, investigation of the mechanisms of antagonism is warranted to develop novel, effective probiotics based on local isolates.

Key words: microbiota, healthy adolescents, probiotics, *Lactiplantibacillus plantarum*, antagonistic activity, opportunistic bacteria, multidrug-resistant isolates

Received: 03.07.2025
Accepted: 14.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Gorkavenko A.S., Kolobov M.D, Zugeeva R.E., Belkova N.L., Semenova N.V., Rychkova L.V. A pilot *in vitro* study of the antagonistic properties of *Lactiplantibacillus plantarum* isolates derived from the intestines of healthy adolescents in the Irkutsk region. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 113-120. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.11

ОБОСНОВАНИЕ

Нарушение баланса микробиоты кишечника (дисбиоз) признано фактором, способствующим развитию различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, метаболический синдром, аллергии и даже психические расстройства [1, 2]. Особую обеспокоенность вызывает рост числа штаммов условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), обладающих множественной устойчивостью к антибиотикам, что значительно затрудняет лечение инфекций [3]. В связи с этим, пробиотические микроорганизмы, способные оказывать положительное воздействие на здоровье хозяина путем модуляции кишечной микробиоты, привлекают все большее внимание [4]. Изучение антагонистических свойств пробиотических штаммов против резистентных УПМ является особенно актуальным.

Важной группой микроорганизмов, широко применяемых в промышленности, биотехнологии и медицине благодаря своим технологическим и пробиотическим свойствам, являются бактерии рода *Lactobacillus*. Их способность подавлять рост нежелательных микроорганизмов, обусловленная конкуренцией за питательные вещества, продукцией антимикробных соединений (бактериоцинов, органических кислот, перекиси водорода) или стимуляцией иммунного ответа хозяина, лежит в основе их пробиотического действия [5]. *Lactiplantibacillus plantarum* является одним из наиболее изученных видов пробиотических бактерий, обладающих широким спектром полезных свойств, включая способность выживать в желудочно-кишечном тракте, оказывать иммуномодулирующее действие и подавлять рост патогенных микроорганизмов [6, 7].

Состав микробиоты кишечника и характеристики выделяемых пробиотических штаммов подвержены значительной вариабельности, обусловленной факторами окружающей среды, включая географическое положение, образ жизни, этническую принадлежность, место проживания (город/деревня), социально-экономический статус и другие [8]. Антагонистическая активность *Lactobacillus* демонстрирует выраженную штаммоспецифичность, определяемую как генетической изменчивостью штаммов, так и влиянием факторов окружающей среды. Изоляты, выделенные из кишечника здоровых подростков, проживающих в различных регионах, представляют интерес в качестве перспективных пробиотических штаммов, чьи уникальные биологические свойства сформированы под воздействием региональных экологических факторов и могут быть использованы при разработке новых пробиотических препаратов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка *in vitro* антагонистических свойств пяти изолятов *L. plantarum*, выделенных из кишечника

здоровых подростков Иркутской области, в отношении полирезистентных изолятов условно-патогенных бактерий и *Escherichia coli*.

МЕТОДЫ

Объекты исследования

В работе использовали пять изолятов лактобацилл вида *Lactiplantibacillus plantarum*: *L. plantarum* 43p, *L. plantarum* 45p, *L. plantarum* 46p, *L. plantarum* 52p и *L. plantarum* 57p, которые были выделены ранее из кишечника здоровых подростков Иркутской области.

В качестве тест-культур при тестировании антагонистической активности использовали изоляты УПМ с множественной антибиотикорезистентностью, входящие в «Коллекцию микробиоты человека Иркутской области» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ [9]. Для оценки влияния изолятов *L. plantarum* на нормобиоту кишечника, были использованы следующие штаммы *E. coli*: комменсальные штаммы *E. coli* НФА (с нормальной ферментативной активностью, не обладающие выраженными факторами вирулентности); атипичные комменсальные штаммы *E. coli* СФА (со слабой ферментативной активностью) и потенциально патогенные штаммы *E. coli* ГА (с гемолитической активностью, обладающие фактором вирулентности – гемолизином). Видовой состав тест-культур бактерий представлен в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1
ВИДОВОЙ СОСТАВ ТЕСТ-КУЛЬТУР БАКТЕРИЙ

TABLE 1
SPECIES COMPOSITION OF BACTERIAL TEST CULTURES

Вид микроорганизма	Количество изолятов, абс.
<i>Escherichia coli</i> НФА	13
<i>Escherichia coli</i> ГА	6
<i>Escherichia coli</i> СФА	4
Условно-патогенные бактерии с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам	
<i>Enterobacter hormaechei</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3
<i>Klebsiella variicola</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	1

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все изоляты *L. plantarum* хранились в виде замороженных культур в глицерине (30 % v/v) при -80°C . Перед проведением экспериментов изоляты *L. plantarum* восстанавливали путем культивирования в MRS-бульоне (HiMedia Laboratories, Индия) при 37°C в течение 24 часов.

Антагонистическую активность изолятов *L. plantarum* исследовали двумя методами: методом перпендикулярных штрихов и методом лунок [10]. Для метода лунок изоляты *L. plantarum* культивировали в среде MRS (37°C , 24 ч). Полученную суспензию (10^8 КОЕ/мл, концентрацию определяли по стандарту МакФарланда) вносили в лунки ($d = 10$ мм), сформированные в агаризованной среде Мюллера – Хинтона (HiMedia Laboratories, Индия), предварительно инокулированной сплошным газоном тест-культуры. Инкубацию проводили при 37°C в течение 48 ч. Для метода штрихов изоляты *L. plantarum* инокулировали штрихом на агаризованную Бифидум-среду (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия) и культивировали в анаэробных условиях (37°C , 48 ч). После инкубации, перпендикулярно линии роста лактобацилл осуществляли штриховой посев экспоненциальной культуры тест-штамма. Дальнейшую инкубацию проводили в аэробных условиях (37°C , 24 ч) для обеспечения роста тест-культуры.

Для каждого метода было проведено два повторных исследования. Данные по зонам задержки роста для всех изолятов данного вида/группы представлены в виде среднего арифметического диаметра зон подавления роста в мм \pm стандартное отклонение. Антагонистическую активность оценивали по ширине зон задержки роста тест-культур согласно методическим указаниям: для метода перпендикулярных штрихов – 4–9 мм — слабая активность, 9–14 мм — средняя, ≥ 14 мм — высокая, для метода лунок зона ингибирования 10–15 мм — слабая, 15–20 мм — средняя, > 20 мм — сильная (диаметры с учетом лунки, ± 1 мм) [11]. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Past (версия 4.03) и R (версия 4.4.1). Для оценки статистической значимости различий в антагонистической активности изолятов *L. plantarum* использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса, реализованный в пакете Past. Сравнение эффективности различных методов исследования осуществлялось с использованием критерия Манна – Уитни (Past). Для post-hoc анализа с целью выявления групп со статистически значимыми различиями использовался тест Данна с поправкой Бонферрони, реализованный в пакете R. Уровень статистической значимости (α) был установлен на 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка антагонистической активности методом перпендикулярных штрихов показала, что исследованные изоляты *L. plantarum* проявляют различную

степень активности в отношении широкого спектра тест-культур бактерий (табл. 2).

При исследовании методом перпендикулярных штрихов были выявлены значительные различия как между изолятами лактобацилл, так и в зависимости от вида тест-культуры. Изолят *L. plantarum* 43р проявил достоверно высокую антагонистическую активность в отношении большинства представленных тест-культур ($p < 0,05$). Изоляты 43р, 45р и 46р продемонстрировали наиболее широкий спектр активности (средние и высокоактивные антагонисты) по сравнению с изолятами 52р и 57р (слабые антагонисты), при этом самая высокая активность наблюдалась в отношении *P. aeruginosa* ($p < 0,05$). Примеры фотографий с зонами задержки роста для наглядного сравнения активности изолятов *L. plantarum* представлены на рис. 1.

Метод лунок показал слабую активность всех изолятов (зоны ингибирования 11–15 мм). *L. plantarum* 43р, 45р и 46р проявляли несколько более высокую активность, чем 52р и 57р, однако все изоляты классифицировались, в основном, как слабые антагонисты. Максимальная активность *L. plantarum* 43р, 45р и 46р наблюдалась в отношении *P. aeruginosa* ($p < 0,05$), 45р и 46р – в отношении изолятов *E. coli* ГА и СФА. Примеры фотографий с зонами задержки роста для наглядного сравнения активности изолятов *L. plantarum* представлены на рис. 2.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований, которые также показали, что *L. plantarum* обладает антагонистической активностью против широкого спектра патогенных микроорганизмов [7]. Метод перпендикулярных штрихов выявил больший диапазон и более высокую антагонистическую активность *L. plantarum* по сравнению с методом лунок. Оба метода показали высокую чувствительность *P. aeruginosa* к *L. plantarum*, что подтверждается и другими исследованиями [12, 13]. Важно отметить, что наше исследование было сосредоточено на отдельных изолятах *L. plantarum*, однако в других исследованиях было показано, что антагонистическая активность отдельных изолятов пробиотических бактерий может усиливаться в консорциуме [10, 14]. Это также позволяет предположить, что консорциумы на основе изолятов *L. plantarum* могут обладать ещё большим потенциалом для создания эффективных пробиотических препаратов с антибактериальным эффектом.

U-критерий Манна – Уитни показал значимые различия между методами оценки антагонистической активности *L. plantarum* (штрихи vs лунки: $U = 947$, $p = 0,000725$), вероятно, из-за разных механизмов взаимодействия и условий. Эти условия могут включать тип взаимодействия (например, конкуренцию за ресурсы или производство антимикробных веществ), среду проведения теста (например, питательную среду, pH, температуру), время инкубации и концентрацию бактерий, что влияет на чувствительность и точность оценки.

Предварительный анализ с использованием критерия Краскела – Уоллиса показал наличие статистически значимых различий между разными изолятами лактобацилл ($N = 81,16$, $p < 0,001$). Для определения конкретных

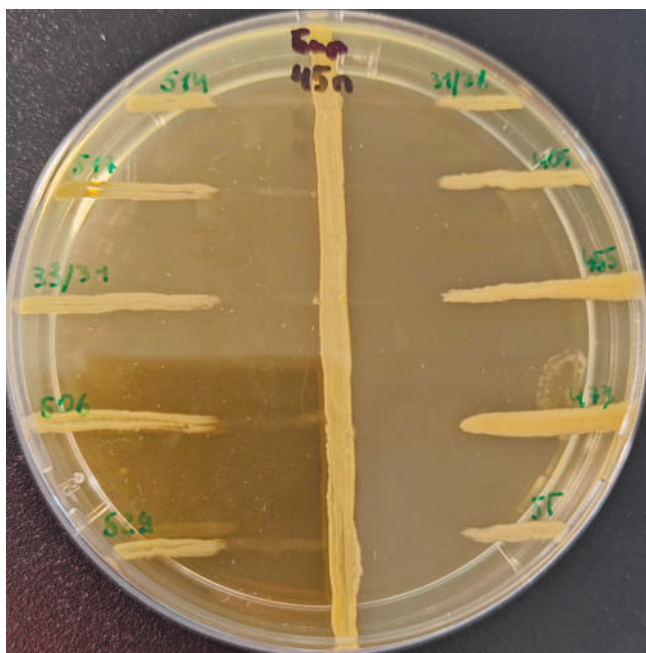


РИС. 1.
Антагонистическая активность изолятов *L. plantarum* методом перпендикулярных штрихов в отношении тест-культур бактерий. Слева – изолят *L. plantarum* 45p, справа – изолят *L. plantarum* 57p

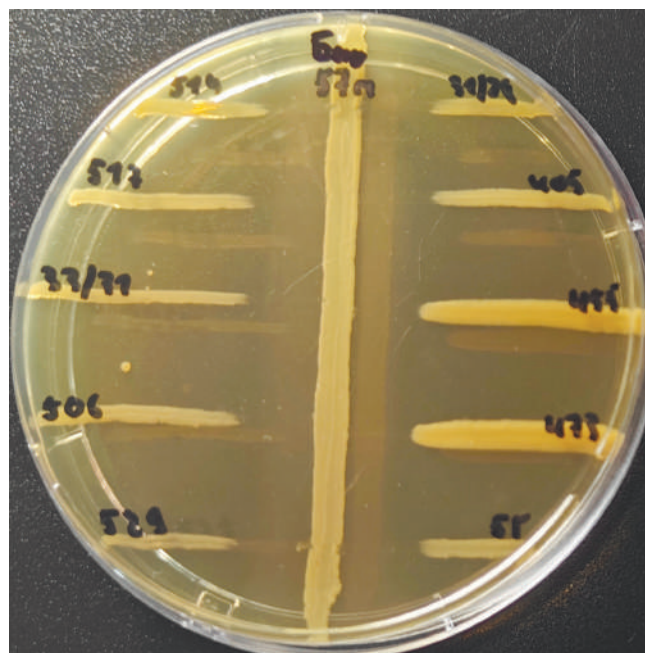


FIG. 1.
Antagonistic activity of *L. plantarum* isolates against bacterial test cultures, assessed using the perpendicular strokes method. *L. plantarum* 45p (left) and *L. plantarum* 57p (right)

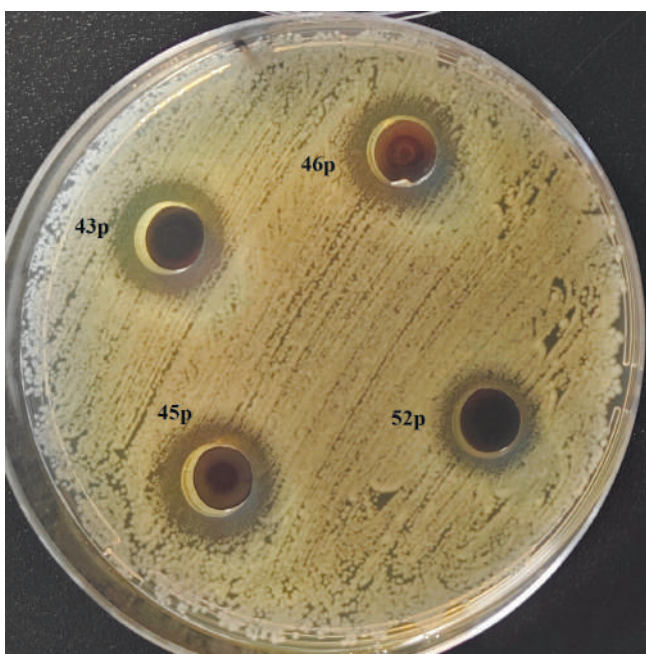


РИС. 2.
Антагонистическая активность изолятов *L. plantarum* методом лунок. Слева – в отношении *K. pneumoniae*, справа – в отношении *P. aeruginosa*

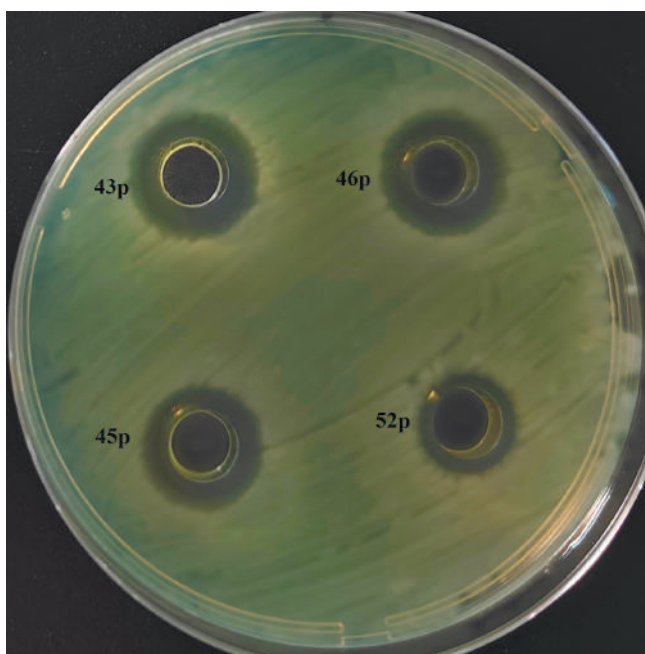


FIG. 2.
Antagonistic activity of *L. plantarum* isolates against *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*, as determined by the well diffusion method. *K. pneumoniae* (left) and *P. aeruginosa* (right) are shown

пар изолятов *L. plantarum*, демонстрирующих статистически значимые различия в антагонистической активности, был проведен post-hoc тест Данна с поправкой Бонферрони (табл. 3).

Post-hoc тест Данна выявил статистически значимые различия в антагонистической активности,

исследованной методом перпендикулярных штрихов, между следующими парами изолятов *L. plantarum*: 43p vs 52p, 43p vs 57p, 45p vs 52p, 45p vs 57p и 46p vs 52p. Другие попарные сравнения не выявили статистически значимых различий ($p > 0,05$). Методом лунок выявлены статистически значимые различия в антагонистической

активности между следующими парами изолятов *L. plantarum*: 43р vs 52р, 43р vs 57р, 45р vs 52р, 45р vs 57р, 46р vs 52р и 46р vs 57р. Другие попарные сравнения не выявили статистически значимых различий ($p > 0,05$). Статистический анализ подтверждает, что, несмотря на общую тенденцию к слабой/средней активности, существуют статистически значимые различия в активности между *L. plantarum* 43р, 45р, 46р и изолятами 52р и 57р. Эти результаты позволяют сделать вывод, что *L. plantarum* 43р, 45р и 46р могут обладать несколько большим потенциалом для использования в качестве антагонистов по сравнению с изолятами 52р и 57р.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее пилотное исследование выявило штаммоспецифические различия в антагонистической активности пяти изолятов *L. plantarum* (43р, 45р, 46р, 52р, 57р) против широкого спектра условно-патогенных бактерий с множественной антибиотикорезистентностью. Статистически значимые различия между изолятами и вариации в размерах зон ингибирования подтверждают, что антагонистический потенциал *L. plantarum* носит штаммоспецифичный характер. *L. plantarum* 43р, 45р и 46р обладают несколько большим потенциалом

ТАБЛИЦА 2
АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИЗОЛЯТОВ
L. PLANTARUM

TABLE 2
ANTAGONISTIC ACTIVITY OF *L. PLANTARUM* ISOLATES

	Зоны задержки роста (M ± m), мм				
	<i>L. plantarum</i> 43р	<i>L. plantarum</i> 45р	<i>L. plantarum</i> 46р	<i>L. plantarum</i> 52р	<i>L. plantarum</i> 57р
<i>Метод перпендикулярных штрихов</i>					
<i>E. hormaechei</i>	13,5±0,7	13,0±0,0	10,5±0,7	5,0±0,0	7,5±3,5
<i>E. cloacae</i>	13,3±0,5	12,8±1,2	11,3±0,9	6,2±0,2	7,8±3,5
<i>K. pneumoniae</i>	14,8±0,3*	12,6±1,1	11,0±0,0	5,4±0,0	7,2±3,1
<i>K. oxytoca</i>	13,2±1,2	12,8±0,2	10,7±0,9	5,3±0,0	6,3±3,3
<i>K. variicola</i>	14,5±0,7*	12,0±1,4	11,5±0,7	6,0±0,0	7,5±2,1
<i>P. aeruginosa</i>	17,4±0,5*	16,1±0,3*	14,8±0,5*	10,5±1,0	10,7±2,5
<i>S. aureus</i>	14,0±0,0	11,5±0,7	12,0±2,8	6,0±0,0	7,0±2,8
<i>C. amalonaticus</i>	15,5±2,1*	12,5±0,7	13,0±1,4	7,5±0,7	9,0±2,8
<i>Escherichia coli</i> НФА	14,7±0,1*	13,3±0,9	11,8±0,3	6,9±0,2	7,9±2,8
<i>Escherichia coli</i> ГА	14,8±0,1*	13,3±1,2	11,8±0,6	7,3±0,1	8,6±1,8
<i>Escherichia coli</i> СФА	15,3±0,7*	13,5±0,7	12,1±0,5	7,1±0,2	8,4±1,2
<i>Метод лунок</i>					
<i>E. hormaechei</i>	13,0±0,0	13,5±0,7	13,0±0,0	11,5±0,7	11,0±0,0
<i>E. cloacae</i>	14,0±0,0	13,8±0,2	13,7±0,0	12,3±0,0	12,5±0,2
<i>K. pneumoniae</i>	13,3±0,1	13,4±0,0	13,4±0,0	12,0±0,0	11,9±0,1
<i>K. oxytoca</i>	13,2±0,2	12,8±0,2	13,0±0,0	12,0±0,5	11,8±0,2
<i>K. variicola</i>	13,0±0,0	13,0±0,0	13,0±0,0	12,0±0,0	12,0±0,0
<i>P. aeruginosa</i>	15,1±0,1*	14,8±0,0*	14,9±0,2*	12,7±0,2	12,7±0,4
<i>S. aureus</i>	12,5±0,7	12,5±0,7	13,5±0,7	12,0±0,0	11,5±0,7
<i>C. amalonaticus</i>	13,0±0,0	12,5±0,7	13,5±0,7	11,5±0,7	11,5±0,7
<i>Escherichia coli</i> НФА	13,7±0,2	13,7±0,2	13,8±0,2	12,2±0,0	12,3±0,2
<i>Escherichia coli</i> ГА	13,8±0,4	14,2±0,5	14,3±0,5	12,9±0,1	12,8±0,4
<i>Escherichia coli</i> СФА	14,5±0,0	14,6±0,2	14,4±0,2	12,8±0,7	12,6±0,2

Примечания: метод штрихов: от 4 до 9 мм — слабые антагонисты, от 9 до 14 мм — средние, от 14 мм и более — высокоактивные; метод лунок: от 10 до 15 мм — слабые, от 15 до 20 мм — средние, от 20 мм и более — высокоактивные антагонисты; * – достоверно более сильное подавление ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 3

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОПАРНЫХ РАЗЛИЧИЙ В АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИЗОЛЯТОВ *L. PLANTARUM* (ТЕСТ ДАННА С ПОПРАВКОЙ БОНФЕРРОНИ)

TABLE 3

STATISTICAL SIGNIFICANCE OF PAIRWISE DIFFERENCES IN ANTAGONISTIC ACTIVITY OF *L. PLANTARUM* ISOLATES (DUNN'S TEST WITH BONFERRONI CORRECTION)

	<i>L. plantarum</i> 43p	<i>L. plantarum</i> 45p	<i>L. plantarum</i> 46p	<i>L. plantarum</i> 52p	<i>L. plantarum</i> 57p
<i>L. plantarum</i> 43p		$p = 1,0^{**}$	$p = 1,0^{**}$	$p = 0,0034^{**}$	$p = 0,0013^{**}$
<i>L. plantarum</i> 45p	$p = 1,0^*$		$p = 1,0^{**}$	$p = 0,0048^{**}$	$p = 0,0019^{**}$
<i>L. plantarum</i> 46p	$p = 0,10388^*$	$p = 1,0^*$		$p = 0,0007^{**}$	$p = 0,0002^{**}$
<i>L. plantarum</i> 52p	$p = 0,000000038^*$	$p = 0,000077^*$	$p = 0,00874^*$		$p = 1,0^{**}$
<i>L. plantarum</i> 57p	$p = 0,000018^*$	$p = 0,0079^*$	$p = 0,271^*$	$p = 1,0^*$	

Примечания: * – метод перпендикулярных штрихов; ** – метод лунок; $p < 0,05$.

для использования в качестве антагонистов по сравнению с изолятами 52p и 57p. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, демонстрирующих штаммоспецифичную антагонистическую активность *L. plantarum*. Это указывает на перспективность дальнейших исследований, направленных на расширение выборки изучаемых изолятов *L. plantarum* с целью выявления новых, более эффективных антагонистов. Кроме того, представляет интерес исследование механизмов, обуславливающих антагонистическую активность штаммов различных видов лактобацилл, культивируемых из нормобиоты здоровых подростков Иркутской области, что позволит выявить пробиотические штаммы, чьи уникальные свойства, сформированные под влиянием местных экологических факторов, можно будет использовать для создания новых пробиотических препаратов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственной темы № 125011600372-4.

Работа проводилась с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» и УНУ «Коллекция микробиоты человека Иркутской области» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (г. Иркутск).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sultan S, El-Mowafy M, Elgaml A, Ahmed TAE, Hassan H, Mottawea W. Metabolic Influences of Gut Microbiota Dysbiosis on Inflammatory Bowel Disease. *Front. Physiol.* 2021; 12: 715506. doi: 10.3389/fphys.2021.715506
- Романица А.И., Немченко У.М., Погодина А.В., Григорова Е.В., Белькова Н.Л., Воропаева Н.М., и др. Ассоциации клинических проявлений функциональных ки-

шечных расстройств с характеристиками микробиоты толстой кишки у подростков: пилотное исследование. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021; 6(6-2): 73-81. [Romanitsa AI, Nemchenko UM, Pogodina AV, Grigorova EV, Belkova NL, Voropayeva NM, et al. Associations of clinical features of functional bowel disorders with gut microbiota characteristics in adolescents: A pilot study. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021; 6(6-2): 73-81. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.8

3. Charlotte SHo, et al. Antimicrobial resistance: a concise update. *The Lancet. Microbe.* 2025; 6(1): 100947. doi: 10.1016/j.lanmic.2024.07.010

4. Савинова Ю.С., Белькова Н.Л., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В. История, современные направления и перспективы развития про- и пребиотических препаратов в России и за рубежом. *Acta biomedica scientifica.* 2022; 7(5-1): 211-227. [Savinova YuS, Belkova NL, Semenova NV, Rychkova LV. History, modern trends, and prospects for the development of pro- and prebiotic drugs in Russia and abroad. *Acta biomedica scientifica.* 2022; 7(5-1): 211-227. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.23

5. Heczko PB, Giemza M, Ponikiewska W, Strus M. Importance of Lactobacilli for Human Health. *Microorganisms.* 2024; 12(12): 2382. doi: 10.3390/microorganisms12122382

6. Chatsirisakul O, Leenabanchong N, Siripaopradit Y, Chang CW, Buhngamongkol P, Pongpirul K. Strain-Specific Therapeutic Potential of *Lactiplantibacillus plantarum*: a systematic scoping review. *Nutrients.* 2025; 17(7): 1165. doi: 10.3390/nu17071165

7. Metrouh R, Fares R, Mechai A, Debabza M, Menasria T. Technological properties and probiotic potential of *Lactiplantibacillus plantarum* SJ14 isolated from Algerian traditional cheese «Jben». *Journal of Food Processing and Preservation.* 2022; 46(4): e16482. doi: 10.1111/jfpp.16482

8. Агафонова Е.В. Фокус на микробиоту кишечника при возраст-ассоциированных изменениях организма. *Медицинский алфавит.* 2021; (9): 44-51. [Agafoнова EV. Focus on gut microbiota in age-associated body changes. *Medical alphabet.* 2021; (9): 44-51. (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2021-9-44-51

9. Воропаева Н.М., Немченко У.М., Ситникова К.О., Савилов Е.Д., Чемезова Н.Н., Григорова Е.В., и др. Часто-

та встречаемости штаммов с множественной антибиотикорезистентностью в структуре условно-патогенных микроорганизмов. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 145-153. [Voropaeva NM, Nemchenko UM, Sitnikova KO, Savilov ED, Chemezova NN, Grigorova EV, et. al. The frequency of occurrence of strains with multiple antibiotic resistance in the structure of opportunistic microorganisms. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 145-153. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.16

10. Пеньдюхова А.С., Белькова Н.Л., Охотина Ю.С., Иванчиков Е.А., Щёкотова А.В., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В. Антагонистическая активность монокультур и консорциумов лактобацилл в отношении полирезистентных изолятов условно-патогенных бактерий как скрининг их пробиотического потенциала. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(3): 121-129. [Pendyukhova AS, Belkova NL, Okhotina YuS, Ivanchikov EA, Shchekotova AV, Semenova NV, Rychkova LV. Antagonistic activity of monocultures and consortia of lactobacilli against multidrug-resistant isolates of opportunistic bacteria as a screening of their probiotic potential. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(3): 121-129. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.12

11. Методические указания по санитарно-эпидемиологической оценке безопасности и функционального потенциала пробиотических микроорганизмов, используемых для производства пищевых продуктов: Методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2011; 104.

[Methodological guidelines for the sanitary and epidemiological assessment of the safety and functional potential of probiotic microorganisms used for food production: Methodological guidelines. – М.: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор. 2011; 104. (In Russ.)].

12. Surve S, Shinde DB, Kulkarni R. Isolation, characterization and comparative genomics of potentially probiotic *Lactiplantibacillus plantarum* strains from Indian foods. *Sci. Rep.* 2022; 12(1): 1940. doi: 10.1038/s41598-022-05850-3

13. Liu Y, Zheng S, Cui J, Guo T, Zhang J. *Lactiplantibacillus plantarum* Y15 alleviate type 2 diabetes in mice via modulating gut microbiota and regulating NF-κB and insulin signaling pathway. *Braz. J. Microbiol.* 2022; 12: 1-11. doi: 10.1007/s42770-022-00686-5

14. Пеньдюхова А.С., Белькова Н.Л., Савинова Ю.С., Воропаева Н.М., Смурова Н.Е., Клименко Е.С., и др. Пробиотические консорциумы: структура и антагонистическая активность в отношении условно-патогенных бактерий и нормобиоты человека (на примере *Escherichia coli*) *in vitro*. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 20-31. [Pendyukhova AS, Belkova NL, Savinova JS, Voropaeva NM, Smurova NE, Klimentenko ES, et al. Probiotic consortiums: Structure and antagonistic activity against opportunistic bacteria and human normobiota (using the example of *Escherichia coli*) *in vitro*. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 20-31. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.3

Сведения об авторах

Горкавенко Анна Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории биомедицинской микрoэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: annapend@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0398-4598>

Колобов Максим Дмитриевич – лаборант лаборатории биомедицинской микрoэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: maxkolobov380@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-0485-4062>

Зугеева Раиса Евгеньевна – лаборант-исследователь лаборатории биомедицинской микрoэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: raya.zugeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8522-7359>

Белькова Наталья Леонидовна – кандидат биологических наук, доцент, заведующая лабораторией микробиома и микрoэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: nlbelkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9720-068X>

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

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Information about the authors

Anna S. Gorkavenko – junior research assistant of the Laboratory of Biomedical Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: annapend@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0398-4598>

Maxim D. Kolobov – laboratory assistant of the Laboratory of Biomedical Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: maxkolobov380@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-0485-4062>

Raisa E. Zugeeva – laboratory assistant of the Laboratory of Biomedical Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: raya.zugeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8522-7359>

Natalia L. Belkova – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: nlbelkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9720-068X>

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

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

СОСТОЯНИЕ ПРИСТЕНОЧНО-ПРОСВЕТНОЙ МИКРОБИОТЫ ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС ЛИНИИ WISTAR ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Шишкова Ю.С.,
Осиков М.В.,
Шеломенцев А.В.,
Бойко М.С.,
Зотова М.А.

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава
России (454092, г. Челябинск,
ул. Воровского, д. 64, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Шеломенцев Алексей
Викторович,**
e-mail: avschelomenzew18@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Ось «микробиота–кишечник–головной мозг» играет значимую роль в патогенезе ишемического инсульта. Однако изменения состава кишечной микробиоты в острейшем периоде ишемического инсульта остаются недостаточно изученными, что определяет необходимость экспериментального исследования.

Цель. Изучить изменение состава пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки крыс линии Wistar при экспериментальной острой ишемии головного мозга.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 20 половозрелых крысах-самцах линии Wistar, разделенных на 2 группы: I группа (n = 10) – интактные животные; II группа (n = 10) – животные с экспериментальной острой ишемией головного мозга (ЭОИГМ), моделированной по методу Chen S.T. Состав пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки животных оценивали на 3 сутки методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Определяли общую бактериальную массу (ГЭ/мл), частоту обнаружения микроорганизмов (n (%)) и количественную структуру пристеночно-просветной микробиоты (lg ГЭ/мл).

Результаты. На 3 сутки от начала эксперимента общая бактериальная масса у животных группы с ЭОИГМ (10 ГЭ/мл) не отличалась от аналогичного показателя животных интактной группы (p = 1,000). Доминирующими микроорганизмами в обеих группах явились *Lactocaseibacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp., при этом спектр сопутствующей пристеночно-просветной микробиоты был различным. У животных с ЭОИГМ не определялись *Enterobacter* spp. и *Klebsiella pneumoniae*, но регистрировались *Clostridioides difficile* и *Fusobacterium nucleatum* в отличие от аналогичных показателей группы интактных животных. При этом *Faecalibacterium prausnitzii* и *Staphylococcus aureus* встречались в обеих группах.

Заключение. ЭОИГМ у крыс линии Wistar на 3 сутки сопровождалась избирательной реструктуризацией пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки, связанной с появлением *C. difficile*, *F. nucleatum* и исчезновением *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae*, что может свидетельствовать о нарушении баланса аутохтонной микробиоты, при этом сохранение общей бактериальной массы и доминирующих симбиотических популяций (*Lactocaseibacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E. coli*, *Bacteroides* spp.) отражает устойчивость базового микробного профиля при церебральной ишемии.

Ключевые слова: пристеночно-просветная микробиота, толстая кишка, крысы линии Wistar, экспериментальная острая ишемия головного мозга, полимеразная цепная реакция

Статья поступила: 25.03.2025
Статья принята: 27.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Шишкова Ю.С., Осиков М.В., Шеломенцев А.В., Бойко М.С., Зотова М.А. Состояние пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки крыс линии Wistar при экспериментальной острой ишемии головного мозга. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 121-128. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.12

STATE OF THE PARIETIETAL-LUMINAL MICROBIOTA OF THE DISTAL COLON OF WISTAR RATS DURING EXPERIMENTAL ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

**Shishkova Y.S.,
Osikov M.V.,
Shelomentsev A.V.,
Boyko M.S.,
Zotova M.A.**

South Ural State Medical University
(Vorovskogo St., 64, Chelyabinsk 454092,
Russian Federation)

Corresponding author:
Aleksey V. Shelomentsev,
e-mail: avschelomenzew18@mail.ru

RESUME

The "microbiota-gut-brain" axis plays a significant role in the pathogenesis of ischemic stroke. However, changes in the composition of the intestinal microbiota in the acute period of ischemic stroke remain insufficiently studied, which determines the need for experimental research.

The aim. To study the changes in the composition of the parietal-luminal microbiota of the distal colon of Wistar rats in experimental acute cerebral ischemia.

Materials and methods. The study was performed on 20 sexually mature male Wistar rats, divided into 2 groups: group I (n = 10) – intact animals; group II (n = 10) – animals with experimental acute cerebral ischemia (EACI), modeled by the method of Chen S.T. Composition of the parietal luminal microbiota of the distal colon. The intestines of the animals were evaluated on day 3 by real-time polymerase chain reaction. The total bacterial mass (GE/ml), the frequency of detection of microorganisms (n (%)), and the quantitative structure of the parietal-luminal microbiota (lg GE/ml) were determined.

Results. On the 3 day from the start of the experiment, the total bacterial mass in animals of the EACI group (10 GE/ml) did not differ from the same indicator in animals of the intact group ($p = 1.000$). The dominant microorganisms in both groups were *Lactocaseibacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp., while the spectrum of the accompanying parietal-luminal microbiota was different. Thus, *Enterobacter* spp. was not detected in animals with EACI and *Klebsiella pneumoniae*, but *Clostridioides difficile* and *Fusobacterium nucleatum* were recorded, in contrast to similar indicators of the group of intact animals. *Faecalibacterium prausnitzii* and *Staphylococcus aureus* were found in both groups.

Conclusions. On day 3, EACI in Wistar rats was accompanied by selective restructuring of the parietal luminal microbiota of the distal colon, associated with the appearance of *C. difficile*, *F. nucleatum* and the disappearance of *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae*, which may indicate an imbalance of the autochthonous microbiota, while maintaining the total bacterial mass and dominant symbiotic populations (*Lactocaseibacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E. coli*, *Bacteroides* spp.) reflects the stability of the basic microbial profile in cerebral ischemia.

Key words: parietal-luminal microbiota, colon, Wistar rats, experimental acute cerebral ischemia, polymerase chain reaction

Received: 25.03.2025
Accepted: 27.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Shishkova Y.S., Osikov M.V., Shelomentsev A.V., Boyko M.S., Zotova M.A. State of the parietal-luminal microbiota of the distal colon of Wistar rats during experimental acute cerebral ischemia. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 121-128. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.12

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) является ведущей медико-социальной проблемой здравоохранения в мире в связи с высокой заболеваемостью, смертностью и инвалидизацией населения [1]. В РФ на протяжении последних 5 лет зарегистрировано 470 тыс. случаев инсульта, из которых в течение первого года наблюдается 30 % летальных исходов [2]. Патогенез ИИ включает каскад сложных и взаимосвязанных патохимических реакций, таких как глутаматергическая эксайтотоксичность, оксидативный стресс и нейровоспаление [3]. Глутаматергическая эксайтотоксичность инициируется избыточным синтезом глутамата в очаге ишемического повреждения, приводя к длительной активации глутамат-зависимых NMDA-рецепторов, накоплению ионов Ca^{+2} в цитоплазме нейронов, вызывая дисфункцию дыхательной цепи митохондрий и активацию окислительного стресса (ОС) [4]. Активные формы кислорода (АФК), синтезируемые при ОС, приводят к повреждению основных компонентов нейронов (белков, липидов, нуклеиновых кислот) и высвобождению молекул, связанных с повреждением (DAMPs). Молекулы DAMPs инициируют нейровоспаление в очаге ишемического повреждения путем фенотипической поляризации микроглии до M1 с последующим синтезом провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8), оказывающих прямое цитопатическое действие на нейроны в очаге повреждения и вызывающих их гибель [5]. На протяжении последних лет все больший интерес и наиболее перспективной областью исследования является изучение роли кишечной микробиоты в патогенезе ИИ. Микробиота кишечника состоит из огромного количества микроорганизмов, включая около 1000 видов бактерий и 7000 штаммов бактерий, представляющих в общей сложности 10^{13} – 10^{14} различных микробных клеток, населяющих кишечник и способных оказывать непосредственное влияние на структурно-функциональное состояние нейронов головного мозга [6]. В связи с этим рядом авторов выделяется ось «микробиота–кишечник–головной мозг», представляющая собой двустороннюю коммуникационную систему и объединяющая кишечный микробиом, кишечный барьер, вегетативную и энтеральную нервную систему, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, а также иммунную систему [7]. В частности, в экспериментальной модели ИИ, выполненной на крысах, было продемонстрировано, что кишечный дисбиоз, посредством липополисахарида (LPS) и активации пути Nrf2 увеличивал содержание АФК в нейронах очага ишемического повреждения головного мозга [8]. В другом исследовании было показано, что увеличение популяции *Listeria monocytogenes* в кишечнике посредством избыточного синтеза триметиламина (ТМАО) и усиленной дифференцировки эффекторных Т-киллеров приводило к увеличению Т-клеточной инфильтрации очага ишемического повреждения головного мозга, и как следствие, потенцировало локальный флогоз [9]. Однако на сегодняшний день имеются неоднозначные

и немногочисленные данные об изменении таксономического состава пристеночно-просветной кишечной микробиоты в острейший период ИИ, что и явилось предпосылкой для данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить изменение состава пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки крыс линии Wistar при экспериментальной острой ишемии головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе экспериментально-биологической клиники (вивария) ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Экспериментальное исследование выполнялось на основании норм гуманного обращения с животными в соответствии с Приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», а также основываясь на правилах Директивы Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, которые используются для научных целей» (2010/63/EU) и на рекомендациях «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (ETS № 123; Страсбург, 18.03.1986 г.). Дизайн эксперимента согласован и единогласно одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России (протокол № 5 от 10.06.2024). Для экспериментального исследования было отобрано 20 половозрелых крыс-самцов линии Wistar массой 240 ± 20 г. в возрасте 6 месяцев. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении, температуре воздуха $+20$ – 22 °C и влажности 55–60 %, в полипропиленовых клетках «Velaz» тип 3 (Чехия). В качестве подстилочного материала использовался кукурузный наполнитель. Животные потребляли сбалансированный полнорационный комбикорм, содержащий питательные вещества, витамины и минералы, и имели свободный доступ к воде согласно ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Методом простой рандомизации животные были разделены на две группы: I группа ($n = 10$) – интактный контроль, II группа ($n = 10$) – экспериментальная острая ишемия головного мозга (ЭОИГМ). Животным II группы ЭОИГМ моделировали по методике Chen S.T. et al. путем одномоментной диатермокоагуляции пиальных сосудов головного мозга в проекции задних отделов левой лобной доли и передних отделов левой теменной доли головного мозга [10]. Животным I группы оперативное вмешательство не выполнялось. У животных II группы клинически регистрировались правосторонний гемипарез,

статокординаторные нарушения, отсутствие подходов к пище и воде. У животных обеих групп в асептических условиях производили забор биологического материала дистальных отделов толстой кишки с помощью стерильного одноразового зонда, вводимого на глубину 2 см. Рабочую часть одноразового зонда отрезали стерильными ножницами и помещали в одноразовую стерильную пробирку типа «Эппендорф» с 1 мл стерильного физиологического раствора. Исследование состава и видового разнообразия микробиоты дистальных отделов толстой кишки выполняли методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с флуоресцентным детектированием с помощью тест-системы «Колонофлор-16 биоценоз» (ООО «Альфалаб», Россия) на базе НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Измерение проводили на амплификаторе DTprime в модификации 4м1 (ООО «ДНК-Технология», Россия). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics 19 (IBM Corp., США). Нормальность распределения количественных показателей (масса тела, возраст) оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. В связи с выявленным отклонением от нормального распределения в двух группах ($p < 0,05$) для проверки однородности групп по возрасту и массе тела применяли непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. Сравнение количественных показателей микробной колонизации между группами выполняли с использованием U-критерия Манна – Уитни для независимых выборок. Анализ качественных признаков пристеночно-просветной микробиоты выполняли с использованием критерия Фишера, критерия χ^2 Пирсона. Качественные признаки микробной колонизации включали наличие/отсутствие конкретных таксонов микроорганизмов. Количественные показатели (концентрация микроорганизмов в Ig ГЭ/мл) микробной колонизации представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Качественные признаки (частота встречаемости таксонов) представлены в виде абсолютных чисел и процентов (n (%)). Для минимизации ошибок I рода при проведении множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0.0045$ после введения поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки методом ПЦР-РВ было выявлено, что у животных интактной группы общая бактериальная масса (ОБМ) составляла 10 ГЭ/мл, что соответствовало типичному уровню бактериальной нагрузки для данного вида животных, содержащихся в стандартизированных условиях [11]. На 3 сутки от начала эксперимента ОБМ в группе животных с ЭОИГМ значимо не отличалась ($p = 1,000$) от аналогичного показателя животных интактной группы.

Анализ видового разнообразия пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки у интактных животных выявил, что преобладающими представителями были *Lacticaseibacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* и *Bacteroides* spp., реже встречались *Faecalibacterium prausnitzii*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. и *Klebsiella pneumoniae* (табл. 1).

При изучении пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки у животных с ЭОИГМ, как и у животных интактной группы, стабильно регистрировались *Lacticaseibacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E. coli*, *Bacteroides* spp., *F. prausnitzii* и *Enterococcus* spp. При этом в составе пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки животных с ЭОИГМ, в отличие от животных интактной группы, не определялись *Enterobacter* spp. и *K. pneumoniae*. Вместе с тем, у животных с ЭОИГМ, по сравнению с животными интактной группы, встречались *Clostridioides difficile* и *Fusobacterium nucleatum* (табл. 1). Количество всех зарегистрированных бактерий в обеих группах значимо не отличалось (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Установленное таксономическое распределение полностью соответствует составу аутохтонной микробиоты толстого кишечника крыс, что подтверждает адекватность использованной экспериментальной модели. Согласно данным Ким А.Д. и соавт., у крыс линии Wistar в дистальных отделах толстой кишки преобладают факультативные анаэробы *Lacticaseibacillus* spp., аэротолерантные анаэробы *Bifidobacterium* spp., облигатные анаэробы *Bacteroides* spp., а также отмечается значимая доля *F. prausnitzii* [11]. Это согласуется с работами других исследователей. В частности, в работе Корасевой А.Б. и соавт. продемонстрировано соотношение основных таксонов кишечной микробиоты контрольной группы взрослых крыс: преобладали Bacillota, включая *Lacticaseibacillus* spp.; присутствовал кластер *Clostridium* XIVa (содержащий *F. prausnitzii*); регистрировалась значительная доля Bacteroidota, представленная *Bacteroides* spp. умеренное содержание Actinomycetota с доминированием *Bifidobacterium* spp [12]. В работе Макарова В.Н. и соавт. описана стабильность ядра кишечной микробиоты крыс, а также подчеркивается сходство доминирующих филумов человека и крыс (Bacillota и Bacteroidota) [13]. Обнаруженные условно-патогенные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*) в низких концентрациях могут являться естественным компонентом аутохтонной микробиоты здоровых животных и не вызывать развития дисбиоза при условии сохранения нормальной структуры и функции кишечного барьера [14]. Продemonстрировано, что ЭОИГМ оказывает влияние на структуру пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки крыс, при этом изменения наблюдаются уже на 3-и сутки после моделирования патологии.

ТАБЛИЦА 1

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ (N (%)) ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПРИСТЕНОЧНО-ПРОСВЕТНОЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR НА 3 СУТКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 1

DETECTION FREQUENCY (N (%)) OF REPRESENTATIVES OF THE PARIETAL-LUMENAL INTESTINAL MICROBIOTA IN WISTAR RATS ON DAY 3 OF THE STUDY

Микроорганизмы	Встречаемость, %					
	Интактные (n=10)		ЭОИГМ, 3 сутки (n=10)		p	p (Бонферрони)
	n	%	n	%		
<i>Lactocaseibacillus spp.</i>	10	100	10	100	-	-
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10	100	10	100	-	-
<i>Escherichia coli</i>	10	100	10	100	-	-
<i>Bacteroides spp.</i>	10	100	10	100	-	-
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	4	40	4	40	1,000	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	40	4	40	1,000	1,000
<i>Clostridioides difficile</i>	0	0	2*	20*	0,048	0,528
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0	0	2*	20*	0,048	0,528
<i>Enterobacter spp.</i>	2	20	0*	0*	0,048	0,528
<i>Enterococcus spp.</i>	2	20	2	20	1,000	1,000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	20	0*	0*	0,048	0,528

Примечание: * – статистически значимые изменения ($p < 0.05$) с группой интактных; «-» – p не рассчитывался для таксонов с 100 % встречаемостью из-за отсутствия вариабельности.

ТАБЛИЦА 2

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ СТРУКТУРА ПРИСТЕНОЧНО-ПРОСВЕТНОЙ МИКРОБИОТЫ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR НА 3 СУТКИ ИССЛЕДОВАНИЯ (ООО «НПО ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ», КОЛОНОФЛОР-16, РОССИЯ), LG ГЭ/МЛ

TABLE 2

QUANTITATIVE STRUCTURE OF THE PARIETAL-LUMENAL MICROBIOTA IN WISTAR RATS ON DAY 3 OF THE STUDY (DNA-TECHNOLOGY LLC, KOLONOFLOL-16, RUSSIA), LG GE/ML

Микроорганизмы	Количество, lg ГЭ/мл.		p	p (Бонферрони)
	Интактные (n=10)	ЭОИГМ, 3 сутки (n=10)		
<i>Lactocaseibacillus spp.</i>	5,00 [5,00; 5,00]	5,00 [5,00; 5,00]	1,000	1,000
<i>Bifidobacterium spp.</i>	6,00 [6,00; 6,00]	8,00 [7,00; 8,00]	0,005	0,055
<i>Escherichia coli</i>	7,00 [6,00; 8,00]	8,00 [6,00; 8,00]	0,465	1,000
<i>Bacteroides spp.</i>	8,00 [7,00; 8,00]	8,00 [8,00; 8,00]	0,317	1,000
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	6,00 [6,00; 6,00]	6,00 [6,00; 6,00]	1,000	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,00 [6,00; 6,00]	6,00 [6,00; 6,00]	1,000	1,000
<i>Clostridioides difficile</i>	0,00 [0,00; 0,00]	8,00 [8,00; 8,00]	0,028	0,308
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0,00 [0,00; 0,00]	5,00 [5,00; 5,00]	0,028	0,308
<i>Enterobacter spp.</i>	0,00 [0,00; 0,00]	6,00 [6,00; 6,00]	0,028	0,308
<i>Enterococcus spp.</i>	5,00 [5,00; 5,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,028	0,308
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	1,000	1,000

Примечание: * – статистически значимые изменения ($p < 0.05$) с группой интактных.

Сохранение ОБМ при ЭОИГМ на уровне аналогичного показателя у интактных животных, свидетельствует о том, что на ранних этапах ЭОИГМ не происходит значительного снижения общего количества бактерий в толстой кишке. Однако изменения в видовом составе, а именно появление *C. difficile* и *F. nucleatum*, наряду с отсутствием *Enterococcus* spp. и *K. pneumoniae*, указывают на изменение баланса в пристеночно-просветной кишечной микробиоте. Эти изменения могли быть связаны с нейроэндокринными, метаболическими и иммунными нарушениями при ЭОИГМ. В частности, появление *C. difficile* могло быть связано с активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы в условиях ЭОИГМ, приводя к избыточному синтезу норэпинефрина (NE) в кишечной стенке, который усиливал скорость роста и повышал вирулентность условно-патогенной микробиоты толстой кишки [15]. Согласно литературным данным, появление токсин-продуцирующих штаммов *C. difficile* приводит к повышению проницаемости кишечного барьера посредством выделения токсинов, таких как гликозилтрансферазы TcdA и TcdB, которые способны ингибировать синтез белков плотных соединений энтероцитов, в частности зонулина-1 (ZO-1) и окклюдина (OCLN), приводя к бактериальной транслокации [16]. Метаболические нарушения могли развиваться на фоне выраженного неврологического дефицита (правостороннего гемипареза, статолокомоторных нарушений), который ограничивал пищевой и водный режим животных, тем самым нарушая поступление питательных субстратов для облигатной микробиоты. Кроме того, ЭОИГМ может приводить к активации энтеральной иммунной системы с последующим развитием в кишечной стенке острого воспаления и снижением секреции кишечной слизи. Муцин — высокомолекулярный гликопротеин, являющийся основным компонентом кишечной слизи и источником углерода для резидентных бактерий. Истончение слоя кишечной слизи и снижение синтеза муцина, может приводить к дефициту углерода и вызывать гибель облигатной кишечной биоты. При этом условно-патогенные бактерии, такие как *C. difficile* и *F. nucleatum* способны к глюконеогенезу, что способствует их дальнейшему росту и вытеснению таксонов облигатной кишечной микробиоты [17, 18]. Обнаружение типичных комменсальных бактерий ротовой полости, *F. nucleatum*, в дистальных отделах толстой кишки животных с ЭОИГМ может указывать на изменение кишечной биоты и свидетельствовать о раннем формировании кишечного дисбиоза и нарушении колонизационной резистентности [19]. Мы предполагаем, что отсутствие *Enterococcus* spp. и *K. pneumoniae* на 3 сутки исследования в пристеночно-просветной кишечной микробиоте животных с ЭОИГМ может быть связано с конкурентным вытеснением данных микроорганизмов другими таксонами или структурно-функциональными изменениями слизистой оболочки толстой кишки. Скорее всего, при ЭОИГМ через активацию нейроэндокринных и иммунных механизмов происходит изменение условий для жизнедеятельности

представителей пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки [20].

Таким образом, в представленном исследовании оценивали состав пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки в первые 72 часа ЭОИГМ, что соответствует острейшему периоду ИИ. Нами не были обнаружены литературные данные, в которых детально описаны изменения пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки в острейший период ИИ, что подчеркивает новизну полученных данных. Однако результаты проведенного нами пилотного исследования согласуются с данными других работ, свидетельствующих об изменении в двунаправленной системе «микробиота–кишечник–головной мозг» при ИИ, свидетельствуя о влиянии ЭОИГМ на таксономическое разнообразие пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки [20, 21]. Исследование продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе выполненного экспериментального исследования данные свидетельствуют о том, что на 3 сутки при ЭОИГМ наблюдается трансформация пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки крыс линии Wistar, характеризующаяся изменением спектра пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки в виде появления *C. difficile* и *F. nucleatum* и утратой *Enterococcus* spp. и *K. pneumoniae* при отсутствии значимых изменений ОБМ и доминирующих микроорганизмов *Lactocaseibacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E. coli*, *Bacteroides* spp. В совокупности представленные данные могут указывать на определенную роль ЭОИГМ в развитии изменений качественного и количественного состава пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование

Нет финансовой поддержки

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022; 17(1): 18-29. doi: 10.1177/17474930211065917. Erratum in: *Int J Stroke*. 2022; 17(4): 478.
2. Игнатьева В.И. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски*. 2023; (8-2): 5-15. [Ignatieva VI, et al. Socio-economic burden

- of stroke in the Russian Federation. *Journal of Neurology and Psychiatry. SS Korsakov. Special issues*. 2023; (8-2): 5-15. (In Russ.).
3. Qin C, Sheng Ya, Yun-Hui Ch, Hang Zh, Xiao-Wei P, Lian Ch, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022; 7(1): 215. doi: 10.1038/s41392-022-01064-1
 4. An H, Zhou B, Ji X. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021; 41(12): 3157-3170. doi: 10.1177/0271678X211046992
 5. Cao Y, Yue X, Jia M, Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke. *Heliyon*. 2023; 9(7): e17986. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17986
 6. Bonnechère B, Amin N, van Duijn C. What are the key gut microbiota involved in neurological diseases? A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(22): 13665. doi: 10.3390/ijms232213665
 7. Honarpisheh P, Bryan RM, McCullough LD. Aging Microbiota-Gut-Brain Axis in Stroke Risk and Outcome. *Circ Res*. 2022; 130(8): 1112-1144. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.122.319983
 8. Sun H, Gu M, Li Z, Chen X, Zhou J. Gut microbiota dysbiosis in acute ischemic stroke associated with 3-month unfavorable outcome. *Front Neurol*. 2021; 12: 799222. doi: 10.3389/fneur.2021.799222
 9. Long J, Wang J, Li Y, Chen S. Gut microbiota in ischemic stroke: Where we stand and challenges ahead. *Front Nutr*. 2022; 9: 1008514. doi: 10.3389/fnut.2022.1008514
 10. Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, et al. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction. *Stroke*. 1986; 17(4): 738-743. doi: 10.1161/01.str.17.4.738
 11. Ким А.Д. и др. Особенности топографической анатомии и пристеночной микрофлоры дистального отдела толстой кишки у крыс линии Wistar. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1(2): 48-54. [Kim AD, et al. Features of topographic anatomy and wall microflora of the distal colon in Wistar rats. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1(2): 48-54. (In Russ.).] doi: 10.12737/20615
 12. Карасёва И.В. и др. Исследование микробиоценоза кишечника крыс в ответ на введение в их рацион наночастиц меди и цинка. *Экспериментальная биология*. 2023; 45(3): 112-118. [Karasyova IV, et al. Study of gut microbiome in rats in response to dietary copper and zinc nanoparticles introduction. *Experimental Biology*. 2023; 45(3): 112-118. (In Russ.).]
 13. Макарова М.Н. и др. Характеристика микрофлоры кишечника у человека и лабораторных животных. *Вестник ПAMH*. 2022; 77(5): 34-42. [Makarova MN, et al. Characteristics of gut microbiota in humans and laboratory animals. *Bull Russ Acad Med Sci*. 2022; 77(5): 34-42. (In Russ.).]
 14. Hu W, Kong XYi, Wang H, LI YuQ, Luo YiM. Ischemic stroke and intestinal flora: an insight into brain-gut axis. *European journal of medical research*. 2022; 27(1): 73. doi: 10.1186/s40001-022-00691-2
 15. Lee J, d'Aigle J, Atadja L, Quaicoe V, Honarpisheh P, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice. *Circulation research*. 2020; 127(4): 453-465. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.119.316448
 16. Leslie JL, et al. Persistence and toxin production by *Clostridium difficile* within human intestinal organoids result in disruption of epithelial paracellular barrier function. *Infection and immunity*. 2015; 83(1): 138-145. doi: 10.1128/IAI.02561-14
 17. Long J, Wang JL, Li Ya, Chen Sh. Gut microbiota in ischemic stroke: Where we stand and challenges ahead. *Frontiers in Nutrition*. 2022; 9: 1008514. doi: 10.3389/fnut.2022.1008514
 18. Grondin JA, Kwon YuH, Mehraban Far P, Haq S, Khan WI. Mucins in intestinal mucosal defense and inflammation: learning from clinical and experimental studies. *Frontiers in immunology*. 2020; 11: 2054. doi: 10.3389/fimmu.2020.02054
 19. Huh J-W, Roh T-Y. Opportunistic detection of *Fusobacterium nucleatum* as a marker for the early gut microbial dysbiosis. *BMC microbiology*. 2020; 20: 1-17. doi: 10.1186/s12866-020-01887-4
 20. Trotman-Lucas M, Gibson CL. A review of experimental models of focal cerebral ischemia focusing on the middle cerebral artery occlusion model. *F1000Research*. 2021; 10: 242. doi: 10.12688/f1000research.51752.2
 21. Tan C, et al. Dysbiosis of gut microbiota and short chain fatty acids in acute ischemic stroke and the subsequent risk for poor functional outcomes. *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2021; 45(3): 518-529. doi: 10.1002/jpen.1861

Сведения об авторах

Шишкова Юлия Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: shishkova_yulia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8678-6267>

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Шеломенцев Алексей Викторович – аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: avschelomenzew18@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1710-3922>

Бойко Маргарита Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: ritkaboiko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4046-2424>

Зотова Мария Александровна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: zotova.chel@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-0836-8491>

Information about the authors

Yulia S. Shishkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of microbiology, virology and immunology, South Ural State Medical University; e-mail: shishkova_yulia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8678-6267>

Mikhail V. Osikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of pathophysiology, South Ural State Medical University; e-mail: prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Aleksey V. Shelomentsev – Postgraduate student of the Department of pathophysiology, South Ural State Medical University, e-mail: avschelomenzew18@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1710-3922>

Margarita S. Boyko – Cand. Sc. (Med.), Associate professor of the Department of pathophysiology, South Ural State Medical University; e-mail: ritkaboyko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4046-2424>

Maria A. Zotova – Cand. Sc. (Biol.), Leading researcher at the central research laboratory, South Ural State Medical University; e-mail: zotova.chel@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-0836-8491>

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

YOUNG "ATHLETE'S HEARTS" AND ISOLATED SYSTOLIC HYPERTENSION: CAN "ATHLETE'S GENES" UNDERLIE THEIR RELATIONSHIP? RESULTS FROM THE PILOT STUDY

**Kolomeichuk S.N.^{1,4},
Putilov A.A.²,
Meigal A.Yu.³,
Morozov A.V.⁴,
Budkevich E.V.⁵,
Markov A.A.¹,
Gubin D.G.^{1,6}**

¹ Tyumen State Medical University
(Odesskaya, 54, Tyumen 625023,
Russian Federation)

² Institute of Higher Nervous Activity
and Neurophysiology of the Russian
Academy of Sciences (Butlerova 5A,
Moscow 117485, Russian Federation)

³ Institute of High Biomedical
Technologies, Petrozavodsk State
University (Prosp. Lenina, 33, Petrozavodsk
185910, Russian Federation)

⁴ Institute of Biology, Karelian Research
Centre, Russian Academy of Sciences
(Pushkinskaya str., 11, Petrozavodsk
185910, Russian Federation)

⁵ North Caucasus Federal University
(Pushkina str., 1, Stavropol 355017,
Russian Federation)

⁶ Tyumen Cardiology Research Center
(Melnikaite str., 111, Tyumen 625026,
Russian Federation)

Corresponding author:

Sergey N. Kolomeichuk,

e-mail:

sergey_kolomeychuk@rambler.ru

RESUME

Introduction. Engaging in intense aerobic exercises can lead to a specific, non-pathological condition known as isolated systolic hypertension or "athlete's heart", characterized by elevated systolic blood pressure. The side effects of the heart's response to intense training can be attributed to individual genetic factors.

The aim. To analyze a minimal set of polymorphic gene variants in relation to personal differences in hemodynamic parameters among athletes and a control group of untrained individuals.

Methods. The study cohort comprised 98 participants who met the specified inclusion criteria. All subjects were male individuals aged between 18 and 30 years, actively engaged in professional sports for a minimum of four years and free from serious medical conditions. Individuals were examined at Republican Autonomous Healthcare Institution of Karelia "Medical and Physical Education Dispensary" and grouped according to sports disciplines. Comprehensive measurements of key anthropometric parameters were conducted, along with an assessment of the functional state of the cardiovascular system at rest. The genetic analysis was performed using DNA extracted from blood samples. ACTN3, ACE, PPARA and BDKRB2 gene variants associated with heart development and functioning were studied by PCR. Statistical analysis was performed using the statistical package SPSS version 22.0 (IBM, Armonk, USA).

Results. I/D ACE gene variant was distinctly associated with power-oriented training compared to speed-oriented and endurance-oriented athletes. The combination of dominant alleles from studied genes occurred to be predictor of higher systolic blood pressure in power-oriented athletes.

Conclusion. We found that genetic variants may affect to the development of training-specific and mostly disadvantageous characteristics of body composition. Three polymorphic gene variants could independently predict heart remodeling and future health complications in young athletes.

Key words: blood pressure parameters; athlete's training; heart adaptation; genetic markers; athletic performance

Received: 28.11.2024

Accepted: 19.08.2025

Published: 24.09.2025

For citation: Kolomeichuk S.N., Putilov A.A., Meigal A.Yu., Morozov A.V., Budkevich E.V., Markov A.A., Gubin D.G. Young "athlete's hearts" and isolated systolic hypertension: can "athlete's genes" underlie their relationship? Results from the pilot study. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 129-139. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.13

СИНДРОМ «СПОРТИВНОГО СЕРДЦА» У МОЛОДЫХ СПОРТСМЕНОВ И ИЗОЛИРОВАННАЯ СИСТОЛИЧЕСКАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: МОГУТ ЛИ «СПОРТИВНЫЕ ГЕНЫ» ЛЕЖАТЬ В ОСНОВЕ ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ? РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Коломейчук С.Н.^{1,4},
Путилов А.А.²,
Мейгал А.Ю.³,
Морозов А.В.⁴,
Будкевич Е.В.⁵,
Марков А.А.¹,
Губин Д.Г.^{1,6}

¹ Тюменский государственный медицинский университет (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, Россия)

² Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (117485, г. Москва, Бутлерова, 5А, Россия)

³ Институт высоких биомедицинских технологий Петрозаводского государственного университета (185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33, Россия)

⁴ Институт биологии Карельского научного центра РАН (185910, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская 11, Россия)

⁵ Северо-Кавказский федеральный университет (355017, г. Ставрополь Пушкина ул., 1, Россия)

⁶ Тюменский кардиологический научный центр (625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Коломейчук Сергей Николаевич,
e-mail:
sergey_kolomeychuk@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Занятия интенсивными аэробными упражнениями могут привести к специфическому, непатологическому состоянию, известному как изолированная систолическая гипертензия или «сердце спортсмена», характеризующемуся повышенным систолическим артериальным давлением. Побочные эффекты реакции сердца на интенсивные тренировки могут быть обусловлены индивидуальными генетическими факторами.

Цель. Анализ минимального набора полиморфных вариантов генов в связи с индивидуальными различиями гемодинамических параметров у спортсменов и контрольной группы нетренированных лиц.

Методы. Критериям включения соответствовали 98 человек. В качестве испытуемых были отобраны лица мужского пола возраст 18–30 лет, профессионально занимающиеся спортом более 4 лет, без серьезных патологий. Участников разделили на группы согласно основным типам спортивной специализации. Измерялись основные антропометрические параметры, а также оценено функциональное состояние сердечнососудистой системы в состоянии покоя. Генетический анализ проводился с использованием ДНК, выделенной из образцов крови. Варианты генов ACTN3, ACE, PPARG и BDKRB2, ассоциированные с развитием и функционированием сердца, изучали методом ПЦР. Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета SPSS версия 22.0 (IBM, Armonk, США).

Результаты и обсуждение. Были определены три полиморфных варианта генов (ACTN3 R577X, ACE I/D и BDKRB2 -9/+9), которые достоверно предсказывали значения систолического артериального давления. Полиморфные варианты генов ACE и BDKRB2 ассоциированы с высоким уровнем систолического артериального давления у спортсменов группы силовой направленности. Полиморфный вариант I/D гена ACE был дифференцированно связан с силовыми тренировками по сравнению с тренировками на скорость и выносливость. Сочетание доминантных аллелей четырех генов является предиктором повышенного систолического артериального давления у спортсменов силовой специализации.

Выводы. Определенные варианты генов могут влиять на развитие специфических для тренировок и преимущественно неблагоприятных характеристик состава тела. Три полиморфных варианта генов могут независимо предсказывать ремоделирование сердца и будущие осложнения со здоровьем у молодых спортсменов.

Ключевые слова: тренированность спортсменов; адаптация сердца; генетические маркеры; показатели артериального давления; спортивные результаты

Статья поступила: 28.11.2024
Статья принята: 19.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Коломейчук С.Н., Путилов А.А., Мейгал А.Ю., Морозов А.В., Будкевич Е.В., Марков А.А., Губин Д.Г. Синдром «спортивного сердца» у молодых спортсменов и изолированная систолическая гипертензия: могут ли «спортивные гены» лежать в основе их взаимосвязи? Результаты пилотного исследования. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 129-139. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.13

INTRODUCTION

The effects of prolonged, high-intensity exercise on the cardiovascular system remain a subject of considerable debate [1]. Adverse consequences of excessive training may include the development of hypertension and cardiomyopathy. High blood pressure as well termed as hypertension is considered among pivotal risk elements for development of cardiovascular pathologies in human population worldwide [2, 3]. Moreover, it has been associated with left ventricular hypertrophy in professional and elite athletes [4, 5].

It is commonly accepted that regular physical activity has beneficial effects on life longevity and cardiovascular health. Considering intense athletic training as an extreme of physical activity one should expect serious remodeling of cardiovascular system and especially heart. Both power-oriented and endurance-oriented training lead to complex structural and functional remodeling of the heart, resulting in special condition characterized by a high resting cardiac stroke volume and cardiac output, accompanied by low values of peripheral vascular resistance and heart rate [6]. Such state is often referred to as the “athlete’s heart”, a term originally identified and described by Henchen S. in 1898 [7]. Although diastolic blood pressure stands within the normal range, pulse pressure and systolic blood pressure values often exceed the average range. Indeed, professional athletes are obliged to pass regular health examinations before and after sport events and have blood pressure measurements in the pre-hypertensive range and, occasionally, in the range of stage 1 hypertension [8]. A related phenomenon observed in athletes is “spurious systolic hypertension” [9, 10]. This arises due to an exaggerated amplification of pulse pressure in the arm as a consequence of the progressive decrease in arterial diameter from the heart to the periphery and the corresponding increase in arterial impedance. In contrast to brachial systolic blood pressure, central (aortic) systolic blood pressure typically remains within the normal range [11]. This temporary systolic hypertension may represent an intermediate state between normotensive condition and sustained hypertension [12, 13].

The cause of “athlete’s heart” remains a complex issue with a genetic predisposition frequently suggested. While numerous genetic markers associated with athletic performance have been identified in the literature (over 200 sources from 2005–2024 [14, 15]), few have been consistently replicated across studies. Several genetic variants, including *ACTN3* R577, *AMPD1* Gln12, *ACE* D, *NOS3* rs2070744 T, and *HIF1A* 582Ser, were found to be more prevalent in disciplines focused on power and strength. Conversely, their minor alleles have been attributed to endurance-oriented sports [15]. Notably, in a study examining 31 genetic variants linked to athletic traits, the *PPARA* rs4253778 C allele and the -9 allele of the *BDKRB2* gene were identified as potential genetic indicators of power/strength and endurance, respectively [16].

To date, investigations exploring the relationship between these polymorphisms and blood pressure

in young athletes are either limited or absent. Therefore, this pilot study aimed to determine whether a selected set of well-established athlete’s genetic markers (*ACTN3* R577X, *ACE* I/D, *PPARA* G/C, and *BDKRB2* -9/+9), implicated in both performance enhancement and blood pressure regulation, contribute significantly to inter-individual differences in systolic blood pressure among athletes. Furthermore, we sought to explore the possibility that these genetic variants may predispose young athletes to the development of elevated systolic blood pressure.

The following specific hypotheses were tested:

1. Selected *ACTN3*, *ACE*, *PPARA*, and *BDKRB2* gene variants might predict inter-individual differences in blood pressure parameters in full cohort and in subgroups of athletes;
2. Elevated systolic blood pressure in athletes is associated with a specific combination of the four genetic variants: the *ACTN3* 577R and *ACE* D alleles, associated with benefits in power-oriented training, and the *PPARA* G and *BDKRB2*-9 alleles, associated with benefits in endurance-oriented training;
3. The association between specific genetic variants and the risk of elevated systolic blood pressure may differ according to sport specialization.

MATERIALS AND METHODS

This work continued research pilot program at Petrozavodsk State University aimed at deciphering genetic aspects in sports. In our case-control study we recruited seventy-four male athletes (25 power-oriented athletes, 24 speed-oriented athletes, 25 endurance-oriented athletes) and twenty-four control untrained volunteers who met the selection criteria. Selection criteria were follows: professional sports experience of more than 4 years at national and international sports events, age 18–30 years old, male gender, absence of drug addiction, doping usage and chronic diseases. The study included male participants belonging to Russian ethnic group. The subjects were categorized based on their primary sports specialization. Key anthropometric measurements (height (cm), weight (kg), fat mass (kg), muscle mass (kg), total body water (kg), bone mass (kg), body mass index (weight-to-height ratio) were taken, alongside assessments of the cardiovascular system’s functional state in a steady state. The power-oriented group comprised athletes from boxing, weightlifting, throwing events, wrestling, and powerlifting. The speed-oriented group included all types of runners except for those specializing in endurance events. Meanwhile, the endurance-oriented group consisted of cross-country skiers and long-distance runners.

Trained research assistants at Autonomous Health Institution of the Republic of Karelia “Medical and Physical Therapy Clinic” performed standardized resting blood pressure measurements by using an aneroid sphygmomanometer with an adequate sized cuff to the arm circumference. Reported values were obtained by averaging over three measurements. To determine body’s composition,

the conventional method of bioelectrical impedance analysis was applied using Tanita's SC330 Body Composition Monitor (Tanita Corporation of America, Inc., Illinois, USA). Resting heart rate was measured during electrocardiographic examination with Polyspectr (Neurosoft, Ivanovo, Russia). Blood was sampled after an overnight fast between 9 a.m. and 10 a.m. It was drawn from an antecubital vein with a 19-gauge needle into sampling tube containing ethylenediaminetetraacetic acid. The serum was segregated within the following two hours, and samples were stored at -70 °C. Genomic DNA was extracted from 200 microlitres of peripheral blood lymphocytes by DiaGene DNA isolation kit (Dia-M, Moscow, Russia) according to manufacturer's instructions. The study protocol was reviewed and approved by the Joint Review Board of the Institute of Biology Karelian Science Center and Medical Institute at Petrozavodsk State University (Protocol № 21/20/187 from 26.02.2015). It was in agreement to international ethical standards from the Declaration of Helsinki 1975, revised in 2024. Each participant has signed written informed consent.

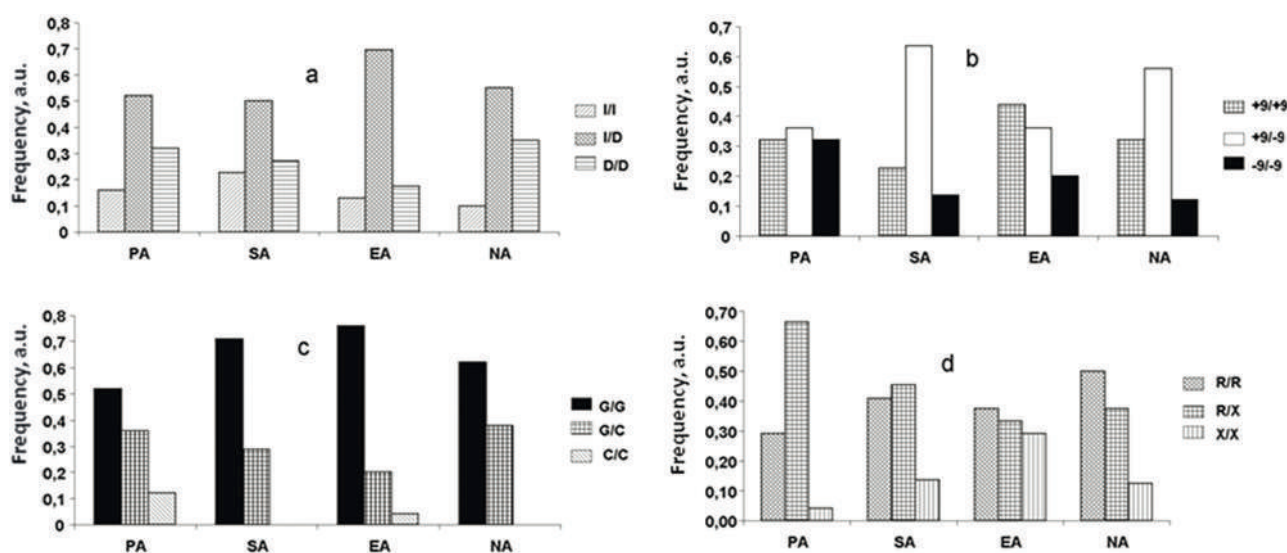
Genotyping of the *ACTN3* (*rs1815739*) gene was performed according to previous study [15]. PCR was also applied to detect the alleles I and D of the *ACE* (*rs1799752*) gene according to the method described in our previous work [16]. *PPARA* intron 7 G/C polymorphism (*rs4253778*) was detected as proposed by Ahmetov I.I. [17]. Next, the -9/+9 polymorphism in exon 1 of the *BDKRB2* gene was genotyped according to Williams A.G. [18].

Statistical analyses were performed by SPSS statistical package (IBM, Armonk, NY, USA, version 22.0). Differences between the groups in parameters of body's composition and some other parameters were tested with one-way ANOVAs followed by post hoc analysis (Bonferroni

multiple comparison test). The chi-square statistics were calculated to examine the distribution of genotypes into the subgroups with and without a systolic blood pressure of >140 mm Hg combined with a diastolic blood pressure of < 90 mm Hg. Linear regression analyses were performed for predicting blood pressure by 4 genotypes as predictors. In order to detect differences between three genotypes of each gene in four groups, two-way ANCOVAs was run with "Age" as the covariate and two inter-subject factors, "Genotype" (carriage major/minor alleles, respectively) and "Group" (different sport disciplines, and control group). Bonferroni multiple comparison test was used in the post hoc analysis for examination of significance of each pairwise difference. Finally, linear regression analyses were performed for predicting sum of major alleles with blood pressure and age as predictors. Score for sum was explained as follows: 2 – homozygous dominant allele, 1 – heterozygote, 0 – homozygous minor allele and, in sum, each individual was scored as carrying 0–8 dominant/major alleles.

RESULTS

We got the following information from our genotyping analysis. Allele frequencies on polymorphic *ACE* I/D gene variant in Karelian athletes were detected in the following order power-oriented athletes (I/I-15.9% and D/D-32.4%) and in the control group (I/I-10% and D/D-13.2%) did not differ statistically significantly ($\chi^2 = 2.35$; d.f. = 2, $p = 0.12$) (Fig. 1). The lowest frequencies for homozygotes in allele D were detected in control group in comparison to other participants. Our results correspond to the data of other researchers that the frequency of the *ACE* D/D



a – polymorphic *ACE* gene variant; b – polymorphic *BDKRB2* gene variant; c – polymorphic *ACTN3* gene variant; d – polymorphic *PPARA* gene variant. Data presented as PA – subgroup included power-oriented athletes only (n = 25), speed-oriented training, SA (n = 24), endurance-oriented training, EA (n = 25), and non-athletes, NA (n = 24).

FIG. 1. Genotype and allele frequencies distribution in studied cohort of individuals

genetic variant is higher in power-oriented athletes compared with the control ones [15]. The distribution of ACE allele and genotype frequencies among athletes did not deviated from the expected values based on the Hardy – Weinberg equilibrium.

The frequency of polymorphism +9/-9 of the *BDKRB2* gene in Karelian athletes +9/-9-31,9 %; +9/-9-36,0 %; -9/-9-32,1 %) and in the control group (+9/+9-32 %; +9/-9-56 %; -9/-9-12 %;) were statistically significantly different ($\chi^2 = 9.37$; d.f. = 2, $p < 0.01$).

The frequency of the *ACTN3* gene R/X genetic marker among analyzed cohort specializing in strength activities (R/R — 28.9 %; R/X — 67.0 %; X/X — 4.0 %) was significantly different from those in the control NA group (R/R — 50.2 %; R/X — 37.3 %; X/X — 13.5 %; $\chi^2 = 21.15$; d.f. = 2, $p < 0.001$), and especially from endurance-oriented group where X/X genotype was equal to 28.9 % (Fig. 1). The distribution of *ACTN3* allele and genotype frequencies among athletes deviated from the expected values based on the Hardy – Weinberg equilibrium, suggesting that selection had taken place in the analyzed group.

The frequency of the *PPARA* G/C polymorphic marker amongst studied sample specializing in power-oriented activities was (G/G — 28.9 %; C/G — 67.0 %; C/C — 12.0 %) was not significantly different from that in the control (G/G — 61.8 %; C/G — 37.9 %; C/C — 0.0 %; $\chi^2 = 3.12$; d.f. = 2, $p > 0.05$) and speed-oriented groups (G/G — 71.2 %; C/G — 28.8 %; G/G — 0.0 %; $\chi^2 = 3.76$; d.f. = 2, $p > 0.05$) respectively. The distribution of *PPARA* allele and genotype frequencies among athletes deviated from the expected values based on the Hardy – Weinberg equilibrium (Fig. 1).

Information on allele frequencies for all examined hereditary markers was in concordance with earlier discoveries for cohorts in Northern Russia as well as Eastern Europe [14, 15, 16]. However, when athletes were subdivided into the subgroups with and without a systolic blood pressure of > 140 mm Hg (none of the study participants had diastolic blood pressure of > 90 mm Hg), the distribution of phenotypes with and without elevated systolic blood pressure was found to be different in the group of power-oriented training as compared to the groups of speed- and endurance-oriented training (5 and 2 with vs. 20 and 47 without, $\chi^2 = 4.898$, $df = 1$, $p = 0.027$).

Table 1 shows that the group of athletes with power-oriented training also profoundly differed from other groups (either athletes or non-athletes) in several inter-related morphological and physiological characteristics. When compared to non-athletes, they had higher 1) body weight, 2) percentage of fat, 3) body mass without fat, 4) muscle mass, and 5) body mass index. They also had lower 6) percentage of body water and 7) body impedance. In contrast, they did not show a slower resting heart rate compared to non-athletes while the athletes from two other groups did. Compared to other athletes, they have higher 1) heart rate, 2) body weight, 3) percentage of fat, 4) body mass without fat, and 5) body mass index, and 6) they had a lower percentage of body water (Table 1).

Next we checked whether polymorphic variants could distinctly predict blood pressure in studied

participants. It is noteworthy that we obtained divergent results. Our analyses revealed that that major alleles in analyzed genes to be significant predictors of systolic blood pressure and pulse pressure but not diastolic blood pressure (Table 2). To further investigate our hypothesis regarding the most reliable predictors of elevated blood pressure, we conducted regression analyses on both the entire cohort and the subsample of athletes. Specifically, the presence of the R allele of the *ACTN3* gene and the -9 allele of the *BDKRB2* gene predicted elevated levels of systolic blood pressure and pulse pressure, but not of diastolic blood pressure. Carriage the major alleles these genetic markers (R allele of *ACTN3* gene and -9 allele of *BDKRB2* gene) and age could explain almost 24 % of individual variation in pulse pressure values (Fig. 2). It is important to highlight that the major alleles of the *ACE* gene and the *PPARA* gene, which were associated with higher values of systolic and pulse pressure, neither achieve statistical significance in the regression analysis for the entire cohort, nor in the subsample of athletes. Moreover, we found that presence of the major D allele of *ACE* gene was a predictor of systolic blood pressure in power-oriented group of athletes.

Two-way ANCOVAs confirmed the results of regression analyses and, in particular, it clarified the relationship between variation in *ACE* gene and systolic blood pressure. The significant interaction between the between-subjects factors “ACE” and “Group” was yielded by this analysis. As can be seen in Figure 3A, the pattern for any gene was uniform in that its major allele showed more or less evident positive relationship with systolic blood pressure. However, as shown in Figure 3B, this association with the presence of D allele of the *ACE* gene was significant only for the power-oriented group of athletes.

To quantify the risk of elevated systolic blood pressure and its correspondence to carriage of major alleles of studied genes, summary rank was computed, indicating occurrence of major alleles in each patient (Table 2).

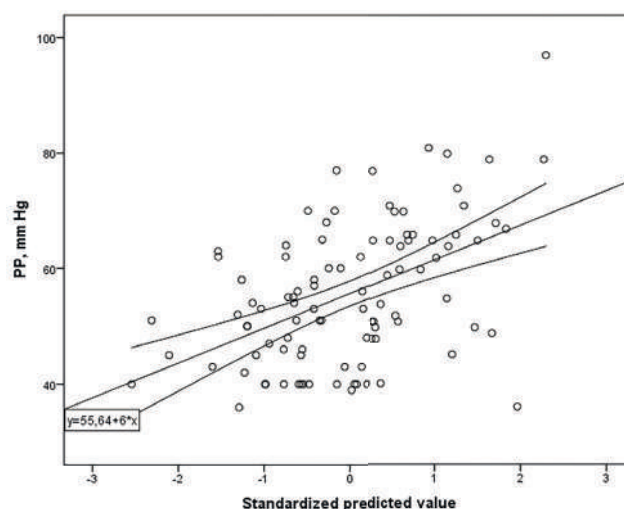
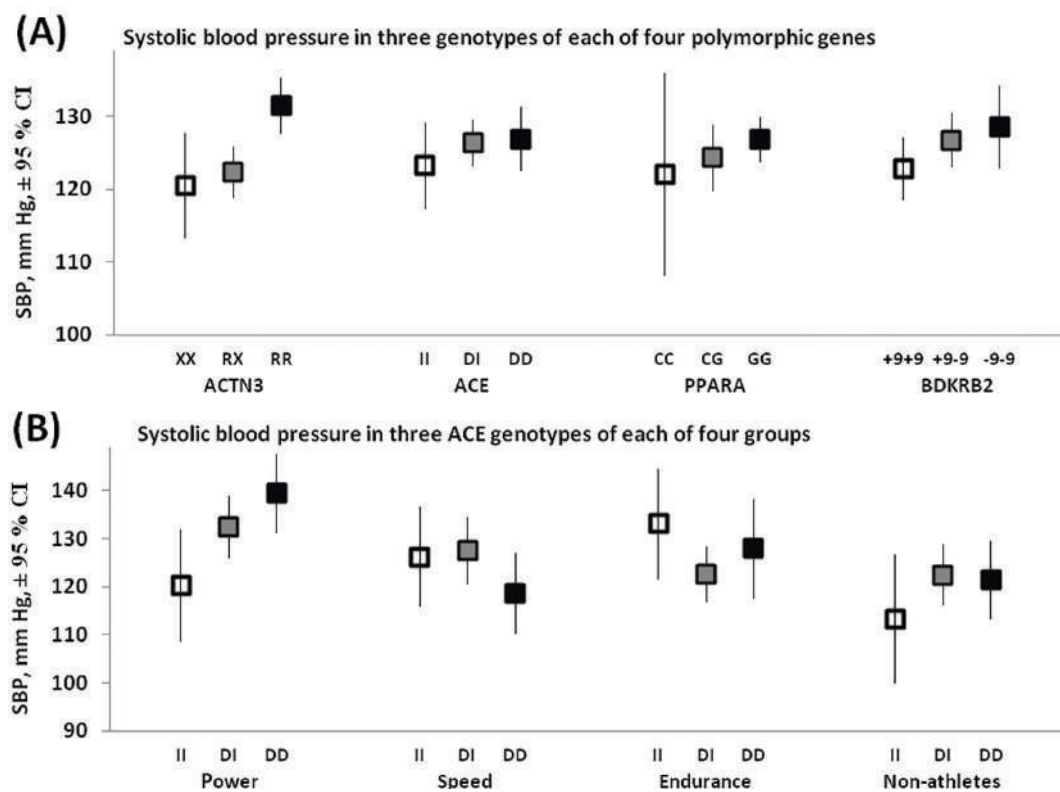


FIG. 2. Results of predicting pulse pressure (PP) by 7 predictors

TABLE 1
DIFFERENCES BETWEEN ATHLETES GROUPS

Group/Statistics Variable	Mean SD	Study cohorts				F _{3/94} p	Pairwise difference	
		PA	SA	EA	NA		within	between
Age, years	Mean	22.1	20.0	20.1	20.6	2.378	None	None
	SD	3.2	2.8	3.3	2.9	0.075		
Training, years	Mean	6.2	6.6	10.6	0	38.253	PA<EA ^{***} , SA<AE ^{**}	NA<PA ^{***} , SA ^{***} , EA ^{***}
	SD	3.2	3.9	4.9	0	<0.001		
Status, score	Mean	1.40	1.33	1.56	0	67.802	None	NA<PA ^{***} , SA ^{***} , EA ^{***}
	SD	0.50	0.48	0.51	0	<0.001		
Systolic blood pressure, mm Hg	Mean	132	125	126	121	3.781	None	NA<PA ^{***}
	SD	15	9	11	12	0.013		
Diastolic blood pressure, mm Hg	Mean	74	69	68	70	2.073	None	None
	SD	9	9	8	9	0.109		
Pulse pressure, mm Hg	Mean	58	55	58	51	1.986	None	None
	SD	14	13	13	7	0.121		
Sum of major alleles, score	Mean	4.8	4.9	4.6	5.0	0.380	None	None
	SD	1.2	1.6	1.5	1.3	0.769		
Height, cm	Mean	177	179	179	180	0.521	None	None
	SD	7	8	6	6	0.669		
Weight, kg	Mean	84.0	72.9	72.3	68.5	7.137	PA>SA [*] , EA ^{**}	PA>NA ^{***}
	SD	17.6	10.0	8.0	10.1	<0.001		
Fat, %	Mean	12.8	8.8	8.5	9.4	8.220	PA>SA ^{***} , EA ^{***}	PA>NA ^{***}
	SD	4.4	2.7	3.0	3.3	<0.001		
Body mass without fat, kg	Mean	72.6	66.4	63.5	61.9	4.262	PA>EA [*]	PA>NA ^{**}
	SD	12.5	8.6	14.1	7.7	0.007		
Muscle mass, kg	Mean	31.4	28.6	28.5	26.7	5.432	None	PA>NA ^{***}
	SD	5.4	3.7	3.0	3.3	0.002		
Body water, %	Mean	61.0	64.2	64.1	64.0	7.522	PA<SA ^{***} , EA ^{***}	PA<NA ^{**}
	SD	3.4	2.0	2.1	3.4	<0.001		
Body mass index, kg/m ²	Mean	26.5	22.8	22.5	21.2	17.529	PA>SA ^{***} , EA ^{***}	PA>NA ^{***}
	SD	3.8	1.8	1.8	2.5	<0.001		
Body impedance, Ω	Mean	453	475	481	517	6.124	None	NA>PA ^{***} , SA [*]
	SD	63	38	41	55	<0.001		
Heart rate, beats per minute	Mean	65.6	60.0	57.4	69.3	6.762	PA>EA [*]	NA>SA [*] , EA ^{***}
	SD	13.0	8.3	8.0	8.3	<0.001		

Notes. SD: Standard Deviation; Score for Status: 2 – master (master of sport, international class or master of sport or candidate for master of sport), 1 – sportsman (first-class or second-class or third-class sportsman), 0 – non-athlete. Score for sum of major alleles: numbers were assigned for gene variants: 2 – homozygote for the major allele, 1 – heterozygote, 0 – homozygote for the minor allele and, in sum, each individual was scored as carrying 0-8 major alleles; Pairwise difference, within or between: Significance of pairwise difference between three groups within the athlete' subsample (PA, SA, and EA) or between such a group and non-athletes (NA) at ^{***}p < 0.001, ^{**}p < 0.01, and ^{*}p < 0.05 (t-test with Bonferroni correction for multiple comparison).



Estimated marginal means ± Confidence Interval (CI, vertical lines) for each genotype, namely, homozygotes for the minor allele (open squares), heterozygotes (grey squares), and homozygotes for the major allele (filled squares). **A.** Main effects of factor “Polymorphism” from four two-way ANCOVAs (for each of four genes). **B.** Interaction between factors “Polymorphism” and “Group” from the two-way ANCOVA for ACE gene.

FIG. 3.

Estimated marginal means ± Confidence Interval (CI, vertical lines) for each genotype, namely, homozygotes for the minor allele (open squares), heterozygotes (grey squares), and homozygotes for the major allele (filled squares). **A.** Main effects of factor “Polymorphism” from four two-way ANCOVAs (for each of four genes). **B.** Interaction between factors “Polymorphism” and “Group” from the two-way ANCOVA for ACE gene.

TABLE 2
PARAMETERS OF PREDICTING BLOOD PRESSURE

Measure	r/r square	F/p ACTN3	Beta/p						
			ACTN3	ACE	PPARA	BDKRB2	Status	Training	Age
Systolic	All Athletes	3.5	0.2680	0.1010	0.1110	0.1980	0.4090	-0.2600	-0.0660
		0.002	0.006	0.308	0.254	0.046	0.002	0.051	0.501
		3.0	0.2710	0.0950	0.1140	0.2830	0.1470	-0.3020	-0.0600
		0.009	0.017	0.413	0.308	0.014	0.224	0.014	0.58
Diastolic	All Athletes	3.1	0.0540	-0.0900	-0.0120	-0.0130	0.2360	-0.3140	0.2690
		0.005	0.577	0.371	0.899	0.893	0.073	0.021	<0.001
		3.4	0.0560	-0.1070	-0.0760	0.0400	0.1320	-0.2840	0.4140
		0.004	0.609	0.35	0.491	0.719	0.267	0.019	0.001
Pulse	All Athletes	4.0	0.2310	0.1670	0.1210	0.2100	0.2440	-0.0370	-0.3320
		0.001	0.016	0.09	0.207	0.033	0.058	0.773	0.001
		2.9	0.2110	0.1600	0.1560	0.2330	0.0460	-0.0860	-0.3390
		0.011	0.061	0.173	0.167	0.043	0.704	0.479	0.005

Notes. r: Pearson coefficient of linear correlation; r-square: explained variance; F: F-ratio and p: level of significance (either for F or for beta): Analyzed data presented as All-full cohort (n=98), Athletes – subsample of athletes only (n = 74). First line: r, F or beta; second line: r-square or p-value.

We propose that maximal value calculated as 8 was associated to almost 50 % risk of having systolic blood pressure > 140 mm Hg. On the other hand, this was quite rare occurrence in the overall cohort. For cohort of power-oriented athletes' hazard score was detected at value of 6, indicating a group-specific increase in risk. Individuals with values of 4 or less were considered to have minimal risk. A score of 2 would typically suggest a very low risk; however, no athletes in the power group achieved this score, and it was also uncommon in the other groups, with only two athletes scoring 1 or 2.

As indicated by the results of the final linear regression analysis aimed on predicting sum of major alleles, higher systolic blood pressure but not diastolic blood pressure significantly predicted this sum (Table 3). The association of this sum with either systolic blood pressure or pulse pressure was also significant in non-athletes but the risk to have systolic blood pressure of > 140 mm Hg with increase in number of major alleles remained at a rather low level.

DISCUSSION

Four polymorphic loci were selected for genotyping based on the following previous findings. *ACTN3* R577X and *ACE* I/D were prioritized because the *ACE* I/I and *ACTN3* R577/R577 variants have been consistently linked to endurance and power performance, respectively. The *ACTN3* 577X and *ACE* D variants, in contrast, have shown weaker associations with these traits [19, 20, 21, 22]. Previously we documented lowest values of heart rate variability in the group of athletes homozygous by D allele of *ACE* gene [16]. Therefore, in this exploratory study, we investigated whether some genes involved in heart activity contribute to inter-individual differences in blood pressure parameters among athletes engaged in various sport disciplines.

According to our findings, at least three of the tested polymorphisms (*ACTN3* R577X, *ACE* I/D, and *BDKRB2*-9/+9) were important predictors of inter-individual variations in systolic blood pressure and pulse pressure, but not

TABLE 3
RESULTS OF REGRESSION ANALYSES AIMED ON PREDICTING SUM OF MAJOR ALLELES

Sample and its subdivisions	All	Athletes					NA
		Athletes	PA	SA	EA	SA+EA	
<i>Three predictors are systolic and diastolic blood pressure plus age</i>							
R	0.384	0.411	0.384	0.471	0.279	0.306	0.526
R ²	0.142	0.169	0.142	0.221	0.041	0.094	0.277
F-ratio	5.408	4.747	5.408	1.897	0.592	1.547	2.555
p for F	0.002	0.005	0.002	0.163	0.627	0.215	0.084
<i>Standardized beta for each of three predictors</i>							
Systolic	0.405	0.419 [^]	0.405 ^{^^}	0.270	0.303	0.293	0.865
p for t	<0.001	<0.001	<0.001	0.188	0.200	0.054	0.015
Diastolic	-0.189	-0.158	-0.189	-0.501	-0.067	-0.174	-0.681
p for t	0.093	0.211	0.093	0.074	0.771	0.291	0.051
Age, years	0.155	0.152	0.155	0.452	0.158	0.204	0.168
p for t	0.138	0.215	0.138	0.105	0.518	0.231	0.397
<i>Two predictors are pulse pressure and age</i>							
R	0.373	0.391	0.585	0.453	0.247	0.300	0.522
R ²	0.139	0.153	0.342	0.205	0.061	0.090	0.273
F-ratio	7.698	4.422	5.723	2.705	0.714	2.279	3.941
p for F	0.001	0.003	0.010	0.090	0.501	0.114	0.035
<i>Standardized beta for each of two predictors</i>							
Pulse pressure	0.375	0.403	0.584	0.524	0.279	0.341	0.503
p for t	<0.001	0.001	0.003	0.033	0.249	0.041	0.013
Age, years	0.185	0.199	0.161	0.368	0.168	0.222	0.155
p for t	0.063	0.087	0.363	0.124	0.484	0.182	0.414

Notes. r: Pearson coefficient of linear correlation; r-square: explained variance; F: F-ratio and p: level of significance (either for F or for beta): Analyzed data presented as All-full cohort (n=98), Athletes – subsample of athletes only (n = 74). First line: r, F or beta; second line: r-square or p-value.

diastolic blood pressure in athletes. Importantly, previous studies have suggested: (i) a role for *ACTN3* polymorphisms in the maintenance of vascular tone [16, 21, 23], (ii) an increased susceptibility to cardiovascular disease associated with the carriage *ACE* DD allele [24], and (iii) a link between elevated systolic blood pressure in children and carriage of *ACE* DD genotype with the *ACTN3* RR or RX genotypes [22].

It should be mentioned that two other genetic variants, i.e. *PPARA* rs4253778 G/C associated with endurance orientation, and the fourth polymorphism, *BDKRB2* -9/-9 was listed among polymorphisms associated with endurance-related performance in, at least, two studies [16, 18]. In the study of Minushkina and colleagues, *PPARA* genetic variance was linked to presence of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension [23]. As for *BDKRB2* +9/-9 polymorphism, it was reliably shown that it is involved in modulation of the vascular response to physical activity and significantly associated with left-ventricular growth response [25] as well as with left-ventricular changes in response to antihypertensive treatment [26]. Besides, this polymorphism was associated with left ventricular hypertrophy in hypertension [23] and with blood pressure variations in several studies of specific populations [24, 26, 27].

One of these polymorphisms (*ACE* I/D) was differentially associated with training orientation. It was linked to power-oriented but not to speed- and endurance-oriented training. Such training was characterized by the strongest association with four polymorphisms suggesting that having 6 of 8 maximally possible major alleles led to a 50 % chance to have an elevated systolic blood pressure. The association with polymorphic genes was also significant in non-athletes but did not lead to such profound increase in systolic blood pressure with increase in number of major alleles.

We additionally found that development of elevated systolic blood pressure in the group of athletes trained for power-oriented performance was accompanied by training-specific deviation of the parameters of body's composition from those found in other athletes and non-athletes. It is likely that the changes were not, in general, advantageous for their cardiovascular system. For instance, the athletes of this group have relatively high body mass index that is one of the strongest predictors of hypertension in adults [27].

Therefore, these findings have practical implications, as they suggest the potential for preliminary athletes screening to identify genes involved in development systolic blood pressure in response to intensive power-oriented training.

Surprisingly, one of the four studied genetic variants *PPARA* G/C hasn't shown statistically significant evidence for an association between blood pressure, allele frequency and sport discipline. This may be attributable to the limited sample size of our exploratory study. Furthermore, this polymorphism differed from the other three in that only one previous report suggested its association with individual differences in the regulation of the cardiovascular

system, and that study involved patients rather than athletes. In contrast, much more results were reported for three other polymorphisms in the studies of various population including athletes.

We think that it is too early to discuss possible mechanisms underlying the revealed associations of elevated blood pressure with the three polymorphisms, and this exploratory study was not aimed on confirmation of health hazards of elevated systolic blood pressure in athletes. However, the present study, if replicated, seems to provide empirical evidence for association of the underlying genetic variation in "athlete's genes" not only with performance enhancement in the particular sport but also with changes in blood pressure in response to intensive training.

This exploratory study has several limitations. As it has been already mentioned, the sample size is rather small, and the size of the group of non-athletes was smaller compared to the total size of the athlete's subsample. The cross-sectional, non-repeated measures design restricts causal inference. Detailed evaluations of participant's health status and cardiovascular response to exercise were not included. Moreover, a detailed evaluation the interplay between environmental, hereditary, and social parameters driving the observed association between elevated systolic blood pressure and the studied genes is limited by the lack of additional data.

CONCLUSION

We found that certain genetic variants may affect to the development of training-specific and mostly disadvantageous characteristics of body composition. Three polymorphic gene variants could independently predict heart remodeling and future health complications in young athletes.

Conflict of interest

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

The study was supported in part by the Ministry of Science and Higher Education (government topic FMEN 2022-0009). The study was also supported by the West-Siberian Science and Education Center, Government of Tyumen District, Decree of 20.11.2020, No. [928-rp] The funding organizations had no role in the design or conduct of this research. The author(s) have no proprietary or commercial interest in any materials discussed in this article.

REFERENCES

1. Costa EC, Ha JL, Kehler DS, Boreskie KF, Arora RC, Umpierre D, et al. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized

- Trials. *Sports Medicine*. 2018; 48: 2127-2142. doi: 10.1007/s40279-018-0944-y
2. De Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(13): e603-e634. doi: 10.1161/CIR.0000000000000618
 3. Costa ADS, Ghouri I, Johnston A, McGlynn K, McNair A, Bowman P, et al. Electrically stimulated in vitro heart cell mimic of acute exercise reveals novel immediate cellular responses to exercise: Reduced contractility and metabolism, but maintained calcium cycling and increased my filament calcium sensitivity. *Cell Biochem Funct*. 2023; 41(8): 1147-1161. doi: 10.1002/cbf.3847
 4. Zorzi A, Brunetti G, Corrado D. Differential diagnosis between athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy: New pieces of the puzzle. *Int J Cardiol*. 2022; 15(353): 77-79. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.02.001
 5. Lovic D, Narayan P, Pittaras A, Faselis C, Doumas M, Kokkinos P. Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017; 19(4): 413-417. doi: 10.1111/jch.12977
 6. Vriend EMC, Bouwmeester TA, Franco OH, Galenkamp H, Zwinderman AH, van den Born BH, et al. Sex differences in blood pressure phenotypes over time – the HELIUS study. *J Hypertens*. 2024; 42(6): 977-983. doi: 10.1097/HJH.0000000000003676
 7. Henschen S. Skilanglauf und skiwettlauf: eine medizinische sports studie. Mitt Med Klin Upsala (Jena). 1899; 2: 1847-1930. [Henschen S. Cross-country skiing and ski racing: a medical sports study. Mitt Med Klin Upsala (Jena). (In German)]. URL: <https://wellcomecollection.org/works/ar47g9wh> [date of access: November 1, 2024].
 8. Nakagomi A, Imazeki F, Nishimura M, Sawabe Y, Matsushita K, Murata A, et al. Central blood pressure and pulse wave velocity in young and middle-aged Japanese adults with isolated systolic hypertension. *Hypertens Res*. 2020; 43(3): 207-212. doi: 10.1038/s41440-019-0364-x
 9. Bo Y, Yu T, Guo C, Chang LY, Huang J, Wong MCS, et al. Isolated systolic or diastolic hypertension and mortality risk in young adults using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guideline: a longitudinal cohort study. *J Hypertens*. 2023; 41(2): 271-279. doi: 10.1097/HJH.0000000000003325
 10. Yano Y, Stamler J, Garside DB, Daviglius ML, Franklin SS, Carnethon MR, et al. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 327-335. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.060
 11. Lurbe E, Redon J. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: Con side of the argument. *Hypertension*. 2016; 68(2): 276-280. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06548
 12. Semenova EA, Hall ECR, Ahmetov II. Genes and Athletic Performance: The 2023 Update. *Genes*. 2023; 14(6): 1235. doi: 10.3390/genes14061235
 13. Varillas-Delgado D, Coso DJD, Gutiérrez-Hellín J, Aguilar-Navarro M, Muñoz A, Maestro A, et al. Genetics and sports performance: the present and future in the identification of talent for sports based on DNA testing. *Eur J Appl Physiol*. 2022; 122: 1811-1830. doi: 10.1007/s00421-022-04945-z
 14. Ahmetov II, Egorova ES, Gabdrakhmanova LJ, Fedotovskaya ON. Genes and Athletic Performance: An Update. *Med Sport Sci*. 2016; 61: 41-54. doi: 10.1159/000445240
 15. Deschamps CL, Connors KE, Klein MS, Johnsen VL, Shearer J, Vogel HJ, et al. The ACTN3 R577X polymorphism is associated with cardiometabolic fitness in healthy young adults. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130644. doi: 10.1371/journal.pone.0130644
 16. Kolomeichuk SN, Alekseev RV, Putilov AA, Meigal AY. Association of polymorphic variants of ACE and BD-KRB2 with heart rate variability in athletes of the Republic of Karelia. *Bulletin of Russian state medical University*. 2017; (4): 45-52. (In Russ.). doi: 10.24075/brsmu.2017-04-08
 17. Ahmetov II, Mozhayskaya IA, Flavell DM, Astratenkova IV, Komkova AI, Lyubaeva EV, et al. PPARα gene variation and physical performance in Russian athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 97: 103-108. doi: 10.1007/s00421-006-0154-4
 18. Williams AG, Dhamrait SS, Wootton PT, Day SH, Hawe E, Payne JR, et al. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. *J Appl Physiol*. 2004; 96: 938-942. doi: 10.1152/jappphysiol.00865.2003
 19. Gaowa, Del Coso J, Gu Z, Gerile W, Yang R, Díaz-Peña R, et al. Interindividual Variation in Cardiorespiratory Fitness: A Candidate Gene Study in Han Chinese People. *Genes (Basel)*. 2020; 11(5): 555. doi: 10.3390/genes11050555
 20. Di Chiara T, Del Cuore A, Daidone M, Scaglione S, Norrito RL, Puleo MG, et al. Pathogenetic Mechanisms of Hypertension–Brain-Induced Complications: Focus on Molecular Mediators. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(5): 2445. doi: 10.3390/ijms23052445
 21. Zhang Y, Xu J, Zhou D, Ye T, Zhou P, Liu Z, et al. Swimming exercise ameliorates insulin resistance and non-alcoholic fatty liver by negatively regulating PPARγ transcriptional network in mice fed high fat diet. *Mol Med*. 2023; 29(1): 150. doi: 10.1186/s10020-023-00740-4
 22. Wang Y, He Z, Mei T, Yang X, Gu Z, Zhang Z, et al. Sports-Related Genomic Predictors are associated with athlete status in Chinese sprint/power athletes. *Genes (Basel)*. 2024; 15(10): 1251. doi: 10.3390/genes15101251
 23. Minushkina LO, Brazhnik VA, Zateishchikov DA, Ignat'ev IV, Nosikov VV, Sidorenko BA. Genetic predictors of left ventricular hypertrophy: do polymorphisms of peroxisome proliferator activated nuclear receptor genes play any role? *Kardiologiia*. 2012; 43(12): 71-75. (In Russ.).
 24. İpekoğlu G, Apaydın N, Çetin T, Eren AN, Topçu P, Yücelsoy B, et al. Examining the relationship between genetic polymorphisms (BDKRB2, GNB3, HIF1A, MCT1, NOS3) and endurance athlete status. *Eur J Appl Physiol*. 2024; 124(7): 1943-1958. doi: 10.1007/s00421-024-05498-z
 25. Wang H, Wang X, Yang Y, Zhu Y, Wang S, Chen Q, et al. Genome-wide identification of quantitative trait loci and candidate genes for seven carcass traits in a four-way intercross porcine population. *BMC Genomics*. 2024; 25: 582. doi: 10.1186/s12864-024-10484-y

26. Caselli S, Sequi VA, Lemme E, Quattrini F, Milan A, D'Ascenzi F, et al. Prevalence and Management of Systemic Hypertension in Athletes. *Am J Cardiol.* 2017; 119(10): 1616-1622. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.011
27. Luo K, Kang W, Xu G. The risk of bradykinin B2 receptor-58T/C gene polymorphism on hypertension: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(11): 19917-19927.

Information about the authors

Sergey N. Kolomeichuk – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory for Genomics, Proteomics, and Metabolomics, Research Institute of Biomedicine and Biomedical Technologies, Tyumen State Medical University; senior research officer at the Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences; e-mail: sergey_kolomeychuk@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3104-3639>

Arcady A. Putilov – Dr. Sc. (Biol.), Leading Researcher at the Laboratory of Sleep/Wake Neurobiology, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences; e-mail: putilov@google.com, <https://orcid.org/0000-0003-2779-9046>

Alexander Y. Meigal – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of the New Methods in Physiological Research, Institute of High Biomedical Technologies, Petrozavodsk State University; e-mail: meigal@petsu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2088-5101>

Artem V. Morozov – leading biologist at the Laboratory of Animal Ecophysiology, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; e-mail: artem.morozow@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7840-939X>

Elena V. Budkevich – Cand. Sc. (Med.), Leading Researcher at the “nanobiotechnology and biophysics” research laboratory, North Caucasus Federal University, e-mail: evbudkevich@ncfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4975-5821>

Alexander A. Markov – Cand. Sc. (Med.), Director of the Research Institute of Biomedicine and Biomedical Technologies; Associate Professor of the Department of Medical Prevention and Rehabilitation, Tyumen State Medical University; e-mail: markova@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7471-4792>

Denis G. Gubin – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Chronobiology, Tyumen State Medical University; Leading Researcher, Tyumen Cardiology Research Center; e-mail: dgubin@mail.ru, <https://orcid.org/50000-0003-2028-1033>

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ГАНГЛИОЗИДОВ В КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАНАХ: ОТ ФИЗИОЛОГИИ К ПАТОГЕНЕЗУ

Устинов Е.М.,
Андриевская И.А.

Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания»
(ДНЦ ФПД) (675000, г. Благовещенск,
ул. Калинина, 22, Россия)

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

РЕЗЮМЕ

Ганглиозиды — сложные гликофинголипиды, являющиеся важнейшими компонентами клеточных мембран и активно участвующие в регуляции множества биологических процессов. Несмотря на обширные данные об их биохимических свойствах, до настоящего времени недостаточно полно изучены механизмы их участия в патогенезе различных заболеваний и возможности терапевтического воздействия. В статье рассмотрены биохимические особенности ганглиозидов, механизмы их кластеризации в мембранных микродоменах, особенности взаимодействия с белками и патогенами, а также связь нарушений их метаболизма с развитием тяжелых патологий, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Гентинктона и боковой амиотрофической склероз. Кроме того, многие вирусы, включая SARS-CoV-2, используют ганглиозидные рецепторы для первичного контакта с клеткой. Анализируются перспективы использования ганглиозидов и их производных в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней, обсуждаются современные подходы к направленному воздействию на ганглиозид-зависимые патологические процессы. Настоящий обзор представляет собой критический междисциплинарный анализ актуальных данных нейробиологии, иммунологии и инфекционной патологии и подчеркивает уникальную роль ганглиозидов как универсальных регуляторов клеточного ответа на различные стрессовые воздействия. Полученные выводы могут быть использованы для дальнейшего изучения молекулярных механизмов патогенеза и разработки инновационных стратегий диагностики и терапии ганглиозид-ассоциированных заболеваний.

Цель обзора. Обобщить современные представления о структуре и функциях ганглиозидов, их влиянии на клеточную активность и вовлеченности в развитие нейродегенеративных, инфекционных и аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: ганглиозиды, гликофинголипиды, липидные рафты, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, иммунный ответ, вирусные инфекции, биомаркеры, терапевтические мишени

Статья поступила: 03.06.2025
Статья принята: 06.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Устинов Е.М., Андриевская И.А. Функциональная роль ганглиозидов в клеточных мембранах: от физиологии к патогенезу. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 140-150. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.14

FUNCTIONAL ROLE OF GANGLIOSIDES IN CELL MEMBRANES: FROM PHYSIOLOGY TO PATHOGENESIS

**Ustinov E.M.,
Andrievskaya I.A.**

Far Eastern Research Center for Physiology
and Pathology of Respiration
(Kalinina Str., 22, Blagoveshchensk
675000, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina A. Andrievskaya,
e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

RESUME

Gangliosides are complex glycosphingolipids that constitute essential components of cell membranes and actively participate in the regulation of numerous biological processes. Although their biochemical properties have been extensively documented, the mechanisms by which they contribute to disease pathogenesis – and the opportunities they offer for therapeutic intervention – remain incompletely understood. This review outlines the biochemical characteristics of gangliosides, the principles of their clustering within membrane microdomains, and the distinctive features of their interactions with proteins and pathogens. Particular attention is given to how perturbations in ganglioside metabolism are linked to major disorders such as Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's diseases, and amyotrophic lateral sclerosis. In addition, many viruses, including SARS-CoV-2, exploit ganglioside receptors during initial cell attachment. The prospects of employing gangliosides and their derivatives as biomarkers and therapeutic targets are critically analyzed, and contemporary strategies aimed at modulating ganglioside-dependent pathological processes are discussed. Drawing on recent advances in neurobiology, immunology, and infectious disease research, this interdisciplinary review highlights the unique role of gangliosides as universal regulators of cellular responses to diverse stressors. The conclusions presented here may guide future studies of molecular pathogenesis and foster the development of innovative diagnostic and therapeutic approaches for ganglioside-associated diseases.

The aim. To synthesize current knowledge on the structure and functions of gangliosides, their influence on cellular activity and their involvement in neurodegenerative, infectious and autoimmune disorders.

Keywords: gangliosides, glycosphingolipids, lipid rafts, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, immune response, viral infections, biomarkers, therapeutic targets

Received: 03.06.2025
Accepted: 06.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Ustinov E.M., Andrievskaya I.A. Functional role of gangliosides in cell membranes: from physiology to pathogenesis. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 140-150. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.14

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

9acGD3 – 9-О-ацетил-GD3, дисиаильный ганглиозид-3 с ацетильной группой в положении 9;
ACE2 – ангиотензин-превращающий фермент 2;
БАС – боковой амиотрофический склероз;
AmyP53 – синтетический пептид-ингибитор взаимодействия амилоидных белков с ганглиозидами;
APP – белок-предшественник амилоида;
BCR – В-клеточный рецептор;
CD4⁺ – CD4-позитивные Т-лимфоциты;
CD8⁺ – CD8-позитивные Т-лимфоциты;
COVID-19 – инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2;
DN3 – третья стадия «двойных негативных» тимоцитов;
пре-ТКР – пре-Т-клеточный рецептор;
DP – «двойные позитивные» тимоциты;
GBD – ганглиозид-связывающий домен белка;
GD1a – дисиаильный ганглиозид 1a;
GD1b – дисиаильный ганглиозид 1b;
GD3 – дисиаильный ганглиозид 3;
GM1 – моносиаильный ганглиозид 1;
GM1a / GM1b – изомеры a и b ганглиозида GM1;
GM2 – моносиаильный ганглиозид 2;
GM3 – моносиаильный ганглиозид 3;
GM4 – моносиаильный ганглиозид 4;
GQ1b – тетрасиаильный ганглиозид Q1b;
GT1b – трисиаильный ганглиозид 1b;
GT3 – трисиаильный ганглиозид 3;
IgD – иммуноглобулин D;
IgM – иммуноглобулин M;
LacCer – лактозилцерамид;
MDS-UPDRS – объединённая шкала оценки болезни Паркинсона (версия Общества по расстройствам движений);
NEON – клиническое исследование липосомальной формы GM1 (Talineuren);
OligoGM1 – водорастворимый олигосахарид ганглиозида GM1;
PAMP – патоген-ассоциированный молекулярный паттерн;
RBD – рецептор-связывающий домен S-белка SARS-CoV-2;
SARS-CoV-2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2;
Src – протеин-тирозинкиназа семейства Src;
TCR – Т-клеточный рецептор;
TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза 2;
αMβ2 – интегрин αMβ2 (рецептор комплемента-3);
β-амилоид (Aβ) – пептид β-амилоида, основной компонент амилоидных бляшек.

ВВЕДЕНИЕ

Ганглиозиды — это сфинголипиды, содержащие сиаловую кислоту в углеводной головке и церамид в гидрофобной части, формирующие множество структурных вариантов и являющиеся ключевыми

компонентами липидных рафтов плазматической мембраны [1]. Благодаря способности к кластеризации ганглиозиды создают особые микродомены («гликосинапсы» – термин, введённый S. Nakamori) — сигнальные платформы, в которых сконцентрированы холестерин и белки [2]. Эти структуры регулируют важнейшие клеточные процессы: рецепторную сигнализацию, экзо- и эндоцитоз, а также проникновение патогенов [3].

В нервной ткани ганглиозиды составляют свыше 90 % всех сложных гликолипидов, регулируя процессы нейропластичности, миелинизации и миграции нейронов [4]. Например, GM1, образуя стабилизирующие комплексы с α-синуклеином, препятствует его патологической агрегации и одновременно поддерживает кальциевый гомеостаз синапсов, что напрямую связывает данный пример с механизмами синаптической пластичности. В свою очередь, GM3 модулирует сигнальный каскад инсулинового рецептора, определяя чувствительность нейронов к инсулину и их метаболическую адаптивность [5, 6].

Изменения состава ганглиозидов ассоциированы с развитием нейродегенеративных, аутоиммунных и метаболических заболеваний. Кроме того, многие вирусы, включая SARS-CoV-2, используют ганглиозидные рецепторы для первичного контакта с клеткой, подчеркивая важность этих липидов в развитии инфекционных заболеваний [7]. Изучение структурных и функциональных особенностей ганглиозидов открывает перспективы их использования как биомаркеров и терапевтических мишеней. Особое внимание уделено механизмам их участия в нейродегенерации, воспалении, вирусной инфекции и опухолевой трансформации, а также возможностям клинического применения этих знаний.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Обобщить современные представления о структуре и функциях ганглиозидов, их влиянии на клеточную активность и вовлеченности в развитие нейродегенеративных, инфекционных и аутоиммунных заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При подготовке данного обзора проведен аналитический поиск и отбор актуальной научной литературы, отражающей современные представления о структуре и функциональном значении ганглиозидов в клеточных мембранах. Поиск публикаций осуществлялся в международных и российских базах данных: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar и eLibrary. Для поиска использовались ключевые слова и их сочетания на русском и английском языках: «ганглиозиды» («gangliosides»), «гликосфинголипиды» («glycosphingolipids»), «липидные рафты» («lipid rafts»), «нейродегенеративные заболевания» («neurodegenerative diseases»), «болезнь Альцгеймера» («Alzheimer's

disease»), «болезнь Паркинсона» («Parkinson's disease»), «болезнь Гентингтона» («Huntington's disease»), «боковой амиотрофический склероз» («amyotrophic lateral sclerosis»), «иммунный ответ» («immune response»), «вирусные инфекции» («viral infections»), «COVID-19», «биомаркеры» («biomarkers») и «терапевтические мишени» («therapeutic targets»).

Основное внимание было уделено публикациям за последние 10 лет, однако отдельные более ранние фундаментальные работы также были включены ввиду их значимости для понимания темы. Предпочтение отдавалось статьям, опубликованным в рецензируемых журналах, включая оригинальные исследования и обзорные статьи. Дополнительно использовался метод поиска по спискам литературы из наиболее релевантных публикаций. Отбор статей проводился на основе анализа заголовков, аннотаций и полных текстов, с акцентом на методологическую обоснованность и актуальность данных. Всего в обзор включено 59 публикаций, отобранных по указанным критериям, информация из которых структурирована в соответствии с задачами настоящего обзора.

БИОХИМИЯ И СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГАНГЛИОЗИДОВ

Ганглиозиды относятся к гликофинголипидам, характеризующимся наличием одного или нескольких

остатков сиаловой кислоты, придающих им отрицательный заряд при физиологическом pH [8]. Несмотря на заряд, ганглиозиды склонны к агрегации, образуя стабильные микродомены («липидные рафты»). Эта особенность обусловлена тесным взаимодействием их гидрофобного церамидного остатка с холестерином мембраны [9].

Структурная сложность ганглиозидов влияет на их способность к агрегации: полиолигосахаридные ганглиозиды (GM1, GD1a, GD1b, GT1b), широко представленные в мембранах пирамидных нейронов коры, мотонейронов ствола мозга и аксональных окончаний взрослого человека, демонстрируют наибольшую склонность к образованию стабильных микродоменов [10]. В астроцитах эти же комплексы встречаются в умеренных количествах, тогда как олигодендроциты и микроглия характеризуются преобладанием более простых форм (GM3, GM4), что коррелирует с их значительно меньшей способностью к кластеризации [8]. На рисунке представлена упрощенная схема серий ганглиозидов и их биосинтетических путей.

Кроме ганглиозидов, в организации рафтов участвуют другие сфинголипиды, такие как сфингомиелин и нейтральные гликофинголипиды, формирующие комплексы благодаря электростатическим и водородным взаимодействиям [9]. Молекулярно-динамический анализ показывает, что даже один тип ганглиозида, например GM1, может формировать различные субпопуляции в составе одного рафта, различающиеся степенью подвижности и локализацией [11].

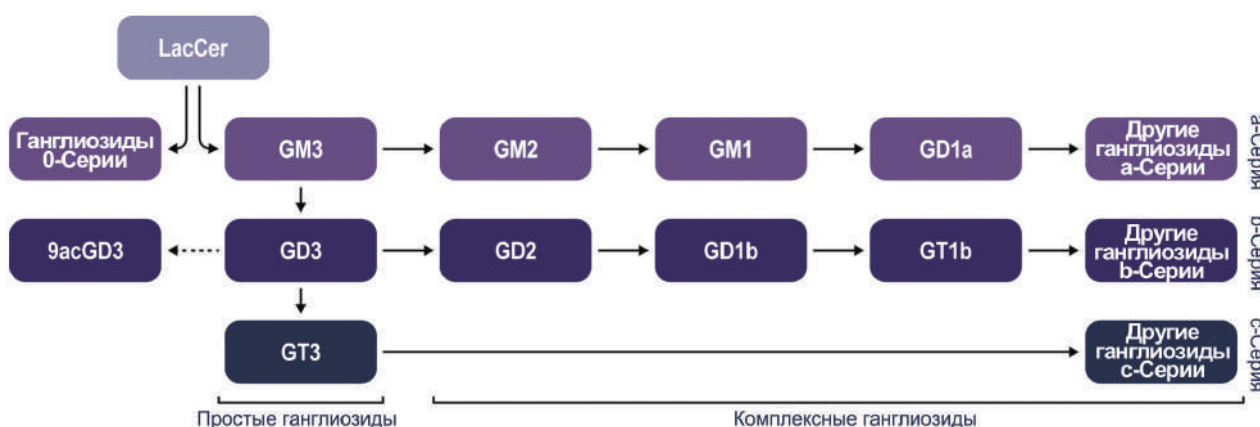


РИС.

Упрощенная схема серий ганглиозидов и их биосинтетических путей. Присоединение одного, двух или трех остатков сиаловой кислоты к LacCer приводит к образованию простых ганглиозидов GM3, GD3 и GT3, которые, соответственно, служат строительными блоками для синтеза сложных ганглиозидов а-, b- и c-серии. Пунктирная линия указывает на посттрансляционные модификации, например, ацетилирование, которые могут происходить, влияя на функцию ганглиозидов. Для упрощения представления ганглиозидов, на рисунке опущены некоторые биосинтетические ферменты и отдельные виды молекул. 9acGD3: 9-O-ацетил-GD3; LacCer: лактозилцерамид.

FIG.

Simplified schematic of ganglioside series and their biosynthetic pathways. The addition of one, two or three sialic-acid residues to LacCer produces the simple gangliosides GM3, GD3 and GT3, which in turn serve as building blocks for the complex a-, b- and c-series gangliosides, respectively. The dashed line denotes post-translational modifications, such as acetylation, that may occur and modulate ganglioside function. For clarity, some biosynthetic enzymes and individual ganglioside species have been omitted. 9acGD3, 9-O-acetyl-GD3; LacCer, lactosylceramide.

Высокая локальная плотность отрицательного заряда ганглиозидных кластеров создает благоприятные условия для взаимодействия с положительно заряженными молекулами вирусов, бактериальных токсинов и сигнальных белков [12]. При этом эффективность связывания определяется не только комплементарностью зарядов, но и структурной гибкостью ганглиозидов, включая конформационные изменения углеводных цепей и наличие посттрансляционных модификаций [8].

Эти особенности делают ганглиозиды сложными терапевтическими мишенями в развитии болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Недостаточно ясным остается вопрос о том, стоит ли воздействовать на мономеры, димеры или целые липидные кластеры. Решение данной проблемы требует углубленного понимания их молекулярной структуры и механизмов взаимодействия с другими компонентами мембраны.

ГАНГЛИОЗИДЫ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нарушения метаболизма гликофинголипидов, в частности ганглиозидов, играют существенную роль в патогенезе ряда нейродегенеративных заболеваний [13]. Эти молекулы участвуют в регуляции межклеточной сигнализации, поддержании целостности мембран, модификации нейровоспалительных реакций и стабилизации белков, подверженных агрегации. Их функция зависит от структурной композиции и тканевой локализации.

Болезнь Альцгеймера

При болезни Альцгеймера наблюдается выраженное снижение содержания ганглиозидов а- и b-серий (GM1, GD1a, GD1b, GT1b) в коре больших полушарий и гиппокампе, при одновременном увеличении уровней более простых форм, таких как GM2 и GM3 [14]. Этот дисбаланс может отражать нарушения в путях синтеза и деградации ганглиозидов, сопровождающиеся повышенной активностью лизосомальных ферментов. GM1 в экспериментальных моделях демонстрирует способность связываться с предшественником амилоида (APP), влияя на его процессинг и потенциально ингибируя формирование токсичных форм β -амилоида [15]. В ряде клинических и доклинических исследований введение GM1 ассоциировалось с улучшением когнитивных функций и нейропротекцией, что подчеркивает его терапевтический потенциал [16].

Болезнь Паркинсона

Ганглиозид GM1 особенно важен в контексте болезни Паркинсона, где его дефицит приводит к потере стабилизации α -синуклеина и последующему формированию агрегатов [17]. Исследования показали снижение уровней GM1 и GD1a не только в мозге, но и в периферических тканях пациентов с Паркинсонизмом [18]. Введение GM1 или его аналогов в экспериментальных моделях способствовало снижению агрегации α -синуклеина, восстановлению нейрональной

функции и улучшению моторных показателей [19]. Кроме того, дефицит синтазы GM2 (фермента, участвующего в биосинтезе GM1) ассоциируется с типичными признаками заболевания, включая потерю нейронов в черной субстанции и нарушение сигнальных путей нейротрофинов [20].

Боковой амиотрофический склероз (БАС)

При БАС выявлены выраженные нарушения в составе ганглиозидов центральной нервной системы. В спинном мозге и моторной коре отмечаются повышенные уровни GD3 и GM2, ассоциированные с глиозом и апоптотической активностью, тогда как содержание GD1b, GT1b и GQ1b снижено [21]. Эти изменения сопровождаются активацией микроглии и усилением воспалительного ответа [22]. Интерес вызывает тот факт, что антиганглиозидные антитела, в частности IgM против GM1, обнаруживаются в сыворотке и цереброспинальной жидкости части пациентов, что указывает на возможный аутоиммунный компонент в патогенезе [23].

Болезнь Гентингтона

У пациентов с болезнью Гентингтона в различных отделах мозга отмечаются специфические изменения в составе сфинголипидов и ганглиозидов. В стриатуме, наиболее уязвимом к нейродегенерации, наблюдается снижение GM1 и GD1a, при одновременном увеличении GD3 и более полиаллиллированных форм [24, 25]. Это может свидетельствовать о нарушении дифференцировки нейронов и усилении апоптоза. Введение GM1 в трансгенных моделях заболевания улучшало поведение, снижало атрофию мозга и нормализовало экспрессию мутантного хантингтина, что делает ганглиозид перспективным кандидатом для терапии [26].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ГАНГЛИОЗИДОВ

Гликофинголипиды, в частности ганглиозиды, играют важную роль в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета, участвуя в регуляции клеточного ответа на патогены и сигналы внутренней среды, как в периферических органах, так и в центральной нервной системе. При патологиях центральной нервной системы (ЦНС) (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, рассеянный склероз) их дисбаланс коррелирует с хроническим нейровоспалением и активацией микроглии [11].

В отличие от классических белковых рецепторов, гликофинголипиды способны осуществлять прямое распознавание патоген ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP), характерных для микробов, опосредуя ключевые защитные процессы: фагоцитоз, хемотаксис, продукцию цитокинов, апоптоз и аутофагию [27].

Особое значение имеют LacCer и GM1, которые, как установлено, участвуют в активации нейтрофилов и макрофагов путем связывания с компонентами клеточных стенок бактерий и грибов, включая

липоарабиноманнаны микобактерий и β -глюканы *Candida* [28, 29]. Эти взаимодействия запускают внутриклеточные сигнальные каскады с участием киназ семейства Src и G-белков, опосредующих фагоцитоз и воспалительный ответ [30, 31]. Несмотря на то, что данные процессы могут реализовываться в пределах мембранных микродоменов, определяющим фактором здесь является химическая природа самих ганглиозидов – их способность к специфическим связываниям и последующей сигнализации [27].

Ганглиозиды также участвуют в реализации функций рецепторов врожденного иммунитета, таких как интегрин $\alpha M\beta 2$, который сам по себе лишен внутриклеточного сигнального домена [32]. В таких случаях ганглиозиды, включая LacCer, обеспечивают платформу для рекрутирования тирозинкиназ и передачи сигнала внутрь клетки [29]. Более того, активность таких платформ оказывается контекстно-зависимой: фагоцитарные свойства нейтрофилов определяются структурным составом жирнокислотных остатков ганглиозидов, а также их способностью к кластеризации с белками сигнальных путей [30, 33].

В адаптивном иммунитете ганглиозиды регулируют развитие и активацию T- и B-лимфоцитов [34]. В процессе тимоцитарного созревания на ранних стадиях экспрессия ганглиозидов, таких как GM1 и его производные, значительно выше, чем на более зрелых клетках [35]. Это свидетельствует о возможной роли ганглиозидов в формировании кластеров пре-ТКР (пре T-клеточный рецептор), необходимых для перехода от стадии DN3 к DP [36]. Регуляция экспрессии и перераспределение ганглиозидов может определять порог чувствительности к сигналам, необходимым для позитивной или негативной селекции [37].

Активация зрелых CD4⁺ и CD8⁺ T-клеток также демонстрирует зависимость от присутствия определенных ганглиозидов [34]. В частности, GM1a и GM3 играют значимую роль в TCR-зависимой активации CD4⁺ клеток, тогда как GM1b и его производные более характерны для CD8⁺ субпопуляции [34]. Эти различия могут быть обусловлены как структурой углеводного компонента, так и характером церамидного хвоста.

Роль ганглиозидов прослеживается и в активации B-клеток, где GM1 участвует в формировании сигнальных кластеров B-клеточных рецепторов (BCR) [38]. В зависимости от изоформы BCR (IgM или IgD) и стадии активации, локализация рецептора относительно ганглиозидов может изменяться, влияя на эффективность и направление сигнального ответа [39].

Таким образом, ганглиозиды выполняют в иммунной системе роль не только структурных компонентов мембран, но и активных регуляторов межмолекулярных взаимодействий, инициаторов передачи сигнала и посредников адаптации клеточного ответа к патофизиологическим условиям [40]. Поскольку нейродегенеративные процессы тесно связаны с иммунными реакциями, изменение ганглиозидного профиля может формировать патогенный «замкнутый круг» нейровоспаления и нейродегенерации, что подчёркивает

перспективность фармакологической модуляции ганглиозидов для терапии заболеваний ЦНС.

ГАНГЛИОЗИДЫ И ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Ганглиозиды играют ключевую роль в инфекционном процессе, выступая не только в качестве мембранных рецепторов для патогенов, но и как активные модуляторы фагоцитарной активности, передачи сигналов и формирования иммунного ответа [41]. Благодаря своей отрицательно заряженной сиаловой головке и способности к кластеризации они создают электростатические и структурные условия, критичные для взаимодействия с вирусами, бактериями и их токсинами [41].

При поражении центральной нервной системы ганглиозид-зависимые механизмы прикрепления и проникновения вирусов определяют тяжесть нейротоксического эффекта. Особый интерес к COVID-19 обоснован тем, что SARS-CoV-2, помимо респираторного тропизма, демонстрирует выраженную нейротропность: клинически – anosmia и пост-COVID когнитивные расстройства, патогенетически – взаимодействие S-белка с нейрональными ганглиозидами и активация микроглии.

В ряде случаев ганглиозидные кластеры трансформируются из защитных компонентов в мишени аутоиммунной атаки, что усиливает их значимость в патогенезе инфекций. На примере вируса гепатита A установлено, что слияние вирусной частицы с клеточной мембраной и ее последующий эндосомальный трафик критически зависят от ганглиозидов GD3 и GD1a [42].

Аналогично, SARS-CoV-2 использует ганглиозид GM1 для инициации первичного прикрепления: N-концевой домен шипового белка связывается с несколькими молекулами GM1, стабилизируя открытую конформацию рецептор-связывающего домена (RBD) и облегчая контакт с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II (ACE2) [43]. Мутации, усиливающие положительный заряд S-белка, коррелируют с повышенной аффинностью к сиаловым доменам и увеличенной контагиозностью вируса [44]. Стратегии блокирования этих взаимодействий включают применение ганглиозидомиметиков и циклодекстринов, способных дестабилизировать липидную среду и снижать вероятность заражения [45].

Ганглиозидные домены также являются точками связывания бактериальных токсинов – холеротоксина. Их высокая электростатическая плотность усиливает прикрепление токсинов, повышая риск клеточного повреждения [46]. При этом нарушения в организации ганглиозидных кластеров или снижение их экспрессии может, напротив, ограничивать доступность этих рецепторов для патогенов [47]. Эффективное проникновение SARS-CoV-2 в клетку также требует активности трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), локализованной в липидных рафтах [48].

Интересно, что после завершения острой инфекции ганглиозиды сами могут становиться аутоантигенами. У пациентов с COVID-19 описаны случаи миелита с появлением различных антиганглиозидных антител, ассоциированных с неврологическими осложнениями [49].

Таким образом, ганглиозиды выполняют в иммунной системе роль не только структурных компонентов мембран, но и активных регуляторов межмолекулярных взаимодействий, инициаторов передачи сигнала и посредников адаптации клеточного ответа к патологическим условиям.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Интерес к ганглиозид-ассоциированным терапиям в последние годы значительно возрос на фоне данных об их ключевой роли в патогенезе нейродегенеративных и инфекционных заболеваний [50]. Их участие в молекулярных взаимодействиях с амилоидными белками, вирусными гликопротеинами и сигнальными рецепторами открыло новые возможности для разработки средств, способных модулировать патологические процессы на самых ранних этапах [50].

Одним из перспективных направлений стала разработка ингибиторов взаимодействий между ганглиозидами и белками, обладающими ганглиозид-связывающими доменами (GBD). К данной группе белков относят β -амилоид и α -синуклеин, которые при связывании с мембранными ганглиозидами приводит к формированию цитотоксических агрегатов, способствующих активации нейродегенеративных сигнальных путей [51]. Препараты, способные блокировать эти взаимодействия, потенциально могут останавливать или замедлять прогрессирование болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [52].

Молекула АмуP53 представляет собой синтетический пептид, который обладает уникальной способностью к адаптивному связыванию с ганглиозидами. В водной среде эта молекула принимает форму неупорядоченной структуры (random coil), но при взаимодействии с микродоменами, обогащенными GM1, она преобразуется в стабильную α -спираль. Это индуцированное изменение конформации позволяет образовывать высокоселективный комплекс без разрушения клеточной мембраны. Этот пептид, созданный на основе GBD β -амилоида и α -синуклеина, показал эффективность в предотвращении взаимодействия амилоидных белков с мембранами путем блокирования образования пор и избыточного поступления внутриклеточного кальция. Важным преимуществом АмуP53 является его способность преодолевать гематоэнцефалический барьер, как при внутривенном, так и при интраназальном введении, что делает его перспективным кандидатом для клинического использования [53].

Альтернативой может служить применение ганглиозидов, особенно GM1, которые уже доказали свои нейропротекторные свойства. В моделях болезни

Паркинсона введение GM1 снижало агрегацию α -синуклеина и улучшало моторные функции [52, 54]. Недавно открытое исследование фазы I (NEON) показало, что внутривенная липосомальная форма GM1 (Talineuren) у 12 пациентов с болезнью Паркинсона хорошо переносится и обеспечивает статистически значимое снижение суммарного балла объединенной шкалы оценки болезни Паркинсона (MDS-UPDRS), подтверждая клинический потенциал модифицированных ганглиозидов [55]. Ограниченная проницаемость ганглиозидов через гематоэнцефалический барьер снижает их эффективность при терапевтическом использовании. В то же время водорастворимый олигосахарид OligoGM1 обладает более высокой способностью преодолевать данный барьер, сохраняя при этом свои нейропротективные свойства *in vivo* [56].

Кроме прямой терапии, ведутся разработки антиганглиозидных агентов, способных блокировать патологические взаимодействия без нарушения физиологических функций мембран. Такие соединения часто создаются в мультивалентной форме – пептидные или углеводные миметики, усиливающие аффинность за счет кооперативного связывания, подход активно изучается для антивирусной терапии [57].

Структурные особенности взаимодействия ганглиозидов с холестерином и их роль в организации липидных микродоменов стимулируют интерес к опосредованному воздействию через модификацию мембранной среды. Циклодекстрины, способные изменять содержание холестерина, рассматриваются как средство косвенного нарушения патологических связей ганглиозидов с токсичными белками [58].

Диагностические подходы также быстро развиваются. Масс-спектрометрическая липидомика и гликомика уже продемонстрировала способность выявлять характерные изменения ганглиозидного профиля при болезни Альцгеймера. В экспериментальной модели APP^{swe}/PS1^{dE9} именно масс-спектрометрическая профилировка позволила выделить ранние маркеры нейродегенерации (например, O-Ac-GT1a (d36:2)) и с прогрессированием патологии зафиксировать достоверное повышение ди-O-Ac-GT1a (d36:1), O-Ac-GD1b (d36:1) и O-Ac-GD1b (d36:0), что делает эти анализы перспективными для мониторинга эффективности терапии и стадирования заболевания [59].

В совокупности, терапевтические стратегии, направленные на ганглиозиды, представляют собой динамично развивающееся направление биомедицины, позволяя воздействовать на ключевые звенья патогенеза при сохранении их важных физиологических функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ганглиозиды представляют собой уникальный класс мембранных гликофинголипидов, сочетающих структурное разнообразие с широким спектром биологических функций. Благодаря отрицательно

заряженным сиаловым группам и гидрофобному церамидному «якорю», ганглиозиды формируют липидные рафты и служат платформой для белковых взаимодействий. Такая организация обеспечивает их участие в передаче сигналов, дифференцировке, нейропластичности, иммунных реакциях и проникновении патогенов.

Анализ современных данных подтверждает, что дисбаланс в составе ганглиозидов, вызванный генетическими, эпигенетическими или внешними факторами, лежит в основе патогенеза ряда заболеваний, включая болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона и боковой амиотрофической склероз. В этих состояниях нарушение ганглиозидного гомеостаза ведет к дестабилизации нейрональных мембран, агрегации патологических белков и активации нейровоспалительных механизмов, что подчеркивает их центральную роль не только как биомаркеров, но и как активных медиаторов нейродегенеративного процесса.

Особое внимание заслуживает роль ганглиозидов в иммунной системе и инфекционной патологии. Их участие в распознавании патогенов, регуляции фагоцитоза и активации иммунных клеток демонстрирует двойственную природу этих липидов: с одной стороны, они служат мишенями для инфекционных агентов, с другой — важнейшими компонентами защитных механизмов организма. Механизмы молекулярной мимикрии, реализуемые некоторыми патогенами, делают ганглиозиды потенциальными аутоантигенами, что открывает дополнительные аспекты их изучения для понимания аутоиммунной патологии и разработки соответствующих терапий.

В терапевтическом контексте ганглиозиды представляют собой привлекательные, но крайне сложные мишени. Разработка эффективных препаратов требует детального понимания их структурной организации, динамики микродоменов и механизмов взаимодействия с патогенными белками и токсинами. Такие соединения, как адаптивный пептид AmyP53 и водорастворимые формы GM1, демонстрируют значительный потенциал благодаря их способности избирательно воздействовать на патологические взаимодействия без нарушения нормальных физиологических процессов.

Наиболее перспективными направлениями для дальнейших исследований являются картирование ганглиозидных кластеров с использованием новых технологий (например, масс-спектрометрической липидомики), углубленное изучение ганглиозид-связывающих доменов белков, а также создание терапевтических подходов, позволяющих селективно регулировать функции ганглиозидов при минимизации нежелательных эффектов.

Таким образом, значение ганглиозидов не ограничивается их ролью структурных компонентов мембраны, являясь ключевыми регуляторами клеточных процессов в норме и патологии. Их многофункциональность и ключевое участие в патогенезе широкого спектра заболеваний делают их исключительно важными перспективными терапевтическими мишенями

и объектами дальнейших исследований, имеющими высокий потенциал для клинического применения и развития биомедицины XXI века.

Финансирование

Финансирование исследования осуществлялось за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ (№ госрегистрации АААА-А18-118020790064-4).

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schnaar RL. The Biology of Gangliosides. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 2019; 76: 113-48. doi: 10.1016/bs.accb.2018.09.002
2. Hakomori S. The Glycosynapse. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99: 225-32. doi: 10.1073/pnas.012540899
3. Aigal S, Claudinon J, Römer W. Plasma membrane reorganization: A glycolipid gateway for microbes. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* 2015; 1853: 858-71. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.11.014
4. Sipione S, Monyror J, Galleguillos D, Steinberg N, Kadam V. Gangliosides in the Brain: Physiology, Pathophysiology and Therapeutic Applications. *Front Neurosci.* 2020; 14: 572965. doi: 10.3389/fnins.2020.572965
5. Chiricozzi E, Lunghi G, Di Biase E, Fazzari M, Sonnino S, Mauri L. GM1 Ganglioside is a key factor in maintaining the mammalian neuronal functions avoiding neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 868. doi: 10.3390/ijms21030868
6. Kabayama K, Sato T, Saito K, Loberto N, Prinetti A, Sonnino S, et al. Dissociation of the insulin receptor and caveolin-1 complex by ganglioside GM3 in the state of insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 13678-83. doi: 10.1073/pnas.0703650104
7. Seyran M, Takayama K, Uversky VN, Lundstrom K, Palù G, Sherchan SP, et al. The structural basis of accelerated host cell entry by SARS-CoV-2. *FEBS J.* 2021; 288: 5010-20. doi: 10.1111/febs.15651
8. Hakomori S. Glycosphingolipids in cellular interaction, differentiation, and oncogenesis. *Annu Rev Biochem.* 1981; 50: 733-64. doi: 10.1146/annurev.bi.50.070181.003505
9. Kusumi A, Fujiwara TK, Tsunoyama TA, Kasai RS, Liu A-A, Hirose KM, et al. Defining raft domains in the plasma membrane. *Traffic Cph Den.* 2020; 21: 106-37. doi: 10.1111/tra.12718
10. Fantini J, Yahi N. Brain Lipids in Synaptic Function and Neurological Disease: Clues to Innovative Therapeutic Strategies for Brain Disorders. 2015. doi: 10.1016/C2013-0-09847-7
11. Iwabuchi K. Gangliosides in the Immune System: Role of Glycosphingolipids and Glycosphingolipid-En-

riched Lipid Rafts in Immunological Functions. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2018; 1804: 83–95. doi: 10.1007/978-1-4939-8552-4_4

12. Lozano MM, Liu Z, Sunnick E, Janshoff A, Kumar K, Boxer SG. Colocalization of the ganglioside G(M1) and cholesterol detected by secondary ion mass spectrometry. *J Am Chem Soc*. 2013; 135: 5620–30. doi: 10.1021/ja310831m

13. Boland B, Platt FM. Bridging the age spectrum of neurodegenerative storage diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015; 29: 127–43. doi: 10.1016/j.beem.2014.08.009

14. Kracun I, Kalanj S, Talan-Hranilovic J, Cosovic C. Cortical distribution of gangliosides in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 1992; 20: 433–8. doi: 10.1016/0197-0186(92)90058-y

15. Yanagisawa K, Odaka A, Suzuki N, Ihara Y. GM1 ganglioside-bound amyloid beta-protein (A beta): a possible form of preamyloid in Alzheimer's disease. *Nat Med*. 1995; 1: 1062–6. doi: 10.1038/nm1095-1062

16. Augustinsson LE, Blennow K, Blomstrand C, Bråne G, Ekman R, Fredman P, et al. Intracerebroventricular administration of GM1 ganglioside to presenile Alzheimer patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1997; 8: 26–33. doi: 10.1159/000106597

17. Sonnino S. The relationship between depletion of brain GM1 ganglioside and Parkinson's disease. *FEBS Open Bio*. 2023; 13: 1548–57. doi: 10.1002/2211-5463.13554

18. Hadaczek P, Wu G, Sharma N, Ciesielska A, Bankiewicz K, Davidow AL, et al. GDNF signaling implemented by GM1 ganglioside; failure in Parkinson's disease and GM1-deficient murine model. *Exp Neurol*. 2015; 263: 177–89. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.10.010

19. Fuchigami T, Itokazu Y, Morgan JC, Yu RK. Restoration of Adult Neurogenesis by Intranasal Administration of Gangliosides GD3 and GM1 in The Olfactory Bulb of A53T Alpha-Synuclein-Expressing Parkinson's-Disease Model Mice. *Mol Neurobiol*. 2023; 60: 3329–44. doi: 10.1007/s12035-023-03282-2

20. Forsayeth J, Hadaczek P. Ganglioside Metabolism and Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2018; 12: 45. doi: 10.3389/fnins.2018.00045

21. Rapport MM, Donnerfeld H, Brunner W, Hungund B, Bartfeld H. Ganglioside patterns in amyotrophic lateral sclerosis brain regions. *Ann Neurol*. 1985; 18: 60–7. doi: 10.1002/ana.410180111

22. Seyfried TN, Yu RK. Cellular localization of gangliosides in the mouse cerebellum: analysis using neurological mutants. *Adv Exp Med Biol*. 1984; 174: 169–81. doi: 10.1007/978-1-4684-1200-0_15

23. Niebroj-Dobosz I, Jamrozik Z, Janik P, Hausmanowa-Petrusewicz I, Kwiecinski H. Anti-neural antibodies in serum and cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Acta Neurol Scand*. 2009; 100: 238–43. doi: 10.1111/j.1600-0404.1999.tb00387.x

24. Desplats PA, Denny CA, Kass KE, Gilmartin T, Head SR, Sutcliffe JG, et al. Glycolipid and ganglioside metabolism imbalances in Huntington's disease. *Neurobiol Dis*. 2007; 27: 265–77. doi: 10.1016/j.nbd.2007.05.003

25. Phillips GR, Saville JT, Hancock SE, Brown SHJ, Jenner AM, McLean C, et al. The long and the short of Huntington's disease: how the sphingolipid profile is shifted in the caudate of advanced clinical cases. *Brain Commun*. 2022; 4: fcab303. doi: 10.1093/braincomms/fcab303

26. Alpaugh M, Galleguillos D, Forero J, Morales LC, Lackey SW, Kar P, et al. Disease-modifying effects of ganglioside GM1 in Huntington's disease models. *EMBO Mol Med*. 2017; 9: 1537–57. doi: 10.15252/emmm.201707763

27. Nakayama H, Iwabuchi K. Glycosphingolipid-Enriched Lipid Rafts-Mediated Pathogen Recognition Systems. *Trends Glycosci Glycotechnol*. 2019; 31: E141–9. doi: 10.4052/tigg.1766.1E

28. Duan Z, He Y, Wang J, Chen X, Chen Q, Li M. Candida auris induces phagocytosis, reactive oxygen species production and inflammation through TLR2, TLR4 and Dectin-1 dependent signaling in macrophages. *Int J Dermatol Venereol*. 2024; 8: 1. doi: 10.21203/rs.3.rs-2765520/v1

29. Nakayama H, Kurihara H, Morita YS, Kinoshita T, Mauri L, Prinetti A, et al. Lipoarabinomannan binding to lactosylceramide in lipid rafts is essential for the phagocytosis of mycobacteria by human neutrophils. *Sci Signal*. 2016; 9: ra101. doi: 10.1126/scisignal.aaf1585

30. Chiricozzi E, Ciampa MG, Brasile G, Compstellla F, Prinetti A, Nakayama H, et al. Direct interaction, instrumental for signaling processes, between LacCer and Lyn in the lipid rafts of neutrophil-like cells. *J Lipid Res*. 2015; 56: 129–41. doi: 10.1194/jlr.M055319

31. Piccardoni P, Manarini S, Federico L, Bagoly Z, Pecer R, Martelli N, et al. SRC-dependent outside-in signaling is a key step in the process of autoregulation of beta2 integrins in polymorphonuclear cells. *Biochem J*. 2004; 380: 57–65. doi: 10.1042/BJ20040151

32. Vetvicka V, Thornton BP, Ross GD. Soluble beta-glucan polysaccharide binding to the lectin site of neutrophil or natural killer cell complement receptor type 3 (CD11b/CD18) generates a primed state of the receptor capable of mediating cytotoxicity of iC3b-opsonized target cells. *J Clin Invest*. 1996; 98: 50–61. doi: 10.1172/JCI118777

33. Iwabuchi K, Nakayama H, Hanafusa K. Lactosylceramide-enriched microdomains mediate human neutrophil immunological functions via carbohydrate-carbohydrate interaction. *Glycoconj J*. 2022; 39: 239–46. doi: 10.1007/s10719-022-10060-0

34. Inokuchi J-I, Nagafuku M, Ohno I, Suzuki A. Distinct selectivity of gangliosides required for CD4⁺ T and CD8⁺ T cell activation. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1851: 98–106. doi: 10.1016/j.bbali.2014.07.013

35. Saint-Ruf C, Ungewiss K, Groettrup M, Bruno L, Fehling HJ, von Boehmer H. Analysis and expression of a cloned pre-T cell receptor gene. *Science*. 1994; 266: 1208–12. doi: 10.1126/science.7973703

36. Yamasaki S, Saito T. Molecular basis for pre-TCR-mediated autonomous signaling. *Trends Immunol*. 2007; 28: 39–43. doi: 10.1016/j.it.2006.11.006

37. Bovolenta ER, García-Cuesta EM, Horndler L, Ponomarenko J, Schamel WW, Mellado M, et al. A set point

in the selection of the $\alpha\beta$ TCR T cell repertoire imposed by pre-TCR signaling strength. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119: e2201907119. doi: 10.1073/pnas.2201907119

38. Kläsener K, Maity PC, Hobeika E, Yang J, Reth M. B cell activation involves nanoscale receptor reorganizations and inside-out signaling by Syk. *eLife*. 2014; 3: e02069. doi: 10.7554/eLife.02069

39. Minguet S, Kläsener K, Schaffer A-M, Fiala GJ, Osteso-Ibáñez T, Raute K, et al. Caveolin-1-dependent nanoscale organization of the BCR regulates B cell tolerance. *Nat Immunol*. 2017; 18: 1150–9. doi: 10.1038/ni.3813

40. Petrov AM, Zefirov AL. Cholesterol and lipid rafts in the biological membranes. Role in the release, reception and ion channel functions. *Usp Fiziol Nauk*. 2013; 44: 17–38.

41. Hammache D, Yahi N, Maresca M, Piéroni G, Fantini J. Human erythrocyte glycosphingolipids as alternative cofactors for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) entry: evidence for CD4-induced interactions between HIV-1 gp120 and reconstituted membrane microdomains of glycosphingolipids (Gb3 and GM3). *J Virol*. 1999; 73: 5244–8. doi: 10.1128/JVI.73.6.5244-5248.1999

42. Das A, Barrientos R, Shiota T, Madigan V, Misumi I, McKnight KL, et al. Gangliosides are essential endosomal receptors for quasi-enveloped and naked hepatitis A virus. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 1069–78. doi: 10.1038/s41564-020-0727-8

43. Palacios-Rápalo SN, De Jesús-González LA, Cordero-Rivera CD, Farfan-Morales CN, Osuna-Ramos JF, Martínez-Mier G, et al. Cholesterol-Rich Lipid Rafts as Platforms for SARS-CoV-2 Entry. *Front Immunol*. 2021; 12: 796855. doi: 10.3389/fimmu.2021.796855

44. Cotton M, Phan MVT. Evolution of increased positive charge on the SARS-CoV-2 spike protein may be adaptation to human transmission. *iScience*. 2023; 26: 106230. doi: 10.1016/j.isci.2023.106230

45. Sviridov D, Miller YI, Ballout RA, Remaley AT, Bukrinsky M. Targeting Lipid Rafts-A Potential Therapy for COVID-19. *Front Immunol*. 2020; 11: 574508. doi: 10.3389/fimmu.2020.574508

46. Fantini J, Maresca M, Hammache D, Yahi N, Deléay O. Glycosphingolipid (GSL) microdomains as attachment platforms for host pathogens and their toxins on intestinal epithelial cells: activation of signal transduction pathways and perturbations of intestinal absorption and secretion. *Glycoconj J*. 2000; 17: 173–9. doi: 10.1023/a:1026580905156

47. Owczarek K, Szczepanski A, Milewska A, Baster Z, Rajfur Z, Sarna M, et al. Early events during human coronavirus OC43 entry to the cell. *Sci Rep*. 2018; 8: 7124. doi: 10.1038/s41598-018-25640-0

48. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

49. Maguire C, Kashyap K, Williams E, Aziz R, Schuler M, Ahamed C, et al. Analysis of 977 Long COVID Patients Reveals Prevalent Neuropathy and Association with Anti-Ganglioside Antibodies. [Preprint]. 2025. doi: 10.1101/2025.03.04.25323101

50. Inci OK, Basırlı H, Can M, Yanbul S, Seyrantepe V. Gangliosides as Therapeutic Targets for Neurodegenerative Diseases. *J Lipids*. 2024; 2024: 4530255. doi: 10.1155/2024/4530255

51. Banerjee S, Hashemi M, Zagorski K, Lyubchenko YL. Interaction of A β 42 with Membranes Triggers the Self-Assembly into Oligomers. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 1129. doi: 10.3390/ijms21031129

52. Schneider JS. GM1 Ganglioside as a Disease-Modifying Therapeutic for Parkinson's Disease: A Multi-Functional Glycosphingolipid That Targets Multiple Parkinson's Disease-Relevant Pathogenic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 9183. doi: 10.3390/ijms24119183

53. Di Scala C, Armstrong N, Chahinian H, Chabrière E, Fantini J, Yahi N. AmyP53, a Therapeutic Peptide Candidate for the Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Disease: Safety, Stability, Pharmacokinetics Parameters and Nose-to Brain Delivery. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 13383. doi: 10.3390/ijms232113383

54. Schneider JS, Gollomp SM, Sendek S, Colcher A, Cambi F, Du W. A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients. *J Neurol Sci*. 2013; 324: 140–8. doi: 10.1016/j.jns.2012.10.024

55. Halbherr S, Lerch S, Bellwald S, Polakova P, Banert B, Roumet M, et al. Safety and tolerability of intravenous liposomal GM1 in patients with Parkinson disease: A single-center open-label clinical phase I trial (NEON trial). *PLoS Med*. 2025; 22: e1004472. doi: 10.1371/journal.pmed.1004472

56. Di Biase E, Lunghi G, Maggioni M, Fazzari M, Pomè DY, Loberto N, et al. GM1 Oligosaccharide Crosses the Human Blood-Brain Barrier In Vitro by a Paracellular Route. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 2858. doi: 10.3390/ijms21082858

57. Ding S, Song M, Sim B-C, Gu C, Podust VN, Wang C-W, et al. Multivalent antiviral XTEN-peptide conjugates with long in vivo half-life and enhanced solubility. *Bioconjug Chem*. 2014; 25: 1351–9. doi: 10.1021/bc500215m

58. Coisne C, Tilloy S, Monflier E, Wils D, Fenart L, Gosselet F. Cyclodextrins as Emerging Therapeutic Tools in the Treatment of Cholesterol-Associated Vascular and Neurodegenerative Diseases. *Mol Basel Switz*. 2016; 21: 1748. doi: 10.3390/molecules21121748

59. Li H, Liu Y, Wang Z, Xie Y, Yang L, Zhao Y, et al. Mass spectrometry-based ganglioside profiling provides potential insights into Alzheimer's disease development. *J Chromatogr A*. 2022; 1676: 463196. doi: 10.1016/j.chroma.2022.463196

Сведения об авторах

Устинов Егор Михайлович – младший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД); e-mail: eustinov.asma@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6235-8732>

Андреевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД); e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Information about the authors

Egor M. Ustinov – junior researcher at the laboratory of mechanisms of etiopathogenesis and recovery processes of the respiratory system in nonspecific lung diseases, Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: eustinov.asma@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6235-8732>

Irina A. Andrievskaya – Dr. Sc. (Biol.), head of the laboratory of mechanisms of etiopathogenesis and recovery processes of the respiratory system in chronic respiratory diseases, Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

ОЦЕНКА СВЯЗИ МЕЖДУ ГЕРИАТРИЧЕСКИМ СТАТУСОМ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ У ЖИТЕЛЕЙ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Трофимова А.А.¹,
Гржибовский А.М.^{2,3,4},
Постоев В.А.¹,
Синайская М.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (163069, г. Архангельск, проспект Троицкий, д. 51, Россия)

² ЧУОО ВО «Университет «РЕАВИЗ» (198095, г. Санкт-Петербург, ул. Калинина, д. 8, корп. 2А, Россия)

³ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова» (677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58, Россия)

⁴ НАО «Казахский национальный университет им. Аль-Фараби» (050040, г. Алматы, пр-т. Аль-Фараби, 71, Казахстан)

Автор, ответственный за переписку:
Трофимова Анастасия Александровна,
e-mail: aa.trofimova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Важным гериатрическим синдромом является снижение зрения, которое негативно влияет на качество жизни пожилого пациента. Нарушение зрения является потенциально модифицируемым фактором риска потери способности самообслуживания, ухудшающее состояние и прогноз пожилых пациентов. Изучение взаимосвязей офтальмологических заболеваний и гериатрических синдромов может дать возможность лучше оценить состояние здоровья пациентов пожилого и старческого возраста и выработать междисциплинарные подходы в диагностике и лечении.

Цель исследования заключалась в выявлении ассоциаций между офтальмологическими патологиями и гериатрическими синдромами у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. В поперечном исследовании принял участие 481 пациент в возрасте $80,96 \pm 0,24$ года, госпитализированный в Архангельский госпиталь ветеранов войн в 2020–2022 гг. Основными методами исследования стали анализ медицинских карт, офтальмологический осмотр и оценка гериатрических синдромов с помощью скрининговых методов диагностики, используемых в комплексной гериатрической оценке.

Результаты. Глаукома была выявлена в 35,2 % случаев, катаракта – в 25,2 %, патология диска зрительного нерва – 10,5 %, возрастная макулярная дегенерация – 75,5 %, нарушение рефракции – 16,8 %, вторичная ретинопатия – 16,8 %. По результатам регрессионного анализа глаукома была ассоциирована с мальнуртицией (ОШ = 1,82; 95% ДИ 1,21–2,74). Вторичные ретинопатии демонстрировали связь с мальнуртицией (ОШ = 1,84; 95% ДИ: 1,07–3,16). Нарушение рефракции ассоциировалось с когнитивными нарушениями (ОШ = 1,87; 95% ДИ: 1,68–3,00).

Выводы. Глаукома, катаракта, вторичные ретинопатии и нарушение рефракции ассоциированы с такими гериатрическими синдромами, как снижение скорости ходьбы, мальнуртиция, нарушение баланса, когнитивные нарушения и депрессия. Результаты исследования могут быть использованы для своевременной диагностики гериатрических синдромов и разработки индивидуальных реабилитационных программ для пожилых пациентов с офтальмологическими заболеваниями.

Ключевые слова: глаукома, катаракта, возрастная макулярная дегенерация (ВМД), нарушение рефракции, снижение скорости ходьбы, мальнуртиция, когнитивные нарушения, депрессия

Для цитирования: Трофимова А.А., Гржибовский А.М., Постоев В.А., Синайская М.А. Оценка связи между гериатрическим статусом и заболеваниями органов зрения у жителей архангельской области. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 151-161. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.15

Статья поступила: 16.04.2025
Статья принята: 03.09.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

ASSOCIATIONS BETWEEN GERIATRIC STATUS AND EYE DISEASES AMONG RESIDENTS OF THE ARKHANGELSK REGION

Trofimova A.A.¹,
Grjibovski A.M.^{2,3,4},
Postoev V.A.¹,
Sinayskaya M.A.¹

¹ Northern State Medical University,
Ministry of Health of Russian Federation
(Troitsky Avenue, 51, Arkhangelsk 163069,
Russian Federation)

² Private University "REAVIZ" (Kalinina str.,
8/2A, Saint Petersburg 198095,
Russian Federation)

³ North-Eastern Federal University
(Belinsky str., 58, Yakutsk 677000,
Russian Federation)

⁴ Al-Farabi Kazakh National University
(al-Farabi Ave., 71, Almaty 050040,
Kazakhstan)

Corresponding author:
Anastasia A. Trofimova,
e-mail: aa.trofimova@mail.ru

RESUME

Introduction. Visual impairment represents a significant geriatric syndrome that markedly diminishes the quality of life in elderly patients. As a potentially modifiable risk factor for loss of autonomy, vision disorders may adversely affect both the clinical status and prognosis of aging individuals.

The aim. To investigate the correlations between ophthalmic pathologies and geriatric syndromes could enhance the comprehensive assessment of health status in this patient population.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted involving 481 patients aged 80.96 ± 0.24 years, hospitalized at the Arkhangelsk Veterans Hospital between 2020 and 2022. The data collection methods included medical record analysis, ophthalmological examination, and assessment of geriatric syndromes using screening diagnostic methods employed in comprehensive geriatric evaluations.

Results. Glaucoma was detected in 35.2 % of cases, cataracts in 25.2 %, optic disc pathology in 10.5 %, age-related macular degeneration in 75.5 %, refractive errors in 16.8 %, and secondary retinopathy in 16.8 %. Regression analysis revealed that glaucoma was associated with malnutrition (OR = 1.82; 95% CI: 1.21–2.74). Secondary retinopathies showed a correlation with malnutrition (OR = 1.84; 95% CI: 1.07–3.16). Refractive errors were associated with cognitive impairment (OR = 1.87; 95% CI: 1.68–3.00).

Conclusions. Glaucoma, cataracts, secondary retinopathies, and refractive errors were associated with geriatric syndromes such as decreased walking speed, malnutrition, balance disorders, cognitive impairment, and depression. The study findings may be used for early diagnosis of geriatric syndromes and the development of personalized rehabilitation programs for elderly patients with ophthalmic conditions.

Key words: glaucoma, cataract, macular degeneration, refractive errors, walking speed, malnutrition, cognitive impairments, depression

Received: 16.04.2025
Accepted: 03.09.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Trofimova A.A., Grjibovski A.M., Postoev V.A., Sinayskaya M.A. Associations between geriatric status and eye diseases among residents of the arkhangelsk region. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 151-161. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.15

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации (РФ), как и в большинстве развитых стран, ежегодно увеличивается доля населения пожилого возраста. Доля лиц старше 60 лет за последние десять лет выросла на 6,9 % и к 2024 году составила 24,9 % [1]. Одной из целей национального проекта «Продолжительная и активная жизнь» является увеличение продолжительности жизни до 78 лет к 2030 году [2], поэтому коррекция герiatricеских синдромов является актуальной задачей герiatricии и медицины в целом. Важным герiatricеским синдромом, существенно влияющим на качество жизни пожилого пациента, является снижение зрения. В докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о проблемах зрения 2020 года указано: «...нарушение зрения имеет далеко идущие последствия — проблемы физические, социальные и поведенческие — для семей и лиц, осуществляющих уход...» [3]. Безусловно, это в большей мере влияет на пожилых пациентов, ведь потере самообслуживания также способствуют другие факторы, связанные со здоровьем. При этом 80 % состояний, связанных с потерей зрения, считаются предотвратимыми при своевременном оказанной медицинской помощи [4]. Нарушение зрения снижает способность к самообслуживанию, полностью лишая пожилого человека возможности быть независимым, что имеет медико-социальные последствия не только для самого пациента, но и для лиц, осуществляющих уход за ним, осложняя организацию медицинской помощи этой категории больных.

Частью диагноза «старческая астения» являются сенсорные дефициты [5], которые диагностируются при оказании герiatricеской помощи. Среди сенсорных дефицитов наибольший интерес представляют дефицит слуха и зрения, как наиболее важные факторы снижения качества жизни в пожилом возрасте [6]. Дефицит зрения сопровождается также некоторые офтальмологические заболевания, самые распространенные из них — глаукома и катаракта. В 2024 году в РФ первичная заболеваемость глаукомой составила 1234,5 случаев на 100 тыс. населения [1]. Согласно прогнозу Федеральной службы государственной статистики, заболеваемость глаукомы к 2030 году увеличится в 1,1 раза [7]. По данным В. Нероева (2023) в России катаракта диагностирована у 1 937 316 человек пожилого и старческого возраста, что составляет 34,4 % среди лиц старше трудоспособного возраста [8].

Другие офтальмологические заболевания также вносят вклад в изменение качества жизни пожилых пациентов. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является ведущей причиной потери зрения у лиц старшей возрастной группы и по российскому эпидемиологическому исследованию HAIPEE ее распространенность составляет до 41 чел. на 100 чел. населения пожилого и старческого возраста [9]. Распространенность диабетической ретинопатии в РФ составляет 187,8 чел. на 10 000 нас.; ретинопатия также может приводить к инвалидизации пожилых пациентов в связи с развитием слепоты [10].

Данные о распространенности герiatricеских синдромов у лиц с офтальмологическими заболеваниями недостаточно изучены, представлены лишь в некоторых литературных источниках и демонстрируют отрицательное влияние сниженной зрительной функции на некоторые характеристики здоровья пожилого человека. Изучение взаимосвязей офтальмологических заболеваний и герiatricеских синдромов может дать возможность лучше оценить состояние здоровья герiatricеских пациентов. Актуальность данных исследований также обусловлена необходимостью создания междисциплинарных подходов в герiatricеской практике. Во многих руководствах ведения пациентов пожилого и старческого возраста – клинических и методических рекомендациях – указано, что необходимо отдавать предпочтение ведению пациента мультидисциплинарной бригадой [5] для разработки интегрированных стратегий лечения, направленных на улучшение общего состояния здоровья.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь между офтальмологической патологией и герiatricескими синдромами среди пожилых жителей Архангельской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено поперечное исследование, для которого случайным образом была отобрана 481 медицинская карта пациентов, получающих медицинскую помощь в стационарных условиях ГБУЗ АО «Архангельский госпиталь ветеранов войн» (форма 003/у) из числа госпитализированных в 2020–2022 гг. для уточнения диагноза «старческая астения» (по Международной классификации болезней X пересмотра – код R54). Критериями включения в выборку было наличие проведенной комплексной герiatricеской оценки (КГО) в полном объеме, наличие осмотра офтальмолога. Критериями исключения являлись наличие психических (выставленного диагноза по МКБ-10 F00-F99 – психические расстройства и расстройства поведения) и неврологических заболеваний (острое нарушение мозгового кровообращения и черепно-мозговые травмы в анамнезе), проведение офтальмохирургического лечения катаракты, выявление симптомов острых инфекций или обострения хронических заболеваний (гипертонический криз, лихорадка, болевой синдром любой этиологии и т.д.) накануне или непосредственно перед проведением обследования.

Средний возраст пациентов составил $80,96 \pm 0,24$ года. Количество участников рассчитано до начала исследования с учетом среднегодовой численности пожилых в Архангельской области с 2020 по 2022 гг., ожидаемой частоты исхода 50 %, альфа-ошибки 5 %, доверительной вероятностью 95% с использованием программы EpiInfo [11].

Данные офтальмологического осмотра пациентов были получены из заключения врача-офтальмолога на основании стандартных методов осмотра пациента. Нами были зарегистрированы окончательные диагнозы пациентов в виде бинарной переменной («наличие/отсутствие диагноза»). Диагноз глаукомы устанавливался в случае выявления любой формы глаукомы. Диагноз вторичная ретинопатия включал в себя все формы, в том числе диабетическую ретинопатию и гипертоническую ангиоретинопатию. Возрастная макулярная дегенерация, патология диска зрительного нерва, нарушение рефракции ставились в случае наличия диагноза в медицинских документах участника исследования.

Для оценки параметров гериатрических синдромов были использованы их характеристики, описанные в Клинических рекомендациях «Старческая астения» от 2021 г. [5]. Для описания скорости ходьбы использована методика измерения скорости ходьбы из краткой батареи тестов физического развития. В случае, если скорость ходьбы была ниже 0,8 м/с, она характеризовалась как сниженная. Для оценки результатов теста «Встань и иди» использовалось значение 11 с: если время прохождения теста составляло более 11 с, результат регистрировался как «увеличенное время прохождения теста: высокий риск падений». Для оценки баланса использовался тест баланса из краткой батареи тестов физического развития: в случае, если пациент может устоять хотя бы на одной ноге 10 с, результат регистрировался как «баланс сохранён»; в противном случае – «есть проблемы с балансом». Для оценки депрессии использовался валидизированный для пациентов данного возраста тест Geriatric depression scale (GDS). В случае, если у участника по результатам данного теста было 5 баллов и более, то результат оценивался как «вероятная депрессия», в остальных случаях – «депрессии нет» [5]. Для оценки когнитивного статуса применялся тест Mini Mental State examination [5]. Оценка результатов проводилась следующим образом: 0–24 баллов – «грубые когнитивные нарушения», 25 и более баллов – «лёгкие,

умеренные или нет когнитивных нарушений». Мальнотриция оценивалась с помощью теста Mini nutritional assessment [5], где пороговым значением для оценки мальнотриции считалось 23,5 балла. В случае наличия баллов более 23,5 участник рассматривался как «не имеющий проблем с питанием», менее 23,5 баллов – «опасность недоедания или мальнотриция».

Статистический анализ проведен при помощи ПО STATA 18.0. Сравнение распространенности офтальмологических заболеваний по полу, возрасту, наличию гериатрических синдромов и возраст-ассоциированных состояний проведено при помощи теста хи-квадрат Пирсона. Для многомерного анализа связи офтальмологических заболеваний и изучаемых признаков использовалась логистическая регрессия, где офтальмопатология использовалась в качестве независимой переменной, а гериатрические синдромы как зависимые исходы в соответствии с классификацией, указанной выше. Результаты логистической регрессии представлены в виде отношений шансов (ОШ), 95% доверительных интервалов (95%ДИ) и уровня значимости (*p*). Результаты регрессионного анализа были скорректированы на пол и возраст для устранения потенциального эффекта конфаундинга. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава РФ (протокол № 4 от 10.03.2021) и соответствует принципам, закреплённым в Хельсинской декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 386 (80,2 %) женщин и 95 мужчин (19,8 %). Частота встречаемости офтальмологической патологии не зависела от пола участников исследования (табл. 1).

При анализе частоты встречаемости офтальмологических заболеваний у пациентов разных возрастных групп различия выявлены для патологии рефракции,

**ТАБЛИЦА 1
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У МУЖЧИН
И ЖЕНЩИН**

**TABLE 1
PREVALENCE OF OPHTHALMOLOGICAL PATHOLOGY
IN MEN AND WOMEN**

Наличие диагноза	Всего (% от всех участников)	Женщины	Мужчины	<i>p</i> ¹
Глаукома	134 (35,2)	115 (29,7)	19 (20,0)	0,056
Катаракта	121 (25,2)	98 (25,4)	23 (24,2)	0,813
Патология диска зрительного нерва	40 (10,5)	34 (8,8)	6 (6,3)	0,431
Возрастная макулярная дегенерация	363 (75,5)	49 (12,7)	15 (15,8)	0,426
Нарушение рефракции	64 (16,8)	295 (76,4)	68 (71,6)	0,325
Вторичная ретинопатия	61 (12,7)	50 (13,0)	11 (11,6)	0,718
Всего:		386 (80,2)	95 (19,8)	

Примечание: ¹ – *p* для теста хи-квадрат Пирсона.

распространенность которой увеличивалась с возрастом (табл. 2). В возрастной группе 60–74 года патология рефракции встречалась в 61,5 % случаев, в группе 75–89 лет – 76,2 %, в группе 90 и более лет – 87,2 % ($p = 0,015$).

При сравнении частоты встречаемости гериатрических синдромов у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия глаукомы, значимые различия были установлены для скорости ходьбы и мальнутриции. При глаукоме достоверно чаще встречались снижение скорости ходьбы на 11 % ($p = 0,018$). При глаукоме синдром мальнутриции достоверно чаще встречался на 15 % ($p = 0,004$) (табл. 3).

При анализе ассоциации катаракты с гериатрическими синдромами статистически значимая связь выявлена при снижении скорости ходьбы (табл. 3). У пациентов с катарактой снижение скорости ходьбы наблюдалось на 12 % чаще, чем у пациентов без катаракты ($p = 0,014$). Патология диска зрительного нерва и возрастная макулярная дегенерация не были значимо связаны ни с одним из обсуждаемых гериатрических синдромов.

У лиц с нарушениями рефракции на 12 % чаще встречалось снижение скорости ходьбы ($p = 0,01$), на 13 % чаще наблюдался высокий риск падений согласно результатам теста «Встань и иди» ($p = 0,02$), на 12 % чаще диагностировалась депрессия ($p = 0,022$) и на 22 % – когнитивные нарушения ($p = 0,009$).

При анализе ассоциации вторичной ретинопатии и гериатрических синдромов выявлены связи со снижением скорости ходьбы и мальнутрицией. При вторичной ретинопатии снижение скорости ходьбы встречалось чаще на 14 % ($p = 0,025$), синдром мальнутриции – на 15 % ($p = 0,025$) (табл. 3).

Наличие глаукомы увеличивало шансы возникновения синдрома мальнутриции – на 82 % (ОШ = 1,82, 95% ДИ: 1,21–2,74), вторичные ретинопатии увеличивали шансы наличия мальнутриции на 84 % (ОШ = 1,84, 95% ДИ: 1,07–3,16), при нарушениях рефракции шансы наличия сниженной когнитивной функции увеличивались

на 87 % (ОШ = 1,87, 95% ДИ: 1,68–3,00). При коррекции на пол и возраст, выявленные положительные связи сохраняли свою статистическую значимость (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование показало, что офтальмологические диагнозы ассоциированы с наличием гериатрических синдромов. Большинство офтальмологических диагнозов были связаны со скоростью ходьбы, при этом нарушение рефракции было ассоциировано с наибольшим количеством гериатрических синдромов.

В исследовании частота выявления глаукомы составила 30 %, что соответствует показателю распространенности глаукомы в Российской Федерации, где она составляет 34 %. В нашем исследовании доля катаракты составила 20 %, что ниже общероссийского и может быть связано с особенностями выборки (оперированные пациенты не были учтены в нашем исследовании) [12]. ВМД в приведенном исследовании встречалась в 19 % случаев, что превышает таковую среди населения всех возрастов РФ (8–9 %) [13, 14]. Однако, есть данные, что с возрастом доля ВМД увеличивается и достигает 30 %, этим можно объяснить высокую долю ВМД среди участников проведенного исследования [9].

Среди ведущих офтальмопатологий-маркеров можно выделить те, в отношении которых были выявлены ассоциации с гериатрическими синдромами. Глаукома, катаракта, ретинопатия, нарушение рефракции были взаимосвязаны с рядом гериатрических синдромов в нашем исследовании. Эти офтальмологические заболевания могут играть роль в развитии мальнутриции, когнитивных нарушений, депрессии и баланса. При системном подтверждении этих данных выявленные связи могут служить офтальмопатологиями-маркерами при обследовании пожилого пациента и написании индивидуальной гериатрической программы медицинской реабилитации. Кроме того, диагностика

ТАБЛИЦА 2
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ
У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Наличие диагноза	60-74 лет	75-89 лет	90 и более лет	p^1
Глаукома	14 (26,9)	108 (27,7)	12 (30,8)	0,908
Катаракта	12 (23,1)	94 (24,1)	15 (38,5)	0,134
Патология диска зрительного нерва	5 (9,6)	33 (8,5)	2 (5,1)	0,724
Возрастная макулярная дегенерация	3 (5,8)	52 (13,3)	9 (23,1)	0,055
Нарушение рефракции	32 (61,5)	297 (76,2)	34 (87,2)	0,015
Вторичная ретинопатия	8 (15,3)	48 (12,3)	5 (12,8)	0,822
Всего:	52 (10,8)	390 (81,1)	39 (8,1)	

Примечание: ¹ – p для теста хи-квадрат Пирсона.

TABLE 2
PREVALENCE OF OPHTHALMOLOGICAL PATHOLOGY
IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

ТАБЛИЦА 3
ASSOCIATIONS OF GERIATRIC SYNDROMES AND
OPHTHALMOLOGICAL DISEASES

ТАБЛИЦА 3
АССОЦИИИ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ
И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

	Скорость ходьбы		Результаты теста «Встань и иди»		Баланс		Депрессия		Нарушение когнитивных функций		Мальнугриция	
	есть снижение	<i>p</i>	время выполнения теста более 11 сек	<i>p</i>	нарушение баланса	<i>p</i>	5 и более баллов по GDS	<i>p</i>	есть нарушения когнитивных функций по MMSE	<i>p</i>	опасность недодания или мальнугриция	<i>p</i>
Наличие офт. заболевания												
Глаукома - есть	104 (77,6)	0,018	99 (71,6)	0,822	131 (97,8)	0,697	87 (64,9)	0,939	65 (48,5)	0,082	63 (47,0)	0,004
- Нет	231 (66,6)		239 (68,9)		337 (97,1)		224 (64,6)		138 (39,8)		112 (32,3)	
Катаракта - есть	95 (78,5)	0,014	62 (51,2)	0,262	119 (98,3)	0,410	84 (69,4)	0,205	57 (47,1)	0,207	47 (38,8)	0,505
- Нет	240 (66,6)		202 (54,5)		349 (96,9)		227 (63,1)		146 (40,6)		231 (64,2)	
Нарушение рефракции - есть	264 (72,3)	0,010	264 (72,7)	0,021	354 (97,5)	0,596	245 (67,5)	0,022	294 (81,0)	0,009	140 (38,6)	0,060
- Нет	71 (60,2)		71 (60,2)		114 (96,6)		66 (55,9)		82 (69,5)		34 (28,8)	
Ретинопатия - есть	50 (82,0)	0,025	47 (77,0)	0,397	61 (100,0)	0,164	41 (67,2)	0,655	51 (83,6)	0,271	30 (49,2)	0,025
- Нет	287 (68,2)		290 (68,8)		407 (97,4)		272 (64,6)		327 (77,8)		146 (34,4)	

ТАБЛИЦА 4

**СВЯЗЬ МЕЖДУ НАЛИЧИЕМ
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ И ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ
СИНДРОМАМИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ**

TABLE 4

**ASSOCIATION BETWEEN THE PRESENCE
OF OPHTHALMOLOGICAL DISEASES
AND GERIATRIC SYNDROMES IN ELDERLY PATIENTS**

	ОШ	ДИ 95%	p	ОШ с коррекцией ¹	ДИ 95% с коррекцией	p ¹
Глаукома						
Мальнотриция	1,82	1,21-2,74	0,004	1,89	1,24-2,88	0,003
Ретинопатия						
Мальнотриция	1,84	1,07-3,16	0,027	1,93	1,11-3,37	0,020
Нарушения рефракции						
Нарушение когнитивных функций	1,87	1,68-3,00	0,009	1,70	1,05-2,76	0,030

Примечание: ¹ – с коррекцией на пол и возраст.

данных заболеваний может стать основой при подготовке программы маршрутизации пациентов при оказании гериатрической медицинской помощи.

В исследовании случай-контроль, проведенном Гурко Т.С. и соавт., 2021 г. выявлены связи между глаукомой и синдромом когнитивных нарушений, синдромом падений, гипомобильности и тревожно-депрессивным синдромом, которые следует считать специфичными для пациентов с этой офтальмологической патологией. Связь глаукомы со снижением скорости ходьбы объясняется снижением зрительной функции у данной категории пациентов, особенно за счет сужения периферического поля зрения [15]. Патогенетически синдромы, связанные с психическими и психологическими нарушениями, ассоциируются с глаукомой через схожий патогенез: β 2-адренергические рецепторы (β 2-AR; i.e. agonistic autoantibodies; β 2-agAAb) влияют на ретинальную микроциркуляцию и повышают внутриглазное давление [16]. В нашем исследовании мы не обнаружили связь глаукомы с психическим доменом. Это может быть связано с тем, что Гурко Т.С. и Лев И.В. использовали более точные методики для диагностики когнитивных нарушений, тогда как в нашем исследовании были использованы скрининговые тесты – MMSE (Mini Mental state examination). Однако сниженная скорость ходьбы в нашем исследовании была связана с синдромом падений и синдромом гипомобильности, что делает результаты этих исследований схожими.

Ухудшение зрительной функции влияет на способность к самообслуживанию, в том числе и к подбору, приготовлению, приему пищи, поэтому глаукома, вторичные ретинопатии, как одни из ведущих причин слепоты среди пожилых пациентов, ассоциируются с синдромом мальнотриции [17, 18]. Приведенные данные описывают схожие патофизиологические механизмы при развитии глаукомы и развитии гериатрических синдромов, что должно быть учтено при лечении таких пациентов.

В работе Burton M.J. et al. по результатам гериатрической оценки у пациентов пожилого возраста

зрительный дефицит оказывает существенное влияние на жизненную активность и состояние здоровья [19]. В работе Шарашкиной Н.В. и соавт. у пациентов с глаукомой увеличивалась частота падений [20]. Снижение зрения и слуха, подтвержденные при обследовании, демонстрировали связь с повышенным риском падений. В статье Taburee W. et al исследование 384 тайцев, проживающих в домах престарелых, продемонстрировало связь глаукомы с частотой падений, худшим результатом теста «Встань и иди» и возрастом [21]. По результатам нашего исследования установлена статистически значимая связь глаукомы с нарушением баланса, которое является предиктором падений. У лиц с патологией рефракции чаще регистрировался высокий риск падений по результатам теста «Встань и иди». Не все из указанных выше результатов соответствуют полученным в нашем исследовании. Это может быть связано с особенностями контингента, проживающего в социальных учреждениях, которые явились выборкой для исследования, проведенного в Таиланде.

В статье Османова Р.Э. и соавт. обсуждается частота гериатрических синдромов при наличии катаракты. Наиболее распространены синдром гипомобильности, когнитивных нарушений и синдром мальнотриции [22]. В нашем исследовании эти данные не нашли подтверждения. Поповой Е.В. установлено, что наиболее высокую частоту среди основных клинических гериатрических синдромов у пациентов старческого возраста с ядерной катарактой имеет синдром гипомобильности. Только у 19,2 % пациентов с катарактой отсутствуют гериатрические синдромы [23]. В некоторых публикациях показано, что уровень депрессии и тревоги у пациентов 66–85 лет с катарактой снижается после стандартной фактоэмульсификации катаракты, а средняя разница между дооперационной и послеоперационной величиной баллов шкалы Mini-Mental-State-Examination (MMSE) достигает $0,28 \pm 0,88$ [24]. В то же время, ряд исследователей демонстрировали отсутствие гериатрических синдромов в случае наличия

катаракты [25]. Это подтверждает отсутствие единства результатов в том числе между нашим исследованием и перечисленными выше.

Некоторые исследования указывают, что сниженная острота зрения не является специфичным показателем снижения функциональности у пожилых [26]. Например, ранее показано, что для теста баланса большую роль играет цветочувствительность, а не острота зрения [27]. В этом исследовании продемонстрировано, что возрастная макулярная дегенерация наносит больший урон функциональности пациента, чем глаукома и катаракта. Данная тема требует дополнительного изучения и может быть более подробно раскрыта в будущих научных трудах.

Рандомизированное клиническое исследование возрастных заболеваний глаз (AREDS2) показало, что поздняя ВМД, двусторонняя операция по удалению катаракты и острота зрения < 20/40 были связаны с более низкими шансами на дожитие. Катаракта ассоциировалась с синдромом падений, снижением скорости ходьбы и использованием вспомогательных средств для передвижения [28]. У 1136 пожилых лиц с катарактой в проекте The Amirkola Health and Aging Project (AHANP) вероятность развития когнитивных нарушений была выше (ОШ = 1,66), в то время как ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация (ВМД), повышенное внутриглазное давление и подозрения на глаукому не были достоверно связаны с когнитивными нарушениями (ОШ: 1,32, 1,62, 1,42, 1,36 соответственно). Кроме того, катаракта была достоверно связана с когнитивной дисфункцией (ОШ = 1,50), но не с грубыми нарушениями когнитивных функций (ОШ 1,18) [29]. В нашем исследовании мы не градируем когнитивные нарушения по степени тяжести, для нас было важно установить сам факт наличия взаимосвязи между гериатрическими синдромами и наличием офтальмологических заболеваний. Однако эти данные интересны с точки зрения возможностей адаптации организма к снижению функциональности сенсорных органов, и возможным ответом на это снижение может явиться как раз когнитивное снижение. Полученные результаты согласуются с работами, подтверждающими, что ухудшение зрения при старении может являться потенциально модифицируемым фактором риска снижения когнитивных функций. Медицинские работники должны поощрять использование пациентами методов оценки и коррекции патологий зрения с дополнительной целью защиты когнитивных функций [30].

Исследователи сходятся во мнении, что все пациенты с наличием офтальмологического диагноза и/или сниженной остротой зрения должны наблюдаться мультидисциплинарной бригадой врачей и иметь возможность реабилитации. Усилия реабилитационной бригады в этом случае могут быть направлены на сохранение функциональности, коррекцию остроты зрения, обучение в случае потери зрения или цветочувствительности [31]. Самыми важными в сохранении активности пациента с офтальмологическими проблемами признаны

способность к передвижению, возможность найти опору, достаточная острота зрения для чтения и вождения. Это может быть реализовано через серию мероприятий, направленных на обучение пациента своему состоянию и адаптацию его к окружающей среде.

Для своевременной коррекции сопутствующих состояний в офтальмологические кабинеты может быть внедрён гериатрический подход, который будет включать в себя оценку потери функциональности или выявление наиболее характерного гериатрического синдрома вследствие патологии органа зрения простыми скрининговыми методами врачом-офтальмологом. Например, для этих целей подойдет двухвопросный опросник для оценки функциональности у пожилых людей [5]. Это позволит в дальнейшем направить пожилого пациента к врачу-гериатру для своевременного обследования и коррекции гериатрических синдромов.

Преимуществами данного исследования можно назвать репрезентативную выборку, которая состояла преимущественно из людей, приближающихся или достигших старческого возраста – возраста манифестации гериатрических синдромов, что позволяет экстраполировать полученные результаты. Недостатками исследования можно назвать отсутствие описания заболеваний с учётом стадийности глаукомы, катаракты, вторичной ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации и видов нарушений рефракции. К недостаткам исследования относится и то, что мы оценивали офтальмологические заболевания и наличие гериатрических синдромов в ходе анализа медицинских карт, информация в которых может быть недостаточно полной, что может привести к информационным ошибкам и мисклассификации. Несмотря на это, мы смогли описать гериатрический статус пациентов с патологиями органа зрения, и на основании этого можно предложить мероприятия по совершенствованию оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

Глаукома, катаракта, вторичные ретинопатии и нарушения рефракции — часто встречающиеся офтальмологические заболевания среди лиц пожилого и старческого возраста, которые могут быть связаны с развитием некоторых гериатрических синдромов. Нами установлено, что глаукома значимо ассоциирована со сниженной скоростью ходьбы, баланса и мальнутрицией, катаракта – со сниженной скоростью ходьбы. Вторичные ретинопатии связаны с более частым снижением скорости ходьбы, развитием синдрома мальнутриции. Нарушение рефракции связано со снижением скорости ходьбы, с увеличением риска падений по результатам теста «Встань и иди», депрессией и нарушением когнитивных функций. Результаты данного исследования могут быть использованы для составления плана индивидуальных реабилитационных мероприятий пациентов гериатрического профиля с сопутствующей офтальмопатологией.

Финансирование

Исследование не имело дополнительной финансовой поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность

Мы благодарим Слюсар Надежду Михайловну, ведущую региональным гериатрическим центром, за помощь в сборе материала для исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба статистики [Federal State Statistic Service. (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/> [date of access: March 23, 2025].
2. Национальный проект «Продолжительная и активная жизнь». [The national project “New Health Saving Technologies”. (In Russ.)]. URL: <http://government.ru/rugovclassifier/917/about/> [date of access: March 23, 2025].
3. Всемирная организация здравоохранения. Всемирный доклад ВОЗ о потере зрения. 2020 [WHO launches first World report on vision; 2020. (In Russ.)]. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/08-10-2019-who-launches-first-world-report-on-vision> [date of access: March 23, 2025].
4. Нероева В.В. Доклад «Снизить бремя инвалидности. Выступление на XV Российском общенациональном офтальмологическом форуме». *Российская офтальмология онлайн № 49*. 2023. [Neroev VV. To reduce disability level. The report on XV Russian national ophthalmic conference. *The Russian ophthalmology online. № 49*. 2023. (In Russ.)]. URL: <https://eyepress.ru/article/snizit-bremya-invalidnosti-vystuplenie-na-xv-rossiyskom-obshchenatsional-nom-oft> [date of access: March 23, 2025].
5. Клинические рекомендации «Старческая астензия», 2024. [Clinical guidelines of Russian Federation – Senile asthenia, 2021. (In Russ.)].
6. Ярошевич Е.А., Чернов А. В., Аксенов В.В. Зрительный дефицит и гериатрический статус пациентов сельских районов с различной офтальмопатологией. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022; 4. [Yaroshevich EA, Chernov AV, Aksenov VV. Visual deficit and geriatric status of rural patients with various ophthalmic pathologies. *Research Results in Biomedicine*. 2022; 8(4): 524-533. (In Russ.)] doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-10
7. Мовсисян А.Б., Куроедов А.В. Диагностика глаукомы на современном этапе. РМЖ. *Клиническая офтальмология*. 2023; 23(1): 47-53. [Movsisyan AB, Kuroyedov AV. Making a diagnosis of glaucoma at the present time. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2023; 23(1): 47—53. (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-47-53
8. Нероева В.В. Доклад Конференция «Офтальмогеронтология: инновационные решения проблем», секция «Возрастная патология хрусталика». [Neroev VV. Report. Conference «Ophthalmogerontology: innovative decisions of solving problems», symposium «The Agile pathology of the lens». (In Russ.)]. URL: <https://medvestnik.ru/content/medarticles/Specialisty-ustanovili-katarakta-yavlyayetsya-estestvennym-involucionnym-processom.html> [date of access: March 23, 2025].
9. Мунц И.В., Диреев А.О., Гусаревич О.Г., Щербаква Л.В., Маздорова Е.В., Малютина С.К. Распространенность офтальмологических заболеваний в популяционной выборке старше 50 лет. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136(3): 106-115. [Munz IV, Direev AO, Gusarevitch OG, Scherbakova LV, Mazdorova EV, Malyutina SK. Prevalence of ophthalmic diseases in the population older than 50 years. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020; 136(3): 106–115. (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2020136031106
10. Ивахненко О.И., Нероев В.В., Зайцева О.В. Возрастная макулярная дегенерация и диабетическое поражение глаз. Социально-экономические аспекты заболеваемости. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137(1): 123-129. [Ivakhnenko OI, Neroev VV, Zaytseva OV. Age-related macular degeneration and diabetic eye lesion. Socio-economic aspects. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2021; 137(1): 123-129. (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2021137011123
11. Митькин Н.А., Драчев С.Н., Кригер Е.А., Постоев В.А., Гржибовский А.М. Расчёт объёма выборки при планировании поперечных исследований. *Экология человека*. 2023; 30(7): 509-522. [Mitkin NA, Drachev SN, Krieger EA, Postoev VA, Grjibovski AM. Sample size calculation for cross-sectional studies. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. (In Russ.)]. 2023; 30(7): 509–522. doi: 10.17816/humeco569406
12. Коняев Д.А., Попова Е.В., Титов АА, Агарков Н.М., Яблоков М.М., Аксёнов В.В. Распространённость заболеваний глаза у пожилых – глобальная проблема современности. *Здравоохранение РФ*. 2021; 65(1): 62-68. [Konyaev DA, Popova EB, Titov AA, Agarkov NM, Yablokov MM, Aksenov VV. The prevalence of eye diseases in the elderly population is a global problem of modernity. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2021; 65(1): 62-68. (In Russ.)]. doi: 10.47470/0044-197X-2021-65-1-62-68 14
13. Бикбов М.М., Арслангареева И.И., Зайнуллин Р.М., Гильманшин Т.Р., Мавлиева В.Ф. Точка зрения. Восток – Запад. 2023; (1): 15-19. [Bikbov MM, Arslangareeva II, Zainullin RM, Gilmanshin TR, Mavlieva VF. Risk factors and prevalence of age-related macular degeneration according to the Russian population study in a comparative aspect with world research. *Point of view. East – West*. 2023; 1: 15–19. (In Russ.)]. doi: 10.25276/2410-1257-2023-1-15-19
14. Зеленцов Р.Н., Попов В.В., Новикова И.А., Трофимова А.А. Особенности патологии органа зрения у лиц пожилого и старческого возраста в Архангельской области. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15(2): 18-23. [Zelentsov RN, Popov VV, Novikova IA, Trofimova AA. Distinctive features of eye pathology in elderly and senile people in Arkhangelsk region. *Russian*

Ophthalmological Journal. 2022; 15(2): 18-23. (In Russ.)). doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-2-18-23

15. Гурко Т.С., Лев И.В. Специфические гериатрические синдромы для пациентов с глаукомой и диабетической ретинопатией. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2024; (4): 122-132. [Gurko TS, Lev IV. Specific geriatric syndromes for patients with glaucoma and diabetic retinopathy. *Scientific journal "Current problems of health care and medical statistics"*. 2024; (4):122-132. (In Russ.)].

16. Hohberger B, Prüss H, Mardin C, Lämmer R, Müller J, Wallukat G. Glaucoma and Alzheimer: Neurodegenerative disorders show an adrenergic dysbalance. *PLoS One*. 2022; 17(10): e0272811. [Hohberger B, Prüss H, Mardin C, Lämmer R, Müller J, Wallukat G. Glaucoma and Alzheimer: Neurodegenerative disorders show an adrenergic dysbalance. *PLoS One*. 2022; 17(10): e0272811. (In Russ.)]. doi: 10.1371/journal.pone.0272811

17. Jian YuE, Mihailovic A, Garzon C, Schrack JA, Li T, West SK, et al. Association between visual field damage and gait dysfunction in patients with glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2021; 139(10): 1053-1060. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.2617

18. Lee MJ, Wang J, Friedman DS, Boland MV, De Moraes CG, Ramulu PY. Greater physical activity is associated with slower visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology*. 2019; 126(7): 958-964. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.012

19. Burton MJ, Dean WH, Buchan J. Simulation-based surgical education for glaucoma versus conventional training alone: the GLAucoma Simulated Surgery (GLASS) trial. A multicentre, multicountry, randomised controlled, investigator-masked educational intervention efficacy trial in Kenya, South Africa, Tanzania, Uganda and Zimbabwe. *Br J Ophthalmol*. 2021; 1: 318049. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318049

20. Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Литвина Ю.С., Меркушева Л.И., Лузина А.В., Карпенков Д.С., и др. Падения и другие гериатрические синдромы у пожилых людей с коморбидной патологией. *Клиническая геронтология*. 2020; (1-2): 9-14. [Sharashkina NV, Runikhina NK, Litvina YS, Merkusheva L, Luzina AV, Karpenkov DS. Falls and geriatric syndromes in older adults with comorbidity. *Clin Gerontol*. 2020; 26(1-2): 9-14. (In Russ.)]. doi: 10.26347/1607-2499202001-02009-014

21. Taburee W, Sirilak S, Khotcharrat R, Anekpanyakul P, Dilokthornsakul P, Lukkahatai N, et al. Health-Related Problems and drivers of health-related quality of life among community-dwelling older adults. *J Prim Care Community Health*. 2020; 11: 2150132720913724. doi: 10.1177/2150132720913724

22. Османов Р.Э., Аксёнов В.В. Распространённость клинических гериатрических синдромов среди пациентов с катарактой. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023; 9(2): 268-277.

[Osmanov RE, Aksenov VV. Prevalence of clinical geriatric syndromes in cataract patients. *Research Results in Biomedicine*. 2023; 9(2): 268-277. (In Russ.)]. doi: 10.18413/2658-65332023-9-2-0-9

23. Попова Е.В. Гериатрические синдромы у пациентов старческого возраста. *Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики»*. 2021; (1); [Popova EV. Geriatric syndromes in senile patients. *Scientific journal "Current problems of health care and medical statistics"*. 2021; (1). (In Russ.)]. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00019

24. Kheirkhah F, Gholam-Abbas R, Abivardi EM, et al. Improvement in cognitive status and depressive symptoms three months after cataract surgery. *Caspian J Intern Med*. 2018; 9(4): 386-392. doi: 10.22088/cjim.9.4.386

25. Эделева А.Н., Сабгайда Т.П. Скрининг синдрома старческой астении среди пациентов участкового терапевта и пациентов отделений сестринского ухода. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019; 65(5): 2. [Edeleva AN, Sabgayda TP. Screening for senile asthenia syndrome among patients of primary care physicians and patients of nursing care department. *Social aspects of population health [serial online]*. 2019; 65(5): 2. (In Russ.)]. doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-5-2

26. Clarke EL, Evans JR, Smeeth L. Community screening for visual impairment in older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; 2(2): CD001054. doi: 10.1002/14651858.CD001054

27. Thompson AC, Johnson E, Miller ME, Williamson JD, Newman AB, Cummings S, et al. The relationship between visual function and physical performance in the Study of Muscle, Mobility and Aging (SOMMA). *PLoS One*. 2023; 18(9): e0292079. doi: 10.1371/journal.pone.0292079

28. Brundle C, Waterman HA, Ballinger C, Ollevent N, Skelton DA, Stanford P, et al. The causes of falls: views of older people with visual impairment. *Health Expect*. 2015; 18(6): 2021-31. doi: 10.1111/hex.12355

29. Ghanbarnia MJ, Hosseini SR, Ghasemi M, et al. Association of age-related eye diseases with cognitive frailty in older adults: a population-based study. *Aging Clin Exp Res*. 2023; 35: 1731-1740. doi: 10.1007/s40520-023-02458-z

30. Runk A, Jia Y, Liu A, Chang CH, Ganguli M, Snitz BE. Associations between Visual Acuity and Cognitive Decline in Older Adulthood: A 9-Year Longitudinal Study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2023; 29(1): 1-11. doi: 10.1017/S1355617721001363

31. Shakarchi AF, Mihailovic A, West SK, Friedman DS, Ramulu PY. Vision Parameters Most Important to Functionality in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60(14): 4556-4563. doi: 10.1167/iovs.19-28023

Сведения об авторах

Трофимова Анастасия Александровна – ассистент кафедры семейной медицины и внутренних болезней, врач-гериатр, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: aa.trofimova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2248-6991>

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицинских наук, советник ректора университета «РЕАВИЗ», профессор кафедры организации здравоохранения и профилактической медицины Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова, профессор кафедры политики и управления здравоохранением Казахского национального университета им. Аль-Фараби; e-mail: andrej.grjibovski@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Постоев Виталий Александрович – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой методологии научных исследований ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»; e-mail: vipostoev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4982-4169>

Синайская Мария Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины и внутренних болезней ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0009-6587-7149>

Information about the authors

Anastasia A. Trofimova – Assistant Professor at the Department of Family Medicine and Internal Diseases, geriatrician, Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: aa.trofimova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2248-6991>

Andrey M. Grzybovsky – Dr. Sc. (Med.), Advisor to the Rector, Russia; Professor of the Department of Healthcare Organization and Preventive Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Professor of the Department of Health Policy and Management, Kazakh National University; e-mail: andrej.grjibovski@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Vitaly A. Postoev – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Methodology of Scientific Research at the Northern State Medical University; e-mail: vipostoev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4982-4169>

Mariya A. Sinayskaya – Cand. Sc. (Med), Associate Professor of the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; email: msinayskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0009-6587-7149>

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЭКРАННОГО ВРЕМЕНИ И ФАКТОРЫ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПОДРОСТКОВ

**Анисимова А.О.,
Погодина А.В.,
Рычкова Л.В.,
Аталян А.В.,
Астахова Т.А.,
Лебедева Л.Н.**

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

Автор, ответственный за переписку:
Анисимова Анастасия Олеговна,
e-mail: mozolewaa@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. Факторы риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний (НИЗ) требуют большого внимания для снижения смертности от НИЗ населения по всему миру. Выраженность чрезмерного экранного времени (ЭВ) и ассоциация с поведенческими ФР НИЗ у подростков изучены недостаточно.

Цели исследования. Оценить продолжительность ЭВ у подростков, установить ФР НИЗ, ассоциированные с длительностью ЭВ.

Материалы и методы. Проведено сплошное одномоментное исследование 1125 подростков 11, 13 и 15 лет из 5 школ г. Иркутска в 2023 году. Участники разделены на группы в зависимости от длительности ЭВ. Социально-демографические и поведенческие факторы (показатели физической активности, питания), некоторые аспекты психического благополучия (удовлетворенность телом, внешностью, тревожность и удовлетворенность жизнью) оценивали с использованием структурированного валидированного опросника «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (Health Behaviour in school-aged children (HBSC)). Рассчитывали индекс массы тела с использованием калькулятора AnthroPlus. Материальный достаток рассчитывался с помощью Шкалы семейного достатка, которая используется в исследованиях HBSC для подсчета.

Результаты. Рекомендованной длительности экранного времени придерживались 9,1 % подростков. Подростки с ЭВ более 5 часов чаще растут в неполных семьях ($p = 0,004$), реже завтракают, чаще употребляют газированные и энергетические напитки ($p = 0,003$ и $p < 0,001$), по сравнению с теми, кто норму ЭВ не превышает. Подростки с ЭВ менее 2 часов считают себя менее приверженными сидячему образу жизни и лучше физически подготовленными ($p < 0,001$), чаще отказываются от снеков, сладостей и фастфуда ($p < 0,001$), довольны внешним видом ($p < 0,001$) и считают интересной повседневную жизнь ($p = 0,007$), по сравнению с подростками, ЭВ которых более 2 часов в сутки.

Заключение. Чрезмерное ЭВ ассоциировано с таким поведением, как употребление высококалорийных продуктов, отсутствие завтрака, приверженность сидячему образу жизни, снижение интереса к повседневной жизни и недовольство собственным телом.

Ключевые слова: экранное время, подростки, хронические неинфекционные заболевания, факторы риска

Статья поступила: 18.06.2025
Статья принята: 18.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Анисимова А.О., Погодина А.В., Рычкова Л.В., Аталян А.В., Астахова Т.А., Лебедева Л.Н. Длительность экранного времени и факторы риска хронических неинфекционных заболеваний у подростков. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 162-170. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.16

SCREEN TIME DURATION AND RISK FACTORS FOR NON-COMMUNICABLE DISEASES IN ADOLESCENTS

**Anisimova A.O.,
Pogodina A.V.,
Rychkova L.V.,
Atalyan A.V.,
Astakhova T.A.,
Lebedeva L.N.**

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

Corresponding author:
Anastasia O. Anisimova,
e-mail: mozolewaa@gmail.com

RESUME

Introduction. Risk factors (RF) for chronic non-communicable diseases (NCDs) require great attention to reduce mortality from NCDs in the population worldwide. The severity of excessive screen time (ST) and its association with behavioral RFs of NCDs in adolescents haven't been sufficiently studied.

The aims. To assess the duration of ST in adolescents, to establish RFs of NCDs associated with the duration of ST.

Materials and methods. A cross-sectional study of 1125 adolescents aged 11, 13, and 15 years from 5 schools was conducted in Irkutsk in 2023. Participants were divided into groups depending on the duration of ST. Socio-demographic and behavioral factors (physical activity, nutrition), some aspects of mental well-being (satisfaction with body, appearance, anxiety and life satisfaction) were assessed using a structured validated questionnaire "Health Behavior in School-aged Children" (HBSC). Body mass index was calculated using the AnthroPlus calculator. Material wealth was calculated using the Family Wealth Scale, which is used in HBSC studies.

Results. The recommended duration of screen time comply 9.1 % of adolescents. Adolescents with ST more than 5 hours are more often brought up in single-parent families ($p = 0.004$), rare eat breakfast, often consume carbonated and energy drinks ($p = 0.003$ and $p < 0.001$), compared to those who don't exceed the ST norm. Adolescents with ST less than 2 hours consider themselves less committed to a sedentary lifestyle and better physically prepared ($p < 0.001$), refuse snacks, sweets and fast food ($p < 0.001$), are satisfied with their appearance ($p < 0.001$) and find everyday life interesting ($p = 0.007$), compared to adolescents whose ST is more than 2 hours per day.

Conclusion. Excessive ST is associated with such behavior as consumption of high-calorie foods, skipping breakfast, commitment to a sedentary lifestyle, decreased interest in everyday life and dissatisfaction with own body.

Key words: screen time, adolescents, noncommunicable diseases, risk factors

Received: 18.06.2025
Accepted: 18.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Anisimova A.O., Pogodina A.V., Rychkova L.V., Atalyan A.V., Astakhova T.A., Lebedeva L.N. Screen time duration and risk factors for non-communicable diseases in adolescents. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 162-170. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.16

ВВЕДЕНИЕ

Ежедневно человеческий организм подвергается множеству воздействий со стороны окружающей среды. Некоторые из них неблагоприятно влияют на здоровье человека и становятся факторами риска (ФР) различных заболеваний. ФР хронических неинфекционных заболеваний (НИЗ) заслуживают пристального внимания, так как увеличивают риск возникновения таких состояний как: сосудистая патология (инфаркты и инсульты), онкологические заболевания, хронические респираторные нозологии (хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма) и сахарный диабет (СД) [1]. НИЗ занимают большую часть в структуре смертности во всем мире и более половины случаев НИЗ можно избежать с помощью профилактических мер.

Интерес к исследованию ФР НИЗ обусловлен их высокой распространенностью в популяции. Изучая ФР, мы можем определить факторы защиты для неинфекционных заболеваний. Правильное питание имеет протективное действие в профилактике инсультов, инфарктов, ожирения и различных онкологических заболеваний [2, 3], а соблюдение норм физической активности – профилактика СД, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ожирения [4].

Детский и подростковый возраст – время становления паттернов поведения на всю жизнь. Подростковый возраст в данном случае является оптимальным моментом для влияния с целью профилактики НИЗ и установления моделей здорового образа жизни во взрослом возрасте [5, 6].

Экранное время – длительность использования любого устройства с экраном: как активное (игра в видеоигры, общение в социальных сетях), так и пассивное (просмотр ТВ, видео, интернет серфинг). Рекомендуемым лимитом на данный момент является не более 2 часов в сутки для детей и подростков [6]. Растет количество исследований о воздействии экранного времени на здоровье детей и взрослых. Длительность физической неактивности в течение дня у подростков измеряется длительностью ЭВ, поэтому проблема чрезмерного ЭВ – использование экранных устройств более 5 часов в сутки, заслуживает пристального внимания и изучения. ЭВ рассматривается наравне с такими ФР, как несбалансированное питание, курение [1, 5].

Существуют доказательства связи чрезмерного ЭВ и возникновения проблем психологического характера в подростковом возрасте [7, 8]. У подростков с превышением норм ЭВ отмечаются интернальные (депрессия, тревога, социальная изоляция) и экстернальные психологические проблемы (импульсивность, проблемы в коммуникации) [9, 10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить продолжительность времени, проводимого у экранов, подростками города Иркутска,

установить факторы риска НИЗ, ассоциированные с длительностью ЭВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сплошное одномоментное исследование, которое включало 1125 детей в возрасте 11, 13 и 15 лет из 5 общеобразовательных школ г. Иркутска в 2023 году.

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 6 от 20.09.2023 г). Проведено в соответствии с действующей версией Хельсинской декларации, положениями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 о Надлежащей клинической практике от 01 апреля 2006, Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и положениями Качественной Клинической Практики (GCP).

После одобрения локальным этическим комитетом, было получено разрешение на проведение исследования в Департаменте образования комитета по социальной политике и культуре администрации г. Иркутска. Все подростки и их законные представители получили исчерпывающую устную и письменную информацию о предполагаемом исследовании.

Критерии включения:

- наличие информированного согласия подростка, которому исполнилось 15 лет или родителей/законных представителей детей младше 15 лет на участие в исследовании;
- возраст 11, 13, 15 лет;
- заполненная информация о времени, проведенном перед экранными устройствами.

Подростки не включались в исследование при:

- отсутствии информированного согласия подростка, которому исполнилось 15 лет или родителей/законных представителей детей младше 15 лет на участие в исследовании;
- отказе от участия в исследовании;
- любом возрасте, кроме 11, 13 или 15 лет;
- отсутствии информации о времени, проведенном перед экранными устройствами.

Анкетирование проводилось с помощью стандартного анонимного опросника, разработанного в рамках международного исследования под эгидой Всемирной Организации Здравоохранения «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» / Health Behaviour in school-aged children (HBSC), версии 2022 года. Документ адаптирован для подростков Российской Федерации при участии ФГУ Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физической культуры. Представляет собой структурированную анкету, включает вопросы с несколькими вариантами

ответов, открытые вопросы – обозначение роста в сантиметрах и веса в килограммах¹.

Группы для сравнительного анализа формировались в зависимости от длительности экранного времени и в соответствии с рекомендованными нормами [7]: группа 1 ($n = 112$) – соблюдение норм (ЭВ от 0 до 2 часов включительно); группа 2 ($n = 259$) – умеренное превышение норм времени, проведенного перед экранами (ЭВ от 2 (не включая) до 5 часов включительно); группа 3 ($n = 854$) – чрезмерное использование экранов (ЭВ более 5 часов).

Антропометрические данные (рост и массу тела) участники вносили самостоятельно. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), значения которого оценивали с использованием калькулятора AnthroPlus [11]. Массу тела считали нормальной при значениях ИМТ в диапазоне от -1 до 1 стандартных отклонений (SDS, standard deviation score) от медианных значений для референсной популяции подростков соответствующего возраста и пола. Дефицит массы тела определяли при SDS ИМТ < 1,0; избыточную массу тела – при SDS ИМТ > 1,0, но < 2,0; ожирение было диагностировано при SDS ИМТ $\geq 2,0$ [12].

Социально-демографические и поведенческие факторы оценивали с использованием структурированной анкеты HBSC, содержащих информацию о возрасте, поле, составе и материальном достатке семьи¹. Материальное благосостояние семьи подростка определялось с помощью Шкалы семейного достатка III (FAS III) исследования HBSC [13]. Шкала является социально-экономическим косвенным показателем материального достатка в исследованиях, где невозможно получить надежную объективную информацию. Вопросы содержат информацию о владении семьей автомобилем, компьютерами, посудомоечной машиной, о количестве ванных комнат, частоте отдыха за границей и наличии у подростка собственной спальни. Каждому варианту ответа присваивается оценка от 0 до 3. Общие баллы рассчитываются путем суммирования ответов. Низкий уровень материального достатка – значения в диапазоне 0–7 баллов, средний – 8–11 баллов и высокий – 12–13 баллов.

Также анкета HBSC включала вопросы о длительности физических нагрузок и физической активности, частоте завтраков в школьные и выходные дни, употреблении в пищу сладкого, чипсов, картофеля фри, газированных и энергетических напитков. Оценивались некоторые аспекты психического благополучия: удовлетворенность собственным телом, внешностью, тревожность и удовлетворенность жизнью.

Размер выборки для проведения исследования рассчитывали при помощи онлайн-калькулятора RaoSoft (Raosoft Inc., США) для уровня точности оценки 5 % значение доверительного интервала (ДИ) составило 95%. Рассчитанный необходимый минимальный объем выборки в 2022 года составил 1095 человек (исходя из численности подростков обоего пола в возрасте 11, 13, 15 лет, проживающих в г. Иркутск по данным официальной

статистики на 01.01.2023 года, составляющей 21482 человека). Окончательно сформированная выборка в 1125 человек была расценена как репрезентативная.

Анализ данных проводился с использованием системы статистического анализа и визуализации данных R 3.6.0 и интегрированной среды разработки RStudio. Подсчёт 95% ДИ для частот и долей производился онлайн-калькулятором на ресурсе Vassar Stats: Web Site for Statistical Computation. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин (P). При анализе качественных признаков проводилась оценка относительной частоты признака (распространённость) P и доверительного интервала с уровнем значимости 95 % (95% ДИ). Статистическая значимость двух несвязанных групп оценивалась по t -критерию Стьюдента для параметрических показателей и критерию Манна – Уитни (U -test) для непараметрических данных. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами p принят меньше 0,05. Значения p при необходимости были скорректированы на множественность сравнений и при попарных сравнениях трех групп $p < 0,017$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 1125 подростков (621 (50,7 %) мальчик, 504 (49,3 %) девочки) 11, 13 и 15 лет, заполнивших анкету, без значимых различий по полу в возрастных группах.

Рекомендованной длительности экранного времени (не более 2 часов) [6] придерживались 9,1 % ($n = 112$) подростков. Умеренно превышали норму ЭВ (2–5 часов в день) – 21,1 % ($n = 259$), и чрезмерно использовали экраны (более 5 часов в день) – 69,7 % ($n = 854$) подростков. Подростки 11 лет значимо чаще, чем 13-ти и 15-ти лет, проводили у экранов не более 2 часов (12,6 % подростков) и 2-5 часов (24,1 % подростков) в день ($p < 0,001$). С другой стороны, 15-летним подросткам значительно чаще, чем подросткам других возрастных групп была свойственна чрезмерная длительность ЭВ (> 5 часов в день) (77,9 %) ($p < 0,001$) (рис. 1).

При сравнении групп подростков с разной длительностью ЭВ не было обнаружено статистически значимых различий, касающихся социально-демографических переменных, за исключением того, что подростки, проводящие у экранов более 5 часов в день, чаще воспитывались в неполных семьях чем те, кто не превышал рекомендуемую норму ЭВ (15,7 % против 29,5 %, $p = 0,014$).

При сравнении групп с разной длительностью экранного времени было выявлено, что в группах с ЭВ менее 2 часов и 2-5 часов преобладали подростки 11 лет, когда как в группе с ЭВ более 5 часов преобладали подростки 15 лет ($\chi^2 = 19,4$, $p < 0,001$ для ЭВ более 5 часов) (табл. 1).

¹ Survey protocols, Health Behaviour in school-aged children, 2022. URL: <https://hbsc.org/publications/survey-protocols> (date of access: 20.09.2023).

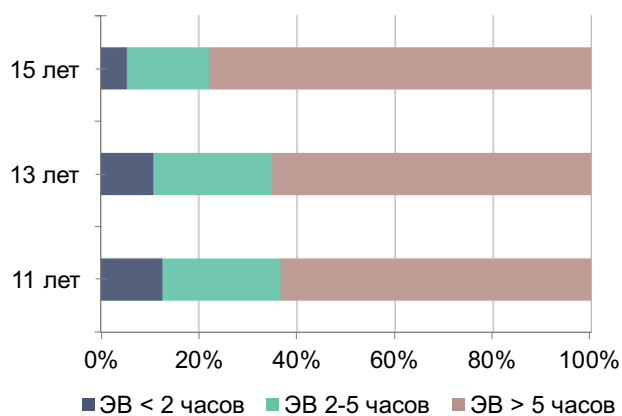


РИС. 1.
Структура длительности экранного времени (ЭВ) в зависимости от возраста у подростков

FIG. 1.
Structure of screen time (ST) duration depending on age in adolescents

Рекомендованный уровень физической активности (ФА) – не менее 60 минут в день [4] – имели только 10,2 % подростков. С другой стороны, 14,2 % подростков вообще не имели за последнюю неделю дней,

в которые они занимались ФА в течение 60 и более минут. При сравнении показателей физической активности у подростков с разной длительностью ЭВ было отмечено, что подростки с продолжительностью использования экранных устройств более 5 часов, равно как и подростки, не превышающие норму экранного времени, занимались физически активной деятельностью меньшее количество дней в неделю ($p = 0,002$) и меньше времени уделяли интенсивной физической нагрузке ($p = 0,006$), по сравнению с теми, кто умеренно превышал нормы ЭВ (2–5 часов). Однако подростки, не превышавшие нормы ЭВ в день, считали себя менее приверженными сидячему образу жизни и лучше физически подготовленными ($p < 0,001$), по сравнению с подростками, не соблюдавшими рекомендации по длительности ЭВ (табл. 2).

При сравнительном анализе привычек питания было отмечено, что только 38,5 % подростков завтракали каждый школьный день, а 21,7 % подростков никогда не завтракали по будням. Подростки с продолжительностью ЭВ более 5 часов реже завтракали по будням, чаще имели привычку не завтракать вовсе как по будням ($p = 0,003$ и $p = 0,013$ для ЭВ меньше 2 часов и 2–5 часов соответственно), так и по выходным ($p = 0,003$ для ЭВ 2–5 часов).

ТАБЛИЦА 1
СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОДРОСТКОВ С РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ЭКРАННОГО ВРЕМЕНИ (n (%))

TABLE 1
SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF ADOLESCENTS WITH DIFFERENT DURATION OF SCREEN TIME (n (%))

Показатель	n	ЭВ < 2 часов (1)	n	ЭВ 2–5 часов (2)	n	ЭВ > 5 часов (3)	p (χ^2)
Мальчики	112	59 (52,7)	259	132 (51)	854	430 (50,3)	0,894
Девочки		53 (47,3)		127 (49)		424 (49,7)	
<i>Возраст, лет</i>							
11	112	48 (42,9)	259	92 (35,5)	854	242 (28,3)	общ<0,001 $p_{1-2}=0,217$ $p_{2-3}=0,002$ $p_{1-3}<0,001$
13		38 (33,9)		85 (32,8)		231 (27,1)	
15		26 (23,2)		82 (31,7)		381 (44,6)	
<i>Состав семьи</i>							
Неполная семья	102	16 (15,7)	253	61 (24,1)	836	247 (29,5)	0,004
<i>Статус массы тела</i>							
SDS ИМТ < -1	102	25 (24,5)	252	45 (17,9)	829	138 (16,7)	общ> 0,05 $p_{1-2}=0,031$ $p_{2-3}=0,803$ $p_{1-3}=0,024$
SDS ИМТ [-1;1]		56 (54,9)		151 (59,9)		486 (58,6)	
SDS ИМТ (1;2]		17 (16,7)		44 (17,5)		154 (18,6)	
SDS ИМТ >2		4 (3,9)		12 (4,8)		51 (6,1)	
<i>Материальный достаток</i>							
Низкий	112	90 (80,4)	259	212 (81,8)	854	714 (83,6)	общ=0,459 $p_{1-2}=0,804$ $p_{2-3}=0,257$ $p_{1-3}=0,834$
Средний		21 (18,7)		46 (17,8)		128 (15)	
Высокий		1 (0,9)		1 (0,4)		12 (1,4)	

ТАБЛИЦА 2

ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ (ФА) ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ЭКРАННОГО ВРЕМЕНИ (*n* (%))

TABLE 2

PHYSICAL ACTIVITY (PA) INDICATORS OF ADOLESCENTS WITH DIFFERENT DURATION OF SCREEN TIME (*n* (%))

Показатель	<i>n</i>	ЭВ < 2 часов (1)	<i>n</i>	ЭВ 2-5 часов (2)	<i>n</i>	ЭВ > 5 часов (3)	<i>p</i> (χ^2)
<i>ФА не менее 60 мин в день</i>							
До 2 раз в неделю		58 (52,3)		80 (31,1)		350 (41,2)	общ=0,002 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,028$ $p_{2-3}=0,012$
3-4 раза в неделю	111	27 (24,3)	257	105 (40,9)	850	312 (36,7)	
5-7 раз в неделю		26 (23,4)		72 (28)		188 (22,1)	
<i>Интенсивная ФА</i>							
Нисколько		18 (16,1)		38 (14,7)		166 (19,5)	общ=0,006 $p_{1-2}=0,012$ $p_{1-3}=0,204$ $p_{2-3}=0,006$
Менее 2 часов в неделю	112	64 (57,1)	259	110 (42,5)	851	410 (48,2)	
2 часа в неделю и более		30 (26,8)		111 (42,8)		275 (32,3)	
<i>Самооценка физической подготовленности</i>							
Хорошая		84 (76,4)		181 (72,1)		518 (61,1)	общ< 0,001 $p_{1-2}=0,261$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,002$
Удовлетворительная	110	21 (19,1)	251	64 (25,5)	848	274 (32,3)	
Плохая		5 (4,5)		6 (2,4)		56 (6,6)	
<i>Самооценка сидячего образа жизни</i>							
Мало времени сидя		61 (57)		91 (36,3)		252 (29,7)	общ< 0,001 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Умеренно	107	24 (22,4)	251	121 (48,2)	848	338 (39,9)	
Много времени сидя		22 (20,6)		39 (15,5)		258 (30,4)	

Подростки без превышения норм ЭВ употребляли меньше сладкого ($p < 0,001$ для ЭВ 2–5 часов и более 5 часов), они чаще отказывались от употребления чипсов, картофеля фри ($p=0,002$ и $p<0,001$) и походов в рестораны быстрого питания ($p < 0,001$), по сравнению с теми, кто превышал нормы ЭВ. Интересно, что у подростков с чрезмерным ЭВ чаще в рационе присутствовали диетические газированные напитки ($p = 0,003$ и $p = 0,002$ для ЭВ менее 2 часов и 2–5 часов соответственно), а также энергетические напитки ($p < 0,001$ для ЭВ 2–5 часов) (рис. 2).

При сравнении факторов психологического благополучия показано, что подростки, не превышавшие норму ЭВ, чаще довольны своей внешностью ($\chi^2 = 4,5$ $p = 0,035$ и $\chi^2 = 14,3$ $p < 0,001$ для сравнения с группами подростков с длительностью ЭВ 2–5 и > 5 часов соответственно) и чаще считали интересной свою повседневную жизнь, чем подростки с чрезмерной длительностью ЭВ ($\chi^2 = 7,4$ $p = 0,007$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что рекомендованной длительности экранного времени

придерживаются менее десятой части подростков, остальные используют экранные устройства избыточно. Международное исследование 11 434 детей и подростков в период с 1997 по 2009 год показало, что не менее двух третей участников проводили за экраном более 2 часов в день [14], а результаты более позднего исследования 921 бразильского подростка в 2017 году показывают, что более 80 % подростков использовали экранные устройства избыточно [15]. В рамках данной работы не представляется возможным сделать выводы о причинах стремительного увеличения времени, проводимого за экраном, однако, эту тенденцию можно частично объяснить высокой популярностью смартфонов, компьютеров среди молодёжи и стремительным технологическим прогрессом.

Факторами, показавшими значимую связь с превышением норм длительности ЭВ в нашем исследовании были: более старший возраст подростков, воспитание в неполных семьях, большая приверженность сидячему образу жизни и плохая самооценка уровня физической подготовленности, нездоровые паттерны питания, меньшая удовлетворенность собственной внешностью, меньший интерес к повседневным делам.

По нашим результатам, для 11-летних подростков (Всемирная организация здравоохранения определяет

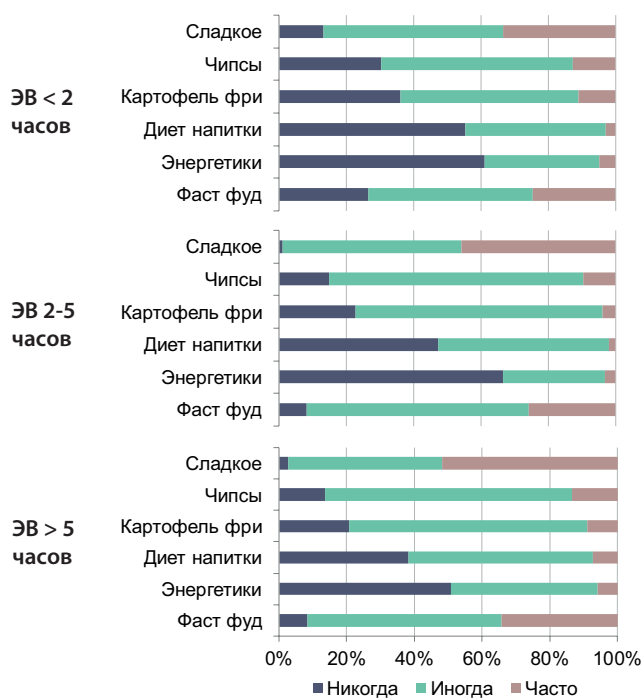


РИС. 2.
Факторы питания подростков с различной длительностью экранного времени (ЭВ)

FIG. 2.
Nutritional factors of adolescents with different duration of screen time (ST)

подростковый возраст от 10 до 19 лет) наименее характерно, а 15-летних наиболее характерно было проводить за экранными устройствами более 5 часов. На данный момент недостаточно исследований, изучающих ЭВ среди подростков разного возраста. Причины этого явления, вероятно, могут быть многогранны, например, развитие когнитивных и социальных навыков у подростков, социальное влияние, большая доступность технологий с возрастом.

Также мы выявили, что подростки, проводящие у экранов более 5 часов в день, чаще воспитывались в неполных семьях, чем те, кто не превышал рекомендуемую норму ЭВ. Эти данные согласуются с работой по проекту HBSC, при участии 4509 норвежских подростков: проживание с одним родителем положительно коррелировало с количеством часов ЭВ в неделю (95% ДИ: 0,08, 0,93) и увеличивало вероятность того, что подросток будет проводить за экраном более 2 часов в день [16]. Такие результаты могут объясняться тем, что в неполных семьях происходят изменения в структуре семьи. Это в свою очередь, может нарушать семейный микроклимат в течение многих лет, вызывая повышенный стресс, препятствующий эффективному родительскому поведению. И может приводить к снижению поддержки подростка родителем, вовлеченности в воспитание детей и меньшему ограничению ЭВ.

По результатам нашего исследования только десятая часть подростков физически активна хотя бы 60

минут в день, а чрезмерное ЭВ ассоциировано с низким уровнем физической подготовленности и сидячим образом жизни. Вероятно, уровень экранного времени и времени, проведенного сидя, могут быть связаны, что также отражено в клиническом исследовании 181 ребенка в Дании. При ограничении развлекательного экранного времени уменьшалось количество времени, проведенного сидя [17]. Это явление может быть связано с более увлекательным экранным контентом, который отвлекает подростков от физических активностей и является предрасполагающим фактором для сидячего образа жизни, и частичным удовлетворением потребности в общении через постоянное онлайн взаимодействие, заменяя общение во время занятий спортом и командных игр.

Другим важным результатом нашего исследования было выявление ассоциаций между чрезмерным ЭВ и увеличением употребления газированных и энергетических напитков, а также между рекомендуемым ЭВ и меньшим потреблением сладкого, соленых снежков и фаст фуда. Похожий результат продемонстрировали исследователи из Ирана на выборке в 14 880 школьников: при длительности ЭВ более 4 часов, в среднем в 1,5 раза возрастало потребление сладкого, соленых закусок, безалкогольных напитков и пакетированного сока [18]. А исследование Tsochantaridou A. и соавт. показало, что подростки, подвергшиеся воздействию рекламы нездоровой пищи и напитков, продемонстрировали высокое желание и намерение потреблять рекламируемые продукты [19]. Подобную связь можно объяснить синергией между ЭВ и пищевым поведением: во-первых, во время потребления экранного контента подростки подвергаются воздействию многочисленных рекламных объявлений (чаще всего рекламы «нездоровой пищи»), которые могут влиять на тип желаемой и потребляемой еды; во-вторых, увлечение экранными устройствами длительное время может вызывать отвлечение и отсутствие осознания фактического потребления пищи, что ведет к избыточному употреблению «нездоровых» продуктов.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что при соблюдении норм пользования экранными устройствами улучшается психическое состояние подростков: они чаще довольны своим внешним видом, считают интересной свою повседневную жизнь. Ассоциация любого экранного времени с недовольством собственным телом уже была показана нами в более раннем исследовании: длительное время у экранов ТВ и в социальных сетях и/или в интернете было в значительной степени связано с неудовлетворенностью собственным телом, даже после учета широкого спектра вмешивающихся факторов [10]. Полученные данные могут быть частично объяснены широкой пропагандой в средствах массовой информации, которые транслируют с экранных устройств нереалистичные и в большинстве случаев недостижимые образы идеального тела и внешнего вида. Частота интернальных психологических проблем была ниже среди тех, кто придерживался норм ЭВ, что также

отмечено в работе Bang F. и соавт. Молодые люди, которые следовали рекомендациям по экранному времени, имели примерно в 2,6 раза больше шансов на хорошие психосоциальные результаты здоровья по сравнению с теми, кто этого не делал [20]. Полученные результаты позволяют высказать предположение, что интернальные психологические проблемы, вероятно, обусловлены постоянным социальным сравнением, навязчивым стремлением к идеализации своей жизни в онлайн-пространстве и фрустрацией, возникающей при столкновении с реальными, неидеальными аспектами существования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о широком распространении избыточного ЭВ среди городских школьников. Чрезмерное ЭВ ассоциировано с более старшим возрастом, проживанием в неполной семье, пропуском завтраков, более частым употреблением газированных и энергетических напитков. А соблюдение норм ЭВ ассоциировано с активным образом жизни, отказом от снеков, сладостей и фаст фуда, интересом к окружающей действительности и удовлетворенностью своим внешним видом. Результаты исследования подчеркивают значимость проблемы избыточного экранного времени у подростков, что требует активного научного изучения и целенаправленных интервенций.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yang Y, Sun X, Wang J, et al. Incidence rates of four major non-communicable chronic diseases in the Chinese adult population from 2007 to 2016: A study based on a National Commercial Claims Database. *Clinical Epidemiology*. 2020; 12: 215–222. doi: 10.2147/CLEP.S238804
2. Рычкова Л.В., Долгих О.А., Погодина А.В. и др. Питание подростков-жителей сельских районов Республики Бурятия. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6(4): 160-172. [Rychkova LV, Dolgikh OA, Pogodina AV, et al. Dietary intake in indigenous adolescents in rural Buryatia, Russia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6(4): 160-172. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.14
3. Reynolds A, Mann J, Cummings J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019; 393(10170): 434-445. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30119-9
4. Garcia L, Pearce M, Abbas A, et al. Non-occupational physical activity and risk of cardiovascular disease, cancer and mortality outcomes: a dose-response meta-analysis of large prospective studies. *Br J Sports Med*. 2023; 57(15): 979-989. doi: 10.1136/bjsports-2022-105669
5. Leatherdale ST. An examination of the co-occurrence of modifiable risk factors associated with chronic disease among youth in the COMPASS study. *Cancer causes control*. 2015; 26(4): 519-528. doi: 10.1007/s10552-015-0529-0
6. Долгих В.В., Рычкова Л.В., Мандзяк Т.В. Состояние здоровья детского населения в связи с сочетанным воздействием факторов окружающей среды. *Вопросы современной педиатрии*. 2005; 4(1): 154. [Dolgikh VV, Rychkova LV, Mandzyak TV. Health status of the child population in connection with the combined impact of environmental factors. *Issues of modern pediatrics*. 2005; 4(1): 154. (In Russ.)].
7. Anisimova A, Rychkova L, Pogodina A, et al. Screen time among urban teenagers of different ages. *BMJ Paediatrics Open*. 2024; 8(5): A1-A2. doi: 10.1136/bmjpo-2024-EPAC.3
8. Рычкова Л.В., Погодина А.В., Долгих О.А. и др. Некоторые детерминанты связанного со здоровьем качества жизни подростков – учащихся школ: одномоментное исследование. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101(5): 135-143. [Rychkova LV, Pogodina AV, Dolgikh OA, et al. Some determinants of health-related quality of life in adolescent school students: a cross-sectional study. *Pediatrics. Journal im. G.N. Speransky*. 2022; 101(5): 135-143. (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-5-135-143
9. Liu J, Riesch S, Tien J, Lipman T, Pinto-Martin J, O'Sullivan A. Screen Media Overuse and Associated Physical, Cognitive, and Emotional/Behavioral Outcomes in Children and Adolescents: An Integrative Review. *J Pediatr Health Care*. 2022; 36(2): 99-109. doi: 10.1016/j.pedhc.2021.06.003
10. Погодина А.В., Астахова Т.А., Лебедева Л.Н. Некоторые корреляты неудовлетворённости собственным телом у городских подростков – учащихся школ. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 117-127. [Pogodina AV, Astakhova TA, Lebedeva LN. Some correlates of body dissatisfaction in urban school students. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 117-127. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.14
11. WHO. AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the World's children and adolescents. Geneva: WHO. 2009. URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-datafor-5to19-years> [date of access: September 20, 2023]
12. Pogodina AV, Astakhova TA, Lebedeva LN, Rychkova LV. Eating patterns and risk of eating disorders in adolescents. *Vopr. Pitan*. 2024; 93(3): 31–40. doi: 10.33029/0042-8833-2024-93-3-31-40
13. HBSC. Family Affluence Scale Coding Guidance (V1): HBSC Methods Note 1, Torbjørn Torsheim, HBSC data Management Centre, University of Bergen, Bergen. URL: <https://drive.google.com/file/d/1oN8PHrB-GhG-DEG316-GBMbFveQShG4vA/view> [date of access: September 20, 2023].
14. Atkin A, Sharp S, Corder K, Sluijs E. Prevalence and Correlates of Screen Time in Youth: An International Perspective. *American Journal of Preventive Medicine*. 2014; 47(6): 803-807. doi: 10.1016/j.amepre.2014.07.043

15. Dos Santos PC, Salmon J, Arundell L, Lopes MVV, Silva KS. Effectiveness and moderators of a multicomponent school-based intervention on screen time devices: the Movimente cluster-randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2021; 21(1): 1852. doi: 10.1186/s12889-021-11895-2
16. Langøy A, Smith ORF, Wold B, Samdal O, Haug EM. Associations between family structure and young people's physical activity and screen time behaviors. *BMC Public Health*. 2019; 19(1): 433. doi: 10.1186/s12889-019-6740-2
17. Pedersen J, Rasmussen MGB, Sørensen SO, Mortensen SR, Olesen LG, Brønd JC, et al. Effects of Limiting Recreational Screen Media Use on Physical Activity and Sleep in Families With Children: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2022; 176(8): 741-749. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1519
18. Kelishadi R, Mozafarian N, Qorbani M, Maracy MR, Motlagh ME, Safiri S, et al. Association between screen time and snack consumption in children and adolescents: The CASPIAN-IV study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017; 30(2): 211-219. doi: 10.1515/jpem-2016-0312
19. Tsochantaridou A, Sergentanis TN, Grammatikopoulou MG, Merakou K, Vassilakou T, Kornarou E. Food Advertisement and Dietary Choices in Adolescents: An Overview of Recent Studies. *Children (Basel)*. 2023; 10(3): 442. doi: 10.3390/children10030442
20. Bang F, Roberts KC, Chaput JP, Goldfield GS, Prince SA. Physical activity, screen time and sleep duration: Combined associations with psychosocial health among Canadian children and youth. *Health Rep*. 2020; 31(5): 9-16. doi: 10.25318/82-003-x202000500002-eng

Сведения об авторах

Анисимова Анастасия Олеговна – врач-педиатр, аспирант и младший научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: mozolewaa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2067-4224>

Погодина Анна Валерьевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией педиатрии и кардиоваскулярной патологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: pogodina_av@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>

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>

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

Астахова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: tatjana_astahova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>

Лебедева Людмила Николаевна – лаборант-исследователь лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: leb_46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7289-6024>

Information about the authors

Anastasia O. Anisimova – pediatrician, postgraduate student, Junior researcher of the Laboratory of pediatrics and cardiovascular pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: mozolewaa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2067-4224>

Anna V. Pogodina – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Laboratory of pediatrics and cardiovascular pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: pogodina_av@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>

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

Alina V. Atalyan – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Socially Significant Problems of Reproduction, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Tatjana A. Astakhova – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: tatjana_astahova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>

Ljudmila N. Lebedeva – Clinical Research Assistant at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: leb_46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7289-6024>

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ СМЕШАННОГО ТРЕВОЖНОГО И ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА У ЖЕНЩИН

Никитина В.Б.¹,
Белокрылова М.Ф.^{1,2},
Рудницкий В.А.^{1,2},
Лобачева О.А.¹,
Перчаткина О.Э.¹,
Ветлугина Т.П.¹,
Бохан Н.А.^{1,2}

¹ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4, Россия)

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Никитина Валентина Борисовна,
e-mail: vbnikitina@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Расстройства адаптации в случае неблагоприятной динамики событий и/или несвоевременного лечения могут перейти в более тяжелые состояния с усилением клинических проявлений. Реакция на стресс становится продолжительной и выходит за рамки адаптационного расстройства, приводя к формированию устойчивых психопатологических нарушений с преобладанием вегетативных симптомов. Смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации, может трансформироваться в клинически оформленное смешанное тревожное и депрессивное расстройство.

Цель исследования. Построение математической модели прогнозирования риска формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства у женщин со смешанной тревожной и депрессивной реакцией, обусловленной расстройством адаптации, с использованием гормональных показателей.

Материалы и методы. Обследовано две группы женщин: 1 группа (n = 53) с диагнозом «Расстройство адаптации: смешанная тревожная и депрессивная реакция» (F43.22); 2 группа (n = 48) – «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» (F41.2). Уровень тревожности определяли по Шкале личностной и реактивной тревожности Спилбергера-Ханина; уровни тревоги и депрессии оценивались с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Лабораторное исследование включало определение гормональных показателей методом ИФА. Все данные статистически обработаны.

Результаты. Разработана модель прогнозирования риска формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства у женщин со смешанной тревожной и депрессивной реакцией, обусловленной расстройством адаптации. В модель вошли уровень кортизола, пролактина, значение ИМТ. Вычисляли критериальную переменную, при ее значении $\geq 1,5$ – прогнозируется риск формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства, а при значении $< 1,5$ – благоприятное течение расстройства адаптации. Чувствительность модели – 83,0 %, специфичность – 81,3 %.

Заключение. Предложена математическая модель, которая обеспечивает возможность раннего распознавания состояний с высоким риском развития смешанного тревожного и депрессивного расстройства. Это позволит своевременно применить профилактические и терапевтические мероприятия, направленные на повышение стрессоустойчивости и восстановление нормальной нейроэндокринной регуляции.

Ключевые слова: расстройство адаптации, смешанное тревожное и депрессивное расстройство, кортизол, пролактин, ИМТ, регрессионный анализ, женщины

Статья поступила: 03.06.2025
Статья принята: 26.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Никитина В.Б., Белокрылова М.Ф., Рудницкий В.А., Лобачева О.А., Перчаткина О.Э., Ветлугина Т.П., Бохан Н.А. Прогнозирование риска формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства у женщин. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 171-181. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.17

PREDICTING THE RISK OF THE FORMATION OF MIXED ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS IN WOMEN

**Nikitina V.B.¹,
Belokrylova M.F.^{1,2},
Rudnitsky V.A.^{1,2},
Lobacheva O.A.¹,
Perchatkina O.E.¹,
Vetlugina T.P.¹,
Bokhan N.A.^{1,2}**

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Aleutskaya Str., 4, Tomsk 634014, Russian Federation)

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moskovsky Trakt, 2, Tomsk 634050, Russian Federation)

Corresponding author:
Valentina B. Nikitina,
e-mail: vbnikitina@yandex.ru

RESUME

Background. In case of unfavorable dynamics of events and/or untimely treatment, adjustment disorders may develop into more severe conditions with aggravated clinical manifestations. The reaction to stress becomes prolonged and goes beyond the adjustment disorders, leading to the formation of stable psychopathological disorders with a predominance of vegetative symptoms. A mixed anxiety and depressive reaction due to adjustment disorders may transform into a clinically formalized mixed anxiety and depressive disorder.

The aim. Construction of a mathematical model for predicting the risk of developing the mixed anxiety and depressive disorder in women with mixed anxiety and depressive reaction due to adjustment disorders, using hormonal parameters.

Materials and methods. Two groups of women were examined: group 1 ($n = 53$) with the diagnosis of "Adjustment disorders: mixed anxiety and depressive reaction" (F43.22); group 2 ($n = 48$) – "Mixed anxiety and depressive disorder" (F41.2). The level of anxiety was determined using the Spielberger – Khanin Personality and Reactive Anxiety subscale. Anxiety and depression levels were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The body mass index (BMI) was calculated. The laboratory study included the determination of hormonal parameters using the ELISA method. All data were processed statistically.

Results. A model for predicting the risk of developing mixed anxiety and depressive disorder in women with mixed anxiety and depressive reaction due to adjustment disorder had been developed. The model included the level of cortisol, prolactin, and BMI. The criterion variable was calculated, and if its value was ≥ 1.5 , the risk of developing mixed anxiety and depressive disorder was predicted; and if the value was < 1.5 , a favorable course of adjustment disorder was predicted with 83.0 % sensitivity – 81.3 % specificity.

Conclusion. We propose a mathematical model that provides the possibility of early recognition of conditions with a high risk of developing mixed anxiety and depressive disorder. This will allow timely carrying out the preventive and therapeutic activities aimed at increasing the stress resistance and restoring the normal neuroendocrine regulation.

Keywords: adjustment disorders, mixed anxiety and depressive disorder, cortisol, prolactin, BMI, regression analysis, women

Received: 03.06.2025
Accepted: 26.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Nikitina V.B., Belokrylova M.F., Rudnitsky V.A., Lobacheva O.A., Perchatkina O.E., Vetlugina T.P., Bokhan N.A. Predicting the risk of the formation of mixed anxiety and depressive disorders in women. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 171-181. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.17

ВВЕДЕНИЕ

Расстройство адаптации представляет собой состояние психического неблагополучия, возникающее как реакция на трудности в приспособлении к изменениям в жизни. Ключевыми факторами, вызывающими это состояние, являются стрессовые события или длительные неблагоприятные психосоциальные обстоятельства [1].

Клиническая картина расстройств адаптации отличается большим разнообразием. В зависимости от преобладающих симптомов выделяют несколько типов: расстройства с депрессивными, тревожными компонентами, с нарушениями эмоциональной стабильности и поведения, в частности, «Смешанная тревожная и депрессивная реакция» (F43.22) [2].

Расстройства адаптации в случае неблагоприятной динамики событий и/или несвоевременного лечения могут перейти в более тяжелые состояния с усилением клинических проявлений. Реакция на стресс становится продолжительной и выходит за рамки адаптационного расстройства, приводя к формированию устойчивых психопатологических нарушений с преобладанием вегетативной симптоматики. Тревожные и депрессивные проявления трансформируются в клинически оформленное смешанное тревожное и депрессивное расстройство. При этом стрессовый фактор теряет свою значимость, и течение заболевания приобретает автономный характер [3].

Смешанное тревожное и депрессивное расстройство включает в себя выраженную соматическую тревогу с психоэмоциональным напряжением, вегетативными проявлениями, постоянное беспокойство, чувство страха; депрессивные симптомы включают снижение настроения, отсутствие положительных эмоций, в отдельных случаях подавленность, апатию, потерю интереса к жизни и увлечениям, мысли о ненужности и социальной изоляции. Все это сопровождается ощущением дискомфорта, социальной дезадаптацией и снижением качества жизни [4]. Данное расстройство является одним из самых распространенных психических расстройств, встречаемость которого достигает 5 % населения [5]. Почти в два раза чаще смешанное тревожное и депрессивное расстройство выявляют у женщин, чем у мужчин. Эта разница, вероятно, обусловлена сложным взаимодействием различных факторов. Гормональные колебания на протяжении всей жизни могут оказывать существенное влияние на настроение и эмоциональную стабильность женщин, их уязвимость к стрессу [6; 7].

В развитии психической дезадаптации и ее компенсации важную роль играют эндокринные механизмы стрессовой реакции. Внешние факторы определяют факт возникновения расстройства, связанного со стрессом, в то время как формирование и проявление симптомов психической дезадаптации обусловлены внутренними факторами, включая генетические и гормональные. При этом чаще всего гормональные нарушения не являются причиной расстройства, а отражают неспецифическую форму реагирования организма, направленную на компенсацию состояния [8].

В диагностике и прогнозировании психических расстройств широко используются математические модели [9; 10]. Этот подход придает процессу оценки психического состояния формализованный характер, объединяя данные, полученные из клинических, психологических, инструментальных и биохимических исследований пациентов, в четкие алгоритмы, способствует более объективной и точной диагностике психических расстройств. Математические модели позволяют систематизировать обширные объемы информации и выявить скрытые закономерности в развитии болезни, которые могут быть нераспознанными при использовании стандартных методов диагностики, а также предсказать развитие заболевания на ранних стадиях [11; 12].

Одним из наиболее широко используемых и мощных инструментов статистического анализа и машинного обучения является линейная регрессия. Ее популярность обусловлена рядом преимуществ по сравнению с более сложными и современными методами благодаря простоте, интерпретируемости результатов, вычислительной эффективности и устойчивости к изменениям в данных. Эти преимущества связаны с предположением о линейной зависимости между зависимой и независимой переменными, что упрощает интерпретацию взаимосвязей. Метод требует минимум ресурсов и работает быстро даже на больших наборах данных. Ее простота и понятность позволяют быстро получить первоначальные результаты и определить дальнейшее направление анализа [13; 14].

Применение математических моделей и современных технологий в психиатрии дает новые возможности для понимания и лечения психических расстройств. Это позволит повысить точность диагностики, прогнозирования и течения заболевания, разработать персонализированные методы лечения и улучшить качество жизни пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Построение математической модели прогнозирования риска формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства у женщин со смешанной тревожной и депрессивной реакцией, обусловленной расстройством адаптации, с использованием гормональных показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинко-психопатологическое (с использованием психометрических шкал) и гормональное обследование 101 женщины, поступивших на лечение в первое клиническое психиатрическое отделение клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Критерии включения: женский пол; возраст – старше 18 лет; установленные диагнозы «Расстройство адаптации: смешанная тревожная и депрессивная реакция» и «Смешанное тревожное и депрессивное

расстройство» согласно критериям МКБ-10; добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: мужской пол; отягощенность коморбидными аффективными и/или аддитивными расстройствами; эпилепсия; выраженные органические поражения головного мозга, черепно-мозговые травмы любой степени тяжести в анамнезе; наличие хронических соматических расстройств в стадии обострения; длительное применение гормональной, лучевой терапии, химиотерапии; отказ от участия в исследовании.

Клиническую верификацию проводили по МКБ-10. Все пациенты были распределены на две группы: 1 группа (53 женщины) с диагнозом «Расстройство адаптации: смешанная тревожная и депрессивная реакция» (F43.22); 2 группа (48 женщин) – с диагнозом «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» (F41.2). Средний возраст обследованных женщин составил $46,3 \pm 9,2$ лет.

Контрольная группа была сформирована из 40 психически здоровых женщин, соответствующих по возрасту основной группе.

Уровень тревожности определяли по шкале личностной и реактивной тревожности Спилбергера – Ханина [14]; уровень тревоги и депрессии оценивали с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [15].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: вес в килограммах разделить на рост в метрах, возведенный в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Гормональное исследование проводилось в лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Материалом для исследования служила сыворотка крови обследуемых лиц. Забор крови производили из локтевой вены утром натощак с использованием системы Vacutainer в пробирки с активатором свертывания крови (ООО «МиниМед», Россия). Сыворотку получали путем центрифугирования венозной крови при 3000 об/мин в течение 10 мин.

Концентрацию кортизола, пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы определяли с использованием наборов ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск, Россия), уровень эстрадиола – фирмы «Хема» (Москва, Россия) в соответствии с инструкцией производителей на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurite (Dyplex Technologies, USA).

Для статистической обработки результатов использовали пакет программ Statistica for Windows, версия 12.0 (Stat Soft, USA). Проверку на нормальность распределения значений переменных проводили по критерию Колмогорова – Смирнова. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения. Результаты представлены медианой и межквартильным интервалом ($Me [Q_1-Q_3]$). В работе применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни и линейный регрессионный анализ. Все различия считались значимыми при $p < 0,05$ [16].

Этическая экспертиза. В исследовании соблюдены принципы информированного согласия и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2013). Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 147 от 22.11.2021 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно нулевой гипотезе настоящего исследования, показатели личностной и ситуационной тревожности, уровень тревоги и депрессии вносят существенный вклад в формирование смешанного тревожного и депрессивного расстройства у женщин со смешанной тревожной и депрессивной реакцией в рамках расстройства адаптации, которое возникает как реакция на стрессовое событие.

В таблице 1 представлены итоговые показатели тревожности по шкале Спилбергера – Ханина в обследуемых группах женщин. Данная методика позволяет разделить устойчивые черты личности, предрасполагающие к тревожности, от реакций на конкретные стрессовые события. Согласно полученным данным, умеренный уровень как личностной, так и реактивной (ситуативной) тревожности установлен у всех пациентов по сравнению со здоровыми женщинами. Статистически значимых отличий между группами пациентов по показателям тревожности не выявлено.

Клинические проявления со стороны эмоциональной сферы также были оценены с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Значимых различий по уровню тревоги и депрессии между группами обследуемых женщин – пациенток выявлено не было (табл. 1).

Индекс массы тела, помимо физического здоровья, также может быть связан с реакцией на стресс. Сравнение ИМТ у пациентов разных клинических групп показало, что ИМТ статистически значимо выше у женщин со смешанной тревожной и депрессивной реакцией в рамках расстройства адаптации как по сравнению со здоровыми женщинами ($p = 0,000811$), так и по сравнению с пациентами со смешанным тревожным и депрессивным расстройством ($p = 0,000003$).

При анализе данных гормонального исследования установлено, что обе группы пациентов сопоставимы по большинству показателей (Табл. 2).

Согласно результатам сравнительного анализа, женщины с расстройством адаптации характеризуются статистически значимым повышением уровня кортизола ($p = 0,000272$) и снижением концентрации пролактина ($p = 0,000191$) в сыворотке крови по сравнению с лицами со смешанным тревожным и депрессивным расстройством.

Для построения модели прогноза риска формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства у женщин использовали линейный регрессионный анализ, позволяющий прогнозировать

ТАБЛИЦА 1

УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ, ДЕПРЕССИИ И ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН (МЕ [Q1–Q3])

TABLE 1

ANXIETY, DEPRESSION AND BODY MASS INDEX IN THE EXAMINED PATIENTS AND HEALTHY WOMEN (ME [Q1–Q3])

Показатели	Расстройство адаптации: смешанная тревожная и депрессивная реакция (n=53)	Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (n=48)	Здоровые женщины (n=40)	p
<i>Шкала личностной и реактивной тревожности Спилбергера – Ханина</i>				
Личностная тревожность, баллы	46 [42; 50,5]	44 [42–50,5]	37 [34; 40]	$p_1=0,000001$ $p_2=0,000002$ $p_3=0,627149$
Реактивная тревожность, баллы	49 [45; 52]	47 [41; 52]	38 [34; 40]	$p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,462335$
<i>Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS</i>				
Тревога, баллы	9 [8; 12]	9 [8; 12]	2 [1; 6]	$p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,581878$
Депрессия, баллы	9 [7; 12]	9 [8; 12]	2 [0; 4]	$p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,877553$
Индекс массы тела, кг/м ²	31,4 [25,0; 35,0]	24,8 [22,7; 29,0]	24,5 [22,0; 29,0]	$p_1=0,000811$ $p_2=0,458069$ $p_3=0,000003$

Примечание: p_1 – достоверность различий показателей группы пациентов со смешанной тревожной и депрессивной реакцией по отношению к здоровым женщинам; p_2 – достоверность различий показателей группы пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством по отношению к здоровым женщинам; p_3 – достоверность различий между группами пациентов.

ТАБЛИЦА 2

ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН (МЕ [Q1–Q3])

TABLE 2

INDICATORS OF HORMONAL STATUS IN THE EXAMINED WOMEN (ME [Q1–Q3])

Показатели	Расстройство адаптации: смешанная тревожная и депрессивная реакция (n=53)	Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (n=48)	Здоровые женщины (n=40)	p
Кортизол, нмоль/л	536,4 [349,5; 732,9]	394,3 [302,6; 512,4]	307,3 [263,3; 430,0]	$p_1=0,000318$ $p_2=0,103098$ $p_3=0,000272$
Пролактин, мМЕ/л	233,2 [167,0; 393,4]	344,7 [246,8; 642,7]	202,7 [160,0; 268,2]	$p_1=0,463093$ $p_2=0,007338$ $p_3=0,000191$
Эстрадиол, нмоль/л	0,4 [0,2–0,7]	0,3 [0,2–0,6]	0,5 [0,4; 0,7]	$p_1=0,177689$ $p_2=0,059535$ $p_3=0,624466$
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	1,8 [1,1–3,2]	1,1 [0,8–2,6]	1,9 [0,6; 2,9]	$p_1=0,216889$ $p_2=0,499735$ $p_3=0,092643$
Трийодтиронин, пмоль/л	4,3 [2,8–6,3]	4,0 [3,2–5,7]	3,3 [2,7; 5,9]	$p_1=0,402093$ $p_2=0,325896$ $p_3=0,769612$
Тироксин, пмоль/л	12,0 [9,9–14,2]	12,2 [9,7–14,8]	10,4 [9,4; 15,3]	$p_1=0,955559$ $p_2=0,756125$ $p_3=0,662514$

Примечание: p_1 – достоверность различий показателей группы пациентов со смешанной тревожной и депрессивной реакцией по отношению к здоровым женщинам; p_2 – достоверность различий показателей группы пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством по отношению к здоровым женщинам; p_3 – достоверность различий между группами пациентов.

значение зависимой переменной по известным значениям переменных предикторов.

Регрессионный анализ проводили методом пошагового включения всех исследуемых предикторов (показатели тревожности, ИМТ, уровень гормонов). Было отобрано три переменных с достаточной степенью достоверности ($p < 0,001$), которые могут быть предикторами прогноза риска формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства на стадии смешанной тревожной и депрессивной реакции в рамках расстройства адаптации: кортизол, пролактин, ИМТ. В результате для прогноза риска формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства получено следующее значимое регрессионное уравнение:

$$Y = 2,66 - 0,21 \cdot \text{Cort} + 0,24 \cdot \text{Prol} - 0,34 \cdot \text{ИМТ}, \text{ где:}$$

Y – критериальная переменная;

2,66 – константа;

-0,21 – регрессионный коэффициент ($p = 0,019640$);

0,24 – регрессионный коэффициент ($p = 0,007245$);

-0,34 – регрессионный коэффициент ($p = 0,000220$);

Cort – концентрация кортизола в сыворотке крови в нмоль/л;

Prol – концентрация пролактина в сыворотке крови в мМЕ/л;

ИМТ – индекс массы тела в кг/м².

Для полученной модели коэффициент детерминации $R^2 = 0,61$, величина критерия Фишера (F) – 17,7, что соответствует уровню значимости $p < 0,000001$.

Проводили визуальную проверку остатков регрессии на нормальность с помощью гистограммы (Рис. 1). Остатки регрессионной модели — это разница между фактическими значениями зависимой переменной и значениями, предсказанными с помощью

регрессионной модели. Среднее значение остатков равно 0,0044, что практически равно нулю. Остатки регрессии подчиняются нормальному закону распределения. Это означает, что предложенная модель может быть использована для прогнозирования риска формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства у женщин.

По результатам расчетов, если значение переменной $Y \geq 1,5$ – прогнозируют формирование смешанного тревожного и депрессивного расстройства, а при $Y < 1,5$ – благоприятный исход смешанной тревожной и депрессивной реакции в рамках расстройства адаптации.

Качество предложенной регрессионной модели оценивали по чувствительности и специфичности, которые рассчитывали по формулам:

$$Se = [a/(a+c)] \cdot 100\% \text{ и } Sp = [d/(b+d)] \cdot 100\%, \text{ где:}$$

Se – чувствительность;

Sp – специфичность;

a – количество правильно выявленных пациентов со смешанной тревожной и депрессивной реакцией;

$(a+c)$ – общее количество пациентов со смешанной тревожной и депрессивной реакцией;

d – количество правильно выявленных пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством;

$(b+d)$ – общее количество пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством.

Данные классификаций представлены в таблице 3.

Чувствительность модели (Se) составила 83,0 %, а специфичность (Sp) – 81,3 %.

Валидность предложенной модели оценивали по экзаменационной выборке, сформированной из 37 женщин, пациенток первого психиатрического

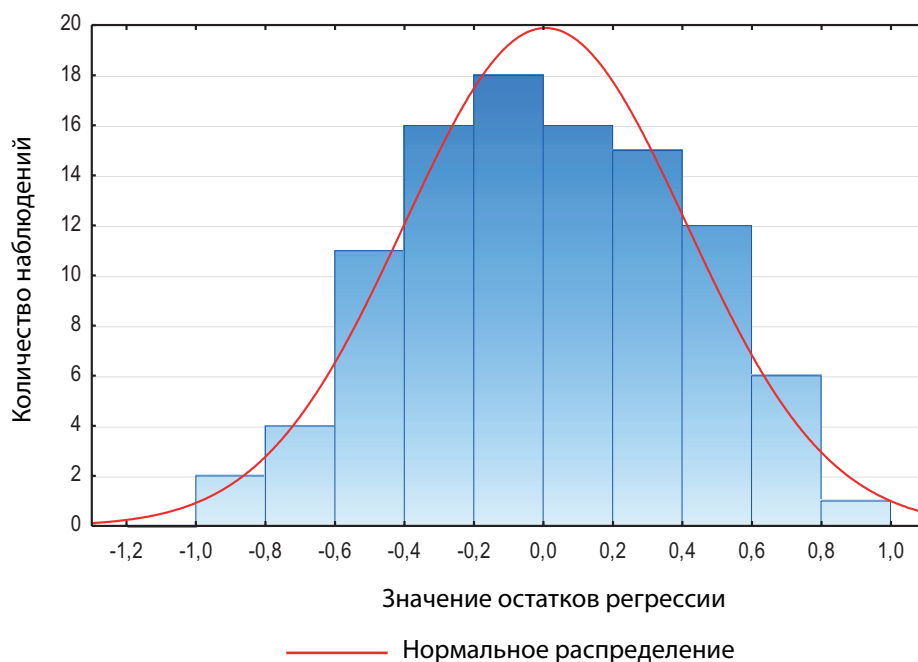


РИС. 1.
Гистограмма остатков регрессии для линейной модели

FIG. 1.
Histogram of regression residuals for a linear model

ТАБЛИЦА 3
КЛАССИФИКАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
РЕГРЕССИОННОГО УРАВНЕНИЯ ПО ОБУЧАЮЩЕЙ
И ЭКЗАМЕНАЦИОННЫМ ВЫБОРКАМ

TABLE 3
CLASSIFICATIONS USING THE REGRESSION
EQUATION ON TRAINING AND EXAMINATION
SAMPLES

Значения критериальной переменной	Расстройство адаптации: смешанная тревожная и депрессивная реакция	Смешанное тревожное и депрессивное расстройство
<i>Обучающая выборка (n=101)</i>		
Y < 1,5	a=44	b=9
Y ≥ 1,5	c=9	d=39
	(a+c)=53	(b+d)=48
<i>Экзаменационная выборка (n=37)</i>		
Y < 1,5	a=17	b=3
Y ≥ 1,5	c=3	d=14
	(a+c)=20	(b+d)=17

отделения клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (средний возраст 51,2 ± 6,1 лет). У 20 женщин было диагностировано «Расстройство адаптации: смешанная тревожная и депрессивная реакция», у 17 женщин – «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» (Табл. 3). По данным экзаменационной выборки, Se модели составила 81,5 %, Sp – 85,7 %.

Приводим примеры применения предложенной модели прогнозирования риска формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства у женщин со смешанной тревожной и депрессивной реакцией, обусловленной расстройством адаптации в клинической практике.

Пациентка А., 55 лет. Диагноз «Расстройство адаптации: Смешанная тревожная и депрессивная реакция» (F43.22). Психический статус квалифицируется тревожно-депрессивным синдромом. Длительность заболевания – 3 месяца. Лабораторное исследование: Кортизол – 350 нмоль/л, Пролактин – 310 мМЕ/л, ИМТ – 20,8 кг/м².

При решении уравнения получаем:
 $Y = 2,66 - 0,21 \cdot 350 + 0,24 \cdot 310 - 0,34 \cdot 20,8 = -3,51$.

Значение Y < 1,5, что свидетельствует о прогнозируемом благоприятном течении данного расстройства. В результате проведенного лечения достигнута положительная динамика с редукцией тревоги и депрессивной симптоматики. За медицинской помощью в течение двух лет не обращалась.

Пациентка Г., 42 г. Диагноз «Расстройство адаптации: Смешанная тревожная и депрессивная реакция» (F43.22). Психический статус квалифицируется тревожно-депрессивным синдромом с выраженным фобическим компонентом. Длительность заболевания – 2 месяца. Лабораторное исследование: Кортизол – 304 нмоль/л, Пролактин – 630 мМЕ/л, ИМТ – 26,5 кг/м².

При решении уравнения получаем:
 $Y = 2,66 - 0,21 \cdot 304 + 0,24 \cdot 630 - 0,34 \cdot 26,5 = 81,01$.

Значение Y = 1,5, что свидетельствует о наличии риска формирования «Смешанного тревожного и депрессивного расстройства».

Повторное обращение. Психический статус квалифицировался тревожно-депрессивным синдромом в рамках диагноза: «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» (F41.2). Длительность заболевания – 5 месяцев.

Лабораторное обследование: Кортизол – 379 нмоль/л, Пролактин – 584 мМЕ/л, ИМТ – 26,5 кг/м².

При решении уравнения получаем:
 $Y = 2,66 - 0,21 \cdot 245 + 0,24 \cdot 409 - 0,34 \cdot 26,5 = 54,22$.

Значение Y > 1,5. Это свидетельствует в пользу диагноза «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство».

Расстройства адаптации со смешанной тревожной и депрессивной симптоматикой характеризуются ее формированием и развитием в ответ на воздействие психотравмирующих факторов. В дальнейшем, при благоприятном стечении обстоятельств (при лечении или прекращении негативного стрессового воздействия), данная симптоматика может полностью редуцироваться. Но при повторных психогениях, как правило, она вновь возникает в прежнем, или схожем сочетании тревожных и депрессивных синдромов. Можно сказать, что развитие ее биологически предопределено. Соответственно, при определенных обстоятельствах, часть больных могут в дальнейшем воспроизвести устойчивые нарушения тревожного и депрессивного спектра и без негативных психотравмирующих факторов, с утратой прямой связи с психогенией. Психические расстройства у них приобретают более тяжелое и затяжное течение, теряют первоначальную связь с психической травмой и приобретают аутохтонный характер. Это имеет негативное прогностическое значение.

Определение уровней кортизола, пролактина и ИМТ на стадии расстройства адаптации, проявляющейся в виде смешанной тревожной и депрессивной реакции, как инструментов прогнозирования риска развития смешанного тревожного и депрессивного расстройства, обусловлено нейробиологическими

особенностями этого состояния. Основными нейроэндокринными системами, которые контролируют реакции на стресс и в дальнейшем развитие психической дезадаптации являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная и гипоталамо-гипофизарно-гонадная оси. Дисрегуляция одной оси влияет на функцию других, приводя к каскаду нейроэндокринных нарушений и к изменениям в секреции ряда гормонов. Уровень кортизола позволяет выявить степень активации стресс-реализующей системы организма и оценить ее влияние на эмоциональное состояние. Повышенный или сниженный уровень кортизола может указывать на нарушение механизмов адаптации к стрессу и предрасположенность к развитию тревожных и депрессивных состояний [17; 18].

Дефицит тиреоидных гормонов приводит к функциональным изменениям в организме, в том числе и психоэмоционального статуса человека. Депрессия, тревога и астения являются одними из распространенных психоэмоциональных нарушений при субклиническом гипотиреозе. Тяжесть депрессии коррелирует с уровнем ТТГ [19; 20].

Пролактин играет важную роль в снижении уровня стресса. Он предотвращает развитие катаболических процессов, вызванных стрессом, которые обусловлены избыточной секрецией глюкокортикоидов. В зависимости от длительности и интенсивности воздействия уровень пролактина в крови изменяется. В условиях стресса уровень пролактина обычно повышается, компенсируя катаболическое действие кортикостероидов. При длительном воздействии стрессора повышенная продукция глюкокортикоидов подавляет секрецию пролактина вплоть до ее полной остановки [21; 22].

ИМТ, отражающий соотношение веса и роста человека, является доступным и объективным параметром, который косвенно указывает на наличие метаболических нарушений, воспалительных процессов и других факторов, влияющих на функционирование нервной системы, и взаимосвязан с негативным воздействием на нейротрансмиттерные системы, участвующие в регуляции тревоги и настроения. Избыточный вес может оказывать негативное влияние на психическое состояние и способствовать возникновению стресса. ИМТ широко используется в медицине, в том числе и в психиатрии для оценки соматического состояния пациентов, и выявленные отклонения от нормы будут говорить о риске развития тех или иных заболеваний [23; 24; 25].

Полученные в ходе настоящего исследования результаты соотносятся с данными и других авторов. Используя гормональные показатели, разработана биоматематическая модель развития неврозов, которая дает возможность прогнозировать склонность к формированию невротических нарушений с преобладанием или диссоциативных (конверсионных), или депрессивных форм [26]. В наших предыдущих исследованиях были определены гормональные показатели, позволяющие прогнозировать вероятность хронического течения невротических расстройств, вызванных стрессом,

с последующим формированием устойчивых личностных изменений на начальном этапе болезни – на стадии адаптационного расстройства [27]. В приведенных исследованиях представлен слишком широкий выбор клинических вариантов расстройств личности, объединение в одной группе практически всех клинических вариантов расстройств адаптации, одновременное рассмотрение психопатологических состояний при расстройствах личности после перенесенных психических заболеваний. В настоящей статье предложена модель, позволяющая решить проблему прогнозирования неблагоприятного течения одной из распространенных, связанных со стрессом, реакций с формированием в дальнейшем со сходными смешанными тревожными и депрессивными расстройствами. Дальнейшие исследования, направленные на уточнение специфических гормональных паттернов и их связи с клиническими проявлениями, будут способствовать разработке более эффективных стратегий профилактики и лечения этих распространенных психических расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование смешанного тревожного и депрессивного расстройства — сложный процесс, который может быть продолжением смешанной тревожной и депрессивной реакции, обусловленной расстройством адаптации на стрессовое событие или длительное негативное воздействие. Когда адаптационные механизмы оказываются неэффективными, и человек не обладает достаточными ресурсами для преодоления стресса, расстройство адаптации может прогрессировать, тревога и депрессия усиливаются, охватывая все больше сфер жизни. Чаще смешанное тревожное и депрессивное расстройство выявляют у женщин.

С использованием метода линейной регрессии предложена математическая модель прогноза формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства у женщин. Регрессионный анализ проводили путем пошагового включения всех исследуемых предикторов (показатели тревожности, уровень гормонов, ИМТ). Основные прогностические факторы включали три переменных с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$), которые могут быть предикторами прогноза риска формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства на стадии смешанной тревожной и депрессивной реакции в рамках расстройства адаптации: кортизол, пролактин, ИМТ. Использование гормональных маркеров в сочетании с клинической оценкой и другими нейробиологическими показателями повышает точность прогноза риска формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства у женщин со смешанной тревожной и депрессивной реакцией, обусловленной расстройством адаптации. Раннее распознавание состояний с высоким риском развития смешанного тревожного и депрессивного расстройства позволит своевременно применять

профилактические и терапевтические мероприятия, направленные на повышение стрессоустойчивости и восстановление нормальной нейроэндокринной регуляции.

Финансирование

Исследование осуществлено в соответствии с бюджетным финансированием ГЗ 075-00490-25-00 в рамках комплексной темы НИР «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири», регистрационный номер 122020200054-8.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kelber MS, Morgan MA, Beech EH, Smolenski DJ, Bellanti D, Galloway L, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of adjustment disorders in adults. *J Affect Disord.* 2022; (304): 43-58. doi: 10.1016/j.jad.2022.02.038
- Zapata-Ospina JP, Sierra-Muñoz JS, Martínez PM, Yepes-Delgado EC. The adjustment disorder is not a waste-basket diagnosis: a grounded theory study of psychiatrists' and psychologists' clinical reasoning. *Eur J Psychotraumatol.* 2024; 15(1): 2390332. doi: 10.1080/20008066.2024.2390332
- Morgan MA, Kelber MS, Bellanti DM, Beech EH, Boyd C, Galloway L, et al. Outcomes and prognosis of adjustment disorder in adults: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 2022; (156): 498-510. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.10.052
- Borisevich KA. Clinical characteristics of patients with mixed anxiety and depressive disorder. *International Research Journal.* 2024; 8(146): 1-4. doi: 10.60797/IRJ.2024.146.159
- Кирпиченко А.А. Тревожные и депрессивные расстройства в общей врачебной практике: актуальные вопросы и нерешенные проблемы. *Медицинский журнал.* 2021; (1): 14-22. [Kirpichenko AA. Anxiety and depressive disorders in general medical practice: current issues and unresolved problems. *Medical journal.* 2021; (1): 14-22. (In Russ.)]. doi: 10.51922/1818-426X.2021.2.14
- Васенина Е.Е. Гендерные особенности тревожных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023; 123(10): 48–53. [Vasenina EE. Gender characteristics of anxiety disorders. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023; 123(10): 48–53. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202312310148
- Antonelli A, Giannini A, Chedraui P, Monteleone P, Caretto M, Genazzani AD, et al. Mood disorders and hormonal status across women's life: a narrative review. *Gynecol Endocrinol.* 2022; 38(12): 1019-1027. doi: 10.1080/09513590.2022.2149730
- Левчук Л.А., Биктимиров Д.Р., Гуткевич Е.В., Рощина О.В., Васильева С.Н., Казенных Т.В. и др. Гуморальные факторы анаболического и катаболического баланса у женщин с депрессивными расстройствами. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2024; 1(122): 18-26. [Levchuk LA, Biktimirov DR, Gutkevich EV, Roshchina OV, Vasil'eva SN, Kazennyh TV, et al. Humoral factors of anabolic and catabolic balance in women with depressive disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2024; 1(122): 18-26. (In Russ.)]. doi: 10.26617/1810-3111-2024-1(122)-18-26
- Афанасьева Н.А., Коробицина Т.В., Пичугина Ю.А., Юков О.С., Березовская М.А. Применение математической модели при диагностике психотических осложнений, сформировавшихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2021; 4(113): 64-70. [Afanasyeva NA, Korobitsina TV, Pichugina YuA, Yukov OS, Berezovskaya MA. Application of a mathematical model in the diagnosis of psychotic complications formed against the background of the use of modern synthetic psychoactive substances. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2021; 4(113): 64-70. (In Russ.)]. doi: 10.26617/1810-3111-2021-4(113)-64-70
- Никитина В.Б., Белокрылова М.Ф., Рудницкий В.А., Перчаткина О.Э., Ветлугина Т.П., Аксенов М.М. и др. Иммунобиологическая модель дифференциальной диагностики расстройства адаптации и органического эмоционально лабильного расстройства. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2023; 4(121): 5-14. [Nikitina VB, Belokrylova MF, Rudnickij VA, Perchatkina OE, Vetlugina TP, Aksenov MM, et al. Immunobiological model of differential diagnosis of adjustment disorder and organic emotionally labile disorder. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2023; 4(121): 5-14. (In Russ.)]. doi: 10.26617/1810-3111-2023-4(121)-5-14
- Васильченко К.Ф., Чумаков Е.М. Современное положение, вызовы и перспективы развития вычислительной психиатрии: нарративный обзор. *Consortium Psychiatricum.* 2023; 4(3): 33-42. [Vasil'chenko KF, Chumakov EM. Current status, challenges and future prospects in computational psychiatry: a narrative review. *Consortium Psychiatricum.* 2023; 4(3): 33-42. (In Russ.)]. doi: 10.17816/CP11244
- Демидова Л.Ю., Ахапкин Р.В., Ткаченко А.А. Моделирование поведения человека в норме и при психической патологии. *Национальное здравоохранение.* 2023; 4(1): 31-39. [Demidova LYu, Ahapkin RV, Tkachenko AA. Modeling of human behavior in norm and mental pathology. *National Health Care (Russia).* 2023; 4(1): 31-39. (In Russ.)]. doi: 10.47093/2713-069X.2023.4.1.31-39
- Ротова О.М., Шибанова А.Д. Основные принципы метода линейной регрессии. *Теория и практика современной науки.* 2020; 1(55): 483-487. [Rotova OM, Shibanova AD. Basic principles of the linear regression method. *Theory and practice of modern science.* 2020; 1(55): 483-487. (In Russ.)].
- Спилбергер Ч. Концептуальные и методологические проблемы исследования тревоги. *Тревога и тре-*

вожность / под ред. В.М. Астапова. СПб.: Изд-во «Питер», 2001: 88-103. [Spilberger Ch. *Conceptual and methodological problems of anxiety research. Anxiety and anxiety*. Ed. by VM. Astapov. St. Petersburg: Publishing House «Peter», 2001: 88-103. (In Russ.)].

15. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983; 67(6): 361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

16. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica*. М., МедиаСфера, 2002. 312 с. [Rebrova OY. *Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica application software package*. М., Mediasphere, 2002. 312 p. (In Russ.)].

17. Pulopulos MM, Baeken C, De Raedt R. Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Horm Behav*. 2020; 117: 104587. doi: 10.1016/j.yhbeh.2019.104587

18. Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Олейчик И.В. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в развитии депрессивного расстройства и формировании терапевтической резистентности. *Психиатрия*. 2023; 21(1): 73–90. [Yunilajnen OA, Starostina EG, Olejchik IV. Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Depressive Disorders and Treatment Resistance. *Psychiatry (Moscow)*. 2023; 21(1): 73–90. (In Russ.)]. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-1-73-90

19. Антонова К.В., Танащян М.М., Спрышков Н.Е., Панина А.А. Гипотиреоз и неврологические нарушения. *Эффективная фармакотерапия*. 2023; 19(3): 42–50. [Antonova KV, Tanashyan MM, Sprys'nikov NE, Panina AA. Hypothyroidism and neurological disorders. *Effective pharmacotherapy*. 2023; 19(3): 42–50. (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-3-42-50

20. Zhou H, Zhu H, Wang J, Gao X, Jiang C. Association between hypothyroidism subtypes and major depression: A two-sample Mendelian randomization study. *J Affect Disord*. 2024; 351: 843-852. doi: 10.1016/j.jad.2024.02.006

21. Armario A, Labad J, Nadal R. Focusing attention on biological markers of acute stressor intensity: Empirical evidence and limitations. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020; 111: 95-103. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.01.013

22. Faron-Górecka A, Latocha K, Pabian P, Kolaszka M, Sobczyk-Krupiarz I, Dziedzicka-Wasylewska M. The Involvement of Prolactin in Stress-Related Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(4): 3257. doi: 10.3390/ijerph20043257

23. Дадаева В.А., Еганян Р.А., Розанов В.Б., Елиашевич С.О., Громова А.В., Котова М.Б. и др. Особенности компонентного состава тела, физического и психического здоровья женщин с избыточным весом. *Профилактическая медицина*. 2022; 25(9): 60-69. [Dadaeva VA, Eganyan RA, Rozanov VB, Eliashevich SO, Gromova AV, Kotova MB, et al. Body composition, physical and mental health of overweight females. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022; 25(9): 60-69. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20222509160

24. Xie F, Jiang L, Liu Y, Wang M, Liu H, Jiang F, et al. Gender differences in the associations between body mass index, depression, anxiety, and stress among endocrinologists in China. *BMC Psychol*. 2023; 11(1): 116. doi: 10.1186/s40359-023-01150-1

25. Xu Z, Chen C, Lei X. The interplay between depressive symptoms, body mass index change patterns in adulthood, and all-cause mortality risk: a population-based study. *BMC Psychiatry*. 2025; 25(1): 479. doi: 10.1186/s12888-025-06924-y

26. Иванова С.А., Левчук Л.А., Гуткевич Е.В., Семке В.Я. Стероидные и тиреоидные гормоны: возможности применения в прогнозировании течения невротических расстройств. *Психиатрия*. 2010; (3): 18-22. [Ivanova SA, Levchuk LA, Gutkevich EV, Semke VYa. Steroid and thyroid hormones: application possibilities in prognosis of course of neurotic disorders. *Psychiatry (Moscow)*. 2010; (3): 18-22. (In Russ.)].

27. Никитина В.Б., Перчаткина О.Э., Аксенов М.М., Костин А.К. Возможности прогнозирования течения невротических, связанных со стрессом расстройств, на основе гормональных показателей. *Якутский медицинский журнал*. 2019; 4(68): 51-54. [Nikitina VB, Perchatkina OE, Aksenov MM, Kostin AK. Possibilities of prediction of neurotic, stress-related disorders course in terms of hormonal parameters. *Yakut Medical Journal*. 2019; 4(68): 51-54. (In Russ.)]. doi: 10.25789/YMJ.2019.68.13

Сведения об авторах

Никитина Валентина Борисовна – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; e-mail: vbnikitina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1644-770X>

Белокрылова Маргарита Федоровна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: belmf@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2497-6684>

Рудницкий Владислав Александрович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; профессор кафедры фундаментальной психологии и поведенческой медицины ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: rudnizki99@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1089-8793>

Лобачева Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; e-mail: oalobacheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7477-6296>

Перчаткина Ольга Эрнстовна – кандидат медицинских наук, заведующий отделом координации научных исследований НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; e-mail: perchatkinaniipz@tnimc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5538-1304>

Ветлугина Тамара Парфеновна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, руководитель отдела биологической психиатрии и наркологии НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; e-mail: vetluga21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2068-0931>

Бохан Николай Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, руководитель отделения аддитивных состояний, директор НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: bna909@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

Information about the authors

Valentina B. Nikitina – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of clinical psychoneuroimmunology and neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: vbnikitina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1644-770X>

Margarita F. Belokrylova – Dr. Sc. (Med.), Leading research officer of Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; professor of the Department of psychiatry, narcology and psychotherapy of the Siberian State Medical University; e-mail: belmf@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2497-6684>

Vladislav A. Rudnitsky – Dr. Sc. (Med.), Leading research officer of Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; professor of the Department of fundamental psychology and behavioral medicine of the Siberian State Medical University; e-mail: rudnizki99@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1089-8793>

Olga A. Lobacheva – Dr. Sc. (Med.), Leading research officer at the Laboratory of clinical psychoneuroimmunology and neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: oalobacheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7477-6296>

Olga E. Perchatkina – Cand. Sc. (Med.), Head of the Research Coordination Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: perchatkinaniipz@tnimc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5538-1304>

Tamara P. Vetlugin – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Chief research officer at the Laboratory of clinical psychoneuroimmunology and neurobiology, Head of the Department of biological psychiatry and narcology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: vetluga21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2068-0931>

Niolya A. Bokhan – Dr. Sc. (Med.), Professor, member of the RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Addictive States Department, director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy of the Siberian State Medical University, e-mail: bna909@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

СВЯЗЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОТИПИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ

**Карпова Н.С.,
Зозуля С.А.,
Шишковская Т.И.,
Столяров С.А.,
Олейчик И.В.,
Клюшник Т.П.**

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Карпова Наталья Сергеевна,
e-mail: nat_karpova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В настоящее время активно исследуется роль воспаления/нейровоспаления в патогенезе психических расстройств. Показано, что существует тесная взаимосвязь иммунновоспаления и гемостаза. Можно предположить, что взаимосвязи воспаления и коагуляции также могут иметь значение для патологического процесса при психических заболеваниях. Этот вопрос остаётся мало изученным.

Цель исследования – выделение значимых параметров, характеризующих систему гемостаза, и маркеров системного воспаления, а также оценка их возможной взаимосвязи у пациентов с шизотипическим расстройством.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 18 пациенток женского пола в возрасте от 16 до 41 года (медианный возраст [Q1;Q3] – 20 лет [17,0;26,0]), поступивших на стационарное лечение в состоянии обострения в клинику ФГБНУ НЦПЗ. Оценка иммунологического статуса при анализе плазмы крови испытуемых проводилась в соответствии с лабораторной технологией «Нейроиммунотест», являющейся разработкой ФГБНУ НЦПЗ. Для интегральной оценки функционирования системы гемостаза применен метод «Фибринодинамика». Этот разработанный нами лабораторный метод предназначен для исследования системы гемостаза в условиях, приближенных к *in vivo*.

Результаты. Было показано, что у обследованных больных статистически значимо повышены показатели, характеризующие состояние врождённого иммунитета (энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы и функциональная активность ее ингибитора, являющегося острофазным белком α_1). Показатели приобретённого иммунитета (уровень аутоантител к нейроспецифическому белку S100B и основному белку миелина) не отличаются от референтных значений. Ряд параметров метода «Фибринодинамика» статистически значимо превышает референтные значения. Так, повышены потенциалы коагуляции, фибринолиза и гемостаза, однако параметр, характеризующий сбалансированность системы гемостаза, не отличается от нормы. Корреляционный анализ показал наличие связи между параметрами воспаления и гемостаза.

Заключение. Результаты исследования отражают взаимосвязь между иммунновоспалительной и гемостатической системой при шизотипическом расстройстве.

Ключевые слова: воспаление, гемостаз, коагуляция, фибринолиз, шизотипическое расстройство, врожденный и приобретенный иммунитет

Статья поступила: 11.03.2025
Статья принята: 16.07.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Карпова Н.С., Зозуля С.А., Шишковская Т.И., Столяров С.А., Олейчик И.В., Клюшник Т.П. Связь воспаления и гемостаза у пациентов с шизотипическим расстройством. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 182-191. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.18

THE LINK BETWEEN INFLAMMATION AND HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH SCHIZOTYPIC DISORDER

**Karpova N.S.,
Zozulya S.A.,
Shishkovskaia T.I.,
Stolyarov S.A.,
Oleichik I.V.,
Klyushnik T.P.**

Mental Health Research Center
(Kashirskoye Sh., 34, Moscow 115522,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia S. Karpova,
e-mail: nat_karpova@mail.ru

RESUME

Background. A current research on mental disorders etiopathology is about to attract a special attention towards a possible role of inflammation/neuroinflammation related metabolic pathways. It has been shown that there is a close link between immunoinflammation and hemostasis. It might be assumed that the interrelated processes of inflammation and blood coagulation are the important elements in pathogenesis of psychiatric diseases. However, this problem remains rather obscure so far.

The aim. Identification of significant parameters characterizing the hemostasis system and markers of systemic inflammation, as well as an assessment of their possible relationship in patients with schizotypal disorder.

Materials and Methods. Eighteen female patients, aged 16–41 (median age [Q1;Q2] – 20 years [17.0; 26.0]), were hospitalized to the Mental Health Research Center (MHRC) clinic, all in clinically acute conditions. The blood plasma analysis based on evaluation of immune status was performed according to a special «Neuroimmunotest» technology developed and proposed earlier by the above mentioned research center (MHRC). A «Fibrinodynamics» technique was employed to elucidate the hemostasis system functioning in vivo simulating, method is also a product of our research team.

Results. It has been shown that the inborn immunity patters (leucocyte elastase catalytic activity and its specific inhibitor – which is an acute phase alfa-1 protein – functional activity) are significantly increased in patients studied. Indicators of acquired immunity (S100B and the basic myelin protein antibodies level values), do not differ from the reference values. A number of «Fibrinodynamics» detected parameters were found of being significantly higher as compared to the referent values. Thus, the values of potentials of coagulation, fibrinolysis and hemostasis are essentially increased, while the hemostasis system equilibriety patterns are the same in patients as in controls. A correlation analysis results are in a favor to the existence of a link between inflammation and hemostasis parameters.

Conclusion. The results of a present study reflect an interdependence between immunoinflammatory and hemostatic systems in schizotypal disorder.

Key words: inflammation, hemostasis, coagulation, fibrinolysis, schizotypal disorder, innate and acquired immunity

Received: 11.03.2025
Accepted: 16.07.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Karpova N.S., Zozulya S.A., Shishkovskaia T.I., Stolyarov S.A., Oleichik I.V., Klyushnik T.P. The link between inflammation and hemostasis in patients with schizotypic disorder. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 182-191. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.18

ВВЕДЕНИЕ

Шизотипическое расстройство (по МКБ-10 – рубрика F21) психическое заболевание, относящееся к группе расстройств шизофренического спектра. Оно характеризуется наличием симптоматики, сходной с симптомами шизофрении: расстройствами мышления, чудаковатым поведением, эмоциональной холодностью, параноидными идеями, которые, однако, не достигают уровня бредовых, социальной отгороженностью и квази-психотическими эпизодами. При этом выраженность, клиническая завершенность и продолжительность вышеописанной симптоматики при шизотипическом расстройстве, являются недостаточными для диагностики шизофрении [1]. В качестве этиологических факторов развития расстройств шизофренического спектра рассматривается генетическая предрасположенность, различные стрессорные и психотравмирующие события, а также влияние других неблагоприятных средовых факторов [2].

В течение долгого времени исследование природы расстройств шизофренического спектра были сосредоточены преимущественно на нарушениях дофаминовой и глутаматной нейротрансмиссии; в последние десятилетия их фокус сместился на исследование роли нейровоспаления/воспаления. Нейровоспаление и ассоциированное с ним системное хроническое воспаление рассматриваются в качестве ключевого патогенетического звена развития этих психических расстройств [3, 4].

Показано, что воспалительные механизмы модулируют и поддерживают связанные с генетической предрасположенностью нарушения передачи нервного импульса, нейродегенеративные изменения и пластичность нервной системы [5-7].

Современные исследования свидетельствуют о тесной взаимосвязи иммуновоспалительных процессов с системой коагуляции [8, 9].

Эволюционные связи между этими системами прослеживаются до гемоцитов — одного из типов клеток у беспозвоночных, который участвует как в воспалительном, так и в коагуляционном процессах. На протяжении эволюции эти системы функционировали вместе, обеспечивая надёжную защиту от инфекций, повреждённых клеток и раздражителей [10].

Молекулярные пути, которые способствуют активации коагуляции, вызванной воспалением, достаточно хорошо изучены при инфекционной патологии. Провоспалительные цитокины и другие медиаторы способны активировать систему коагуляции и подавлять важные физиологические антикоагуляционные (фибринолитические) пути. Активация системы свёртывания крови и последующее образование тромбина зависят от экспрессии тканевого фактора и одновременного подавления антикоагулянтных механизмов, связанных с эндотелием, и эндогенного фибринолиза. И наоборот, активированные протеазы свёртывания крови могут воздействовать на специфические клеточные рецепторы воспалительных

и эндотелиальных клеток и тем самым модулировать воспалительную реакцию [11].

В настоящее время воспаление с сопутствующим тромбозом микроциркуляторного русла хорошо изучено в контексте инфекционных заболеваний и сепсиса [12, 13].

Показано, что практически у всех пациентов с сепсисом наблюдается нарушение свёртываемости крови, начиная от удлинения субклинического времени свёртывания до выраженного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома) [14].

Установлено, что провокационным фактором тромботических осложнений может быть также хроническое стерильное воспаление, не связанное с инфекцией, например, при атеросклерозе, разрыве или эрозии атеросклеротической бляшки, при остром инфаркте миокарда и инсульте, застойном кровотоке при венозной тромбоэмболии [15, 16].

Исходя из приведенных данных литературы, можно предположить, что взаимосвязи воспаления и коагуляции также могут иметь значение для патологического процесса при психических заболеваниях. Несмотря на большое количество работ по исследованию воспалительных механизмов при психической патологии, имеются лишь единичные работы, связанные с анализом состояния системы гемостаза у пациентов с психическими заболеваниями. Вместе с тем, опубликованы данные, свидетельствующие о повышенном риске тромбообразования и сердечно-сосудистых заболеваниях у пациентов с шизофренией [17-19].

Так, метаанализы показывают, что ишемическая сердечно-сосудистая болезнь сокращает продолжительность жизни пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, по сравнению с общей популяцией. Повышенный сердечно-сосудистый риск связывают не только с воспалительным патогенетическим компонентом, но также с побочными эффектами антипсихотических препаратов, курением сигарет, малоподвижным образом жизни, поддерживающих апровоспалительный статус [20].

Опубликованы также данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с психозом, получавших хроническую антикоагулянтную терапию варфарином по поводу тромбоза глубоких вен, наблюдалась длительная ремиссия психотических симптомов [21]. Новые знания о состоянии системы гемостаза у пациентов с шизотипическим расстройством, а также возможная взаимосвязь этой системы с воспалением, могут не только рассматриваться в качестве важной составляющей патогенеза этого заболевания, но также послужить основой для создания новых терапевтических стратегий для снижения уровня воспаления и риска тромботических осложнений.

Целью настоящего пилотного исследования является выделение значимых параметров, характеризующих систему гемостаза, и маркеров системного воспаления, а также оценка их возможной взаимосвязи у пациентов с шизотипическим расстройством.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 18 пациентов женского пола с шизотипическим расстройством личности (F21 согласно критериям МКБ-10) в возрасте от 16 до 41 года (медианный возраст [Q1; Q3] – 20 лет [17,0; 26,0]), поступивших на стационарное лечение в состоянии обострения в клинику ФГБНУ НЦПЗ (отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний). Обследование пациентов проводили с января по июль 2022 года. Длительность заболевания варьировала от 1 до 7 лет (2 [1,0;2,3]). Для 50 % пациентов характерно наличие эмоционально-волевого дефицита и когнитивных нарушений.

Исследование соответствовало положениям Хельсинкской декларации по вопросам медицинской этики и проводилось с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. Планы исследований одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Все пациенты и здоровые добровольцы, включенные в данное исследование, дали письменное информированное согласие на участие в исследованиях. Протокол № 746 от 18.03.2021 г.

Оценка иммунологического статуса при анализе плазмы крови испытуемых проводилась в соответствии с лабораторной технологией «Нейроиммунотест», являющейся разработкой ФГБНУ НЦПЗ и хорошо зарекомендовавшей себя в исследованиях пациентов с различными психическими заболеваниями [22-24].

Технология включает в себя определение ряда показателей врожденного и приобретенного иммунитета. К показателям, характеризующим состояние врожденного иммунитета, относятся энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональная активность $\alpha 1$ – протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ). ЛЭ – сериновая протеаза, секретирующаяся во внеклеточное пространство из азурофильных гранул основных эффекторных клеток воспаления нейтрофилов. ЛЭ расщепляет компоненты межклеточного матрикса, включая эластин и коллаген базальных мембран сосудов. Высокая активность фермента может вызывать повреждение эндотелия сосудов, в т. ч. сосудов ГЭБ, что, как известно, наблюдается при различных психических заболеваниях. Основным регулятором ферментативной активности ЛЭ выступает $\alpha 1$ -ПИ – острофазный белок, синтезирующийся в печени и ограничивающий развитие воспаления.

Показателем, отражающим состояние приобретенного иммунитета, является уровень аутоантител к нейроспецифическому белку S100B (AAt-S100B) и основному белку миелина (AAt-ОБМ). S100B и ОБМ. Повышение уровня аутоантител в крови пациентов является общепризнанным маркером тяжести текущего патологического процесса и выявляется в случаях, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом заболевания и развитием вторичных метаболических нарушений [25].

В качестве референтных значений «Нейроиммунотеста» были использованы результаты определения вышеперечисленных параметров у 15 здоровых женщин от 17 до 42 лет (27 лет [19,3; 35,0]), не имеющих признаков психической, неврологической и соматической патологии.

Для интегральной оценки функционирования системы гемостаза применен метод «Фибринодинамика» (ФД). Этот лабораторный метод предназначен для исследования системы гемостаза в условиях, приближенных к *in vivo*, позволяет отслеживать динамику целостного процесса (как коагуляцию, так и фибринолиз) и включает определение общих потенциалов коагуляции, фибринолиза и гемостаза. Подробно этот метод описан в нашей работе [26].

Для исследования образцов плазмы крови методом ФД использовали лабораторно-диагностическую систему Регистратор «Тромбодинамики Т-2» (ООО «Гемакор», Россия). Для обработки видеофайлов, полученных при проведении теста ФД и формирования данных для расчета характеристик (максимальные яркости в режимах коагуляции и фибринолиза, время максимальной яркости в режиме фибринолиза и др.) использовали программу Karmin (версия 77, ООО Фибрино, Москва).

Для определения параметров ФД в поле кадра видео-файла выделялись две области: домен 1 – для определения характеристики сгустка, растущего на поверхности активатора (активация системы коагуляции по внешнему пути), и домен 2 – для определения характеристик спонтанных сгустков (активация системы коагуляции по внутреннему пути) и последующего их лизиса.

По полученным данным в программе Excel рассчитывали следующие параметры:

CoMaxVal1 (CoMaxVal2), усл. ед. (coagulation maximum value) – максимальная яркость сгустка, растущего на поверхности активатора, в домене 1 (в домене 2) в режиме коагуляции;

LyMax1 (LyMax2), мин (lysis maximum) – время максимума яркости сгустка, растущего на поверхности активатора, в домене 1 (в домене 2) в режиме фибринолиза;

LyMaxVal1 (LyMaxVal2), усл. ед. (lysis maximum value) – максимальная яркость сгустка, растущего на поверхности активатора, в домене 1 (в домене 2) в режиме фибринолиза;

LL1 (LL2), мин (lysis length) – длительность лизиса сгустка, растущего на поверхности активатора, в домене 1 (в домене 2) в режиме фибринолиза;

ОСР1 (ОСР2), усл. ед. (Overall Coagulation Potential) – общий потенциал коагуляции в домене 1 (в домене 2) – площадь под кривой зависимости яркости сгустка от времени в режиме коагуляции (характеризует систему коагуляции);

ОНР1 (ОНР2), усл. ед. (Overall Haemostatic Potential) – общий потенциал гемостаза в домене 1 (в домене 2) – площадь под кривой зависимости яркости сгустка от времени в режиме фибринолиза (характеризует систему гемостаза);

OFP1 (OFP2), усл. ед. (Overall Fibrinolysis Potential) – общий потенциал фибринолиза в домене 1 (в домене 2) вычисляется по формуле (1):

$$OFP = OCP - ONP \quad (1).$$

OFP1% (OFP2%) – общий потенциал фибринолиза в % от OCP1 в домене 1 вычисляется по формуле (2):

$$OFP\% = \frac{OCP - ONP}{OCP} \times 100\% \quad (2).$$

Поскольку при проведении теста ФД у здоровых добровольцев наблюдается небольшое количество спонтанных сгустков или их отсутствие, расчет референтных интервалов параметров ФД в домене 2 невозможен.

Группа контроля состояла из 45 здоровых добровольцев (20 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет (31 год [23,8; 44,3]). Критерий Манна – Уитни не выявил статистически значимых различий параметров ФД мужчин и женщин. Референтные интервалы представлены в таблице 1.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ Statistica 8 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 17.4.1 (MedCalc Software Ltd). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Описательная статистика представлена минимальным (min) и максимальным (max) значениями, средним (M), среднеквадратичным отклонением (σ), 95% доверительным интервалом среднего (95%CI M) для параметров, подчиняющихся нормальному закону распределения, медианой (Me), нижним и верхним

квартилями [Q1; Q3], 95% доверительным интервалом медианы (95%CI Me) для остальных параметров. Для параметров, подчиняющихся нормальному закону распределения применены параметрические критерии, для остальных – непараметрические. Для расчёта референтных интервалов ФД был использован устойчивый метод, рекомендованный для выборок небольшого размера (MedCalc, version 17.4.1 (Belgium)). Для сравнения параметров тестов ФД и НТ, полученных для пациентов с референтными интервалами, были использованы One-sample t-test (для параметров, подчиняющихся нормальному закону распределения) и Signed RS test (для параметров, не подчиняющихся нормальному закону распределения). Для выявления взаимосвязи между параметрами определены парные и частные коэффициенты корреляции. Парный коэффициент корреляции показывает тесноту взаимосвязи между двумя параметрами и может быть обусловлен некоторым третьим параметром (ковариатой) или совокупностью нескольких исследуемых параметров. Показатели частной корреляции позволяют более точно и глубоко анализировать данные, выявляя скрытые взаимосвязи между переменными и исключая влияние посторонних факторов [27–29].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Описательная статистика и сравнение с референтными значениями параметров «Нейроиммунотеста» для исследуемой группы пациентов приведена в таблице 2.

Полученные данные свидетельствуют о высоко статистически значимом повышении активности маркеров воспаления ЛЭ и α 1-ПИ в группе пациентов

ТАБЛИЦА 1
РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ПАРАМЕТРОВ
МЕТОДА «ФИБРИНОДИНАМИКИ»

TABLE 1
REFERENT INTERVALS FOR THE «FIBRINODYNAMICS»
DETECTED PARAMETERS

Параметр «Фибринодинамики»	Референтный интервал
CoMaxVal1, усл. ед.	67,3–119,7
LyMax1, мин	10,8–23,1
LyMaxVal1, усл. ед.	36,3–99,4
LL1, мин	11,2–22,5
OCP1, усл. ед.	1089–3043
ONP1, усл. ед.	317–1959
OFP1, усл. ед.	370–1343
OFP1%	23,5–60,1

по сравнению с референтными значениями. Уровень антител к нейроантигенам S-100B и ОБМ в группе пациентов находился в пределах референтных значений. Полученные данные подтверждают положение о вовлеченности воспаления в патофизиологию

расстройств шизофренического спектра и согласуются с полученными ранее данными [30].

В таблице 3 приведена описательная статистика и сравнение с референтными значениями параметров ФД (домен 1) для исследуемой группы пациентов.

ТАБЛИЦА 2

ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА И СРАВНЕНИЕ С РЕФЕРЕНТНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ ПАРАМЕТРОВ «НЕЙРОИММУНОТЕСТА» ДЛЯ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 2

DESCRIPTIVE STATISTICS AND COMPARISON OF THE «NEUROIMMUNOTEST» REFERENT VALUES IN PATIENTS GROUP

Параметр «Нейроиммунотеста»	Референтный интервал	Параметры для пациентов				p-value Shapiro-Wilk	p-value One-sample t-test Signed RS test
		Min	Max	M ± σ Me [Q1;Q3]	95%CI M Me		
ЛЭ, нмоль/мин·мл	196,4–218,8	168,50	304,6	231,54 ± 32,14	215,56–247,53	0,9927	<0,0001***
α1-ПИ, ИЕ/мл	30,2–35,6	32,00	58,0	46,05 ± 7,67	42,24–49,86	0,6791	<0,0001***
ААт-S100B, ед.опт.пл.	0,61–0,77	0,57	1,2	0,72 [0,66;0,88]	0,66–0,86	0,0236	0,246
ААт-ОБМ, ед.опт.пл.	0,65–0,82	0,55	1,2	0,76 ± 0,16	0,68–0,84	0,2372	0,320

ТАБЛИЦА 3

ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА И СРАВНЕНИЕ С РЕФЕРЕНТНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ ПАРАМЕТРОВ «ФИБРИНОДИНАМИКИ» (ДОМЕН 1) ДЛЯ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 3

DESCRIPTIVE STATISTICS AND COMPARISON OF THE «FIBRINODYNAMICS» REFERENT VALUES (DOMAIN 1) IN PATIENTS GROUP

Параметр «Фибринодинамики»	Референтный интервал	Параметры для пациентов				p-value Shapiro-Wilk	p-value One-sample t-test Signed RS test
		Min	Max	M ± σ Me [Q1;Q3]	95%CI M Me		
CoMaxVal1, усл. ед.	67,3–119,7	94,4	137,7	112,18 ± 12,88	105,78–118,58	0,2526	<0,0001***
LyMax1, мин	10,8–23,1	9,8	24,0	16,43 ± 3,99	14,45–18,41	0,9119	0,553
LyMaxVal1, усл. ед.	36,3–99,4	61,6	119,3	83,40 ± 16,19	75,35–91,46	0,3751	0,0008***
LL1, мин	11,2–22,5	11,3	28,8	18,57 ± 4,12	16,52–20,62	0,6147	0,104
ОСР1, усл. ед.	1089–3043	1 347	5 453	2 703 [2 430;3 135]	2 430–3 083	0,0041	0,001**
ОНР1, усл. ед.	317–1959	652	3 568	1 559 [1 243;1 736]	1 272–1 717	0,0127	0,003**
ОФР1, усл. ед.	370–1343	695	1 885	1 164 ± 368	981–1 347	0,1418	0,003**
ОФР1%	23,5–60,1	24,3	58,9	43,02 ± 9,27	38,42–47,63	0,7831	0,583

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что все параметры кроме LyMax1, LL1 и OFP1% статистически значимо превышают референтные значения. Таким образом, при повышенных потенциалах коагуляции, гемостаза и фибринолиза система гемостаза сохраняет сбалансированность.

Результаты описательной статистики параметров ФД (домен 2) для исследуемой группы пациентов приведены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, все параметры ФД (домен 2) принимают достаточно высокие значения, что свидетельствует о наличии большого количества спонтанных сгустков, что приводит к гиперкоагуляции.

В таблице 5 приведены результаты корреляционного анализа (только значимые парные коэффициенты корреляции) параметров ФД и параметров НТ.

Приведённые в таблице 5 данные свидетельствуют о наличии корреляций средней силы между отдельными параметрами ФД и НТ. Для более детального анализа были рассчитаны частные коэффициенты корреляции.

В таблице 6 приведены частные коэффициенты корреляции параметров ФД и НТ (только статистически значимые корреляции).

Приведенные в таблице 6 данные свидетельствуют о том, что маркер воспаления – энзиматическая активность ЛЭ, статистически значимо коррелирует с тремя

ТАБЛИЦА 4
ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА ПАРАМЕТРОВ «ФИБРИНОДИНАМИКИ» (ДОМЕН 2) ДЛЯ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 4
DESCRIPTIVE STATISTICS FOR THE «FIBRINODYNAMIS» DETECTED PARAMETERS (DOMAIN 2) IN PATIENTS GROUP

Параметр «Фибринодинамики»	Min	Max	M ± σ Me [Q1;Q3]	95%CI M Me	p-value Shapiro-Wilk
CoMaxVal2, усл. ед.	30,9	141,2	119,86 [113,08;130,91]	114,50–130,06	<0,0001
LyMax2, мин	18,0	104,8	39,88 [35,25;51,75]	35,85–51,65	0,015
LyMaxVal2, усл. ед.	20,8	121,4	77,58 ± 26,35	64,48–90,68	0,735
LL2, мин	0,5	57,8	28,22 ± 12,85	21,61–34,83	0,266
ОСР2, усл. ед.	803	8 206	3 873 ± 1 620	3 040–4 706	0,184
ОНР2, усл. ед.	789	4 144	2 095 ± 777	1 696–2 495	0,380
ОФР2, усл. ед.	14	4 062	1 777 ± 928	1 300–2 254	0,300
ОФР2%	1,8	56,3	45,39 [39,89;50,95]	40,36–50,67	0,001

ТАБЛИЦА 5
ПАРНЫЕ КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ ПАРАМЕТРОВ «ФИБРИНОДИНАМИКИ» И ПАРАМЕТРОВ «НЕЙРОИММУНОТЕСТА» ДЛЯ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 5
THE PAIR CORRELATION COEFFICIENTS FOR «FIBRINODYNAMIS» AND «NEUROIMMUNOTEST» DETECTED PARAMETERS IN PATIENTS GROUP

Параметр «Фибринодинамики» – параметр «Нейроиммунотеста»	Коэффициент корреляции (Spearman R)	p-value
ЛЭ – LyMax1	0,497	0,036*
ЛЭ – LL2	-0,591	0,013*
ЛЭ – ОСР2	-0,513	0,035*
ЛЭ – ОФР2	-0,493	0,044*

ТАБЛИЦА 6

ЧАСТНЫЕ КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ ПАРАМЕТРОВ «ФИБРИНОДИНАМИКИ» И ПАРАМЕТРОВ «НЕЙРОИММУНОТЕСТА» ДЛЯ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 6

THE PARTIAL CORRELATION COEFFICIENTS FOR «FIBRINODYNAMICS» AND «NEUROIMMUNOTEST» DETECTED PARAMETERS IN PATIENTS GROUP

Параметр «Фибринодинамики» – параметр «Нейроиммунотеста»	Коэффициент корреляции (Spearman R)	p-value
ЛЭ – ОНР2	-0,8941	0,016*
ЛЭ – ОСР2	0,8244	0,016*
ЛЭ – ОФР2	-0,8942	0,016*

параметрами ФД – общими потенциалами коагуляции, фибринолиза и гемостаза. Частный коэффициент корреляции показывает взаимосвязь параметров при постоянстве исключаемых показателей. Значение ОСР2 зависит от CoMaxVal2 и LL2. С увеличением этих параметров увеличивается потенциал коагуляции. Была выявлена отрицательная статистически значимая корреляция ЛЭ и LL2, т. е. с увеличением ЛЭ уменьшалась длительность лизиса, что приводило к уменьшению ОСР2. При расчёте частных корреляций влияние LL2 было исключено. Таким образом, показано, что при усугублении воспалительного процесса (увеличение активности ЛЭ) происходит увеличение потенциала коагуляции (ОСР2), сопровождающееся уменьшением потенциалов фибринолиза (ОФР2) и гемостаза (ОНР2), что свидетельствует о нарушении функционирования системы гемостаза по внутреннему пути активации коагуляции.

Необходимо отметить, что, несмотря на то, что результаты получены в пилотном исследовании на небольшой группе пациентов, они отражают связь между иммуно-воспалительной и гемостатической системой при шизотипическом расстройстве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа представляет собой пилотный проект исследования взаимосвязи воспалительного процесса и системы гемостаза при психической патологии, в частности при шизотипическом расстройстве. Полученные результаты подтверждают наличие тесной связи коагуляционных и фибринолитических процессов с воспалением, которое рассматривается в настоящее время как важнейшее патогенетическое звено психических заболеваний. Однако требуются дополнительные исследования на большем количестве пациентов, а также большем временном интервале течения болезни для подтверждения полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Международная классификация болезней 10-ого пересмотра. [International Classification of Diseases of the 10th revision]. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4001> [date of access: February 18, 2025].
2. Психиатрия. *Национальное руководство, издательство Геотар-Медиа, под редакцией Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова.* 2022. [Psychiatry. National Leadership, Geotar-Media publishing house, edited by Yu.A. Alexandrovsky, N.G. Neznanov. 2022 (in Russ.)].
3. Sun H-L, Bai W, Li X-H, Huang H, Cui X-L, Cheung T, et al. Schizophrenia and inflammation research: a bibliometric analysis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 907851. doi: 10.3389/fimmu.2022.907851
4. Ключник Т.П. Воспаление как универсальный патофизиологический механизм хронических неинфекционных заболеваний. *Психиатрия.* 2023; 21(5): 7-16. [Klyushnik TP. Inflammation as a Universal Pathophysiological Mechanism of Chronic Non-Communicable Diseases. *Psychiatry.* 2023; 21(5): 7-16. (In Russ.)]. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-5-7-16
5. Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Голимбет В.Е., Зозуля С.А., Воронова Е.И. К созданию клинико-биологической концепции шизофрении: соучастие хронического воспаления и генетической предрасположенности в формировании психопатологических расстройств. *Психиатрия.* 2022; 20(2): 6-13. [Klyushnik TP, Smulevich AB, Golimbet VYe, Zozulya SA, Voronova EI. The creation of clinical and biological concept of schizophrenia: participation of chronic inflammation and genetic predisposition in the formation of psychopathological disorders. *Psychiatry.* 2022; 20(2): 6-13. (In Russ.)]. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13
6. Williams JA, Burgess S, Suckling J, Lalouis PA, Batool F, Griffiths SL, et al. Inflammation and brain structure in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders: a mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry.* 2022; 79(5): 498-507. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0407
7. Shebl N. Neuroinflammation and microglial activation in schizophrenia: an overview. In: Mohamed E. (eds)

Handbook of Neurodegenerative Disorders. Springer, Singapore. 2023. doi: 10.1007/978-981-19-3949-5_5-1

8. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Yo. Inflammation, Infection and Venous Thromboembolism. *Circ Res.* 2021; 128(12): 2017–2036. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318225

9. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(9): 666–682. doi: 10.1038/s41569-021-00552-1

10. Cho A, McKelvey KJ, Lee A, Hudson AL. The intertwined fates of inflammation and coagulation in glioma. *Mamm Genome.* 2018; 29(11-12): 806–816. doi: 10.1007/s00335-018-9761-8

11. Bauer AT, Gorzelanny C, Gebhardt C, Pantel K, Schneider SW. Interplay between coagulation and inflammation in cancer: Limitations and therapeutic opportunities. *Cancer Treat Rev.* 2022; 102: 102322. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102322

12. Быков В.В., Венгеровский А.И., Удут В.В. Взаимосвязь воспаления и нарушений гемостаза при сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваниях. Вестник РАМН. 2022; 77(4): 261–266. [Bykov VV, Vengerovskii AI, Udut VV. The Relationship between Inflammation and Hemostasis Disorders in Cardiovascular and Infectious Diseases. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2022; 77(4): 261–266 (In Russ.).] doi: 10.15690/vramn2124

13. Mandel J, Casari M, Stepanyan M, Martyanov A, Deppermann C. Beyond Hemostasis: platelet innate immune interactions and thromboinflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 3868. doi: 10.3390/ijms23073868

14. Levi M. The coagulant response in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008; 29(4): 627–42, viii. doi: 10.1016/j.ccm.2008.06.006

15. Fu H, Hou D, Xu R, You Q, Li H, Yang Q, et al. Risk prediction models for deep venous thrombosis in patients with acute stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Nurs. Stud.* 2024; 149: 104623. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2024.104844

16. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: insights from the theory of general pathological processes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 7910. doi: 10.3390/ijms24097910

17. Chan JKN, Wong CSM, Yung NCL, Chen EYH, Chang WC. Excess mortality and life-years lost in people with bipolar disorder: an 11-year population-based cohort study. *Epidemiology and Psychiatric Sciences.* 2021; 30: e39. doi: 10.1017/S2045796021000305

18. Paljärvi T, Herttua K, Taipale H, Lähteenvuo M, Tanskanen A, Fazel S, et al. Cause-specific excess mortality after first diagnosis of bipolar disorder: population-based cohort study. *BMJ Ment Health.* 2023; 26(1): e300700. doi: 10.1136/bmjment-2023-300700

19. Santa Cruz EC, Zandonadi FDS, Fontes W, Sussulini A. A pilot study indicating the dysregulation of the complement and coagulation cascades in treated schizophrenia and bipolar disorder patients. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2021, 1869(8): 140657. doi: 10.1016/j.bbapap.2021.140657

20. Chow V, Reddel C, Pennings G, Scott E, Pasqualon T, et al. Global hypercoagulability in patients with schizophrenia receiving long-term antipsychotic therapy. *Schizophr Res.* 2015; 162(1-3): 175–82. doi: 10.1016/j.schres.2014.12.042

21. Hoirisch-Clapauch S, Nardi AE. Psychiatric remission with warfarin: should psychosis be addressed as plasminogen activator imbalance. *Med Hypotheses.* 2013; 80(2): 137–41. doi: 10.1016/j.mehy.2012.11.011

22. Ключник Т.П., Бархатова А.Н., Шешенин В.С., Андросова Л.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., и др. Особенности иммунологических реакций у пациентов пожилого и молодого возраста с обострением шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121(2): 53–59. doi: 10.17116/jnevro202112102153

23. Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Романов Д.В. Бредовые расстройства при параноидной шизофрении (иммунологические аспекты). *Психиатрия.* 2023; 3: 6–12. [Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Romanov DV, Lobanova VM. Clinical and immunological aspects of delusional disorders in paranoid schizophrenia. *Psychiatry.* 2023; 21(2): 6–16. (In Russ.).] doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16

24. Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Зозуля С.А., Алексеева А.Г., Ключник Т.П. Сравнительные характеристики маркеров воспаления при болезни Альцгеймера у мужчин и женщин. *Психиатрия.* 2024; 22(3): 14–23. [Androsova LV, Mikhaylova NM, Zozulya SA, Alekseeva AG, Klyushnik TP. Comparative characteristics of inflammatory markers in Alzheimer's Disease in males and females. *Psychiatry.* 2024; 22(3): 14–23. (In Russ.).] doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-3-14-23

25. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В., Отман И.Н., Пантелеева Г.П., и др. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»): Медицинская технология. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство». 2016: 32. [Klyushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Panteleeva GP, et al. Laboratory diagnostics in the monitoring of patients with endogenous psychoses («Neuro-immuno-test»): Medical technology. 2nd edition: Publishing House «Medical Information Agency». 2016: 32. (In Russ.).]

26. Karpova NS, Brusov OS, Oleichik IV, Stolyarov SA, Klyushnik TP. Hemostasis System in Patients with Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders. *Bull Exp Biol Med.* 2024, 176: 390–393. doi: 10.1007/s10517-024-06030-1

27. Гланц С.А. Медико-биологическая статистика. М., Практика, 1998. — 459 с. [Glantz SA. Primer of Biostatistics. Praktika, 1998. 459 p. (In Russ.).]

28. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с. [Trukhacheva NV. Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 384 p. (In Russ.).]

29. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Москва, Практическая медицина, 2011. [Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine. Moscow, Practical Medicine, 2011. (In Russ.)].
30. Зозуля С.А., Омельченко М.А., Сарманова З.В., Мигалина В.В., Каледя В.Г., Ключник Т.П. Особенности воспалительного ответа при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2021; 19(2): 29-38. [Zozulya SA, Omelchenko MA, Sarmanova ZV, Migalina VV, Kaleda VG, Klyushnik TP. Features of Inflammatory Response in Juvenile Depression with Attenuated Symptoms of Schizophrenic Spectrum. *Psychiatry*. 2021; 19(2): 29-38. (In Russ.)]. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38

Сведения об авторах

Карпова Наталья Сергеевна – научный сотрудник лаборатории нейрехимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: nat_karpova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2061-8097>

Зозуля Светлана Александровна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: s.ermakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

Шишковская Татьяна Игоревна – младший научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: ttnszy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>

Столяров Сергей Александрович – заведующий клиническим отделением № 3, врач-психиатр высшей категории, младший научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: ncpz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9872-141X>

Олейчик Игорь Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: i.oleichik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

Ключник Татьяна Павловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией нейроиммунологии, директор ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: klushnik2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

Information about the authors

Natalia S. Karpova – researcher of the Laboratory of Neurochemistry, Mental Health Research Center; e-mail: nat_karpova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2061-8097>

Svetlana A. Zozulya – Cand. Sc (Biol.), leading researcher of the Laboratory of Neuroimmunology, Mental Health Research Center; e-mail: s.ermakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

Tatyana I. Shishkovskaia – junior researcher of the Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, Mental Health Research Center; e-mail: ttnszy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>

Sergey A. Stolyarov – Head of Clinical Department No. 3, clinical psychiatrist of the highest category, junior researcher of the Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, Mental Health Research Center; e-mail: ncpz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9872-141X>

Igor V. Oleichik – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, Mental Health Research Center; e-mail: i.oleichik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

Tatyana P. Klyushnik – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Laboratory of Neuroimmunology, director of the Mental Health Research Center; e-mail: klushnik2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ФРАЙБЕРГА – КЕЛЕРА ОРИГИНАЛЬНЫМ МЕТОДОМ

**Лучшев М.Д.,
Гуди С.М.,
Скуратова Л.К.,
Жидков С.К.,
Пахомов И.А.**

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Новосибирский научно-
исследовательский институт
травматологии и ортопедии
им. Я.Л. Цивьяна» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации (630091, г. Новосибирск,
ул. Фрунзе, 17, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Лучшев Матвей Дмитриевич,
e-mail: mat.luchshev@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Актуальность проблемы лечения пациентов с болезнью Фрайберга – Келера обусловлена высокой заболеваемостью, гендерными и возрастными особенностями пациентов, а также недоказанной эффективностью отдельных методов лечения.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность хирургического лечения пациентов с болезнью Фрайберга – Келера оригинальным методом остеохондропластики головки плюсневой кости.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 35 пациентов, страдающих болезнью Фрайберга – Келера и получавших хирургическое лечение в ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России» в 2010–2020 гг.

Результаты. Анализ результатов показал хорошие клинические исходы хирургического лечения. Отмечена положительная динамика показателей болевого синдрома $VAS\ preOP - 59.1 \pm 13.7$, $VAS\ postOP - 31.4 \pm 9.0$ ($p < 0,001$) и функционального показателя для переднего отдела стопы $AOFAS\ preOP - 62.3 \pm 11.6$, $AOFAS\ postOP - 76.9 \pm 8.6$ ($p < 0,001$). Структура осложнений и нежелательных явлений включала в себя: контрактуру плюснефалангового сустава, частичный лизис трансплантата, синдром «болезненного донорского места» и поверхностную инфекцию области хирургического вмешательства (ИОХВ).

Заключение. Результаты лечения пациентов с болезнью Фрайберга – Келера методом остеохондропластики головки поражённой плюсневой кости являются хорошими. Однако существует необходимость проведения дальнейшего исследования эффективности метода.

Ключевые слова: болезнь Фрайберга-Келера, болезнь Келлера II, болезнь Фрайберга, остеохондропластика

Статья поступила: 29.08.2024
Статья принята: 13.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Лучшев М.Д., Гуди С.М., Скуратова Л.К., Жидков С.К., Пахомов И.А. Результаты хирургического лечения пациентов с болезнью Фрайберга – Келера оригинальным методом. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 192-200. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.19

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH FREIBERG – KOHLER DISEASE BY ORIGINAL METHOD

**Luchshev M.D.,
Gudi S.M.,
Skuratova L.K.,
Zhidkov S.K.,
Pakhomov I.A.**

Novosibirsk Research Institute
of Traumatology and Orthopaedics n.a.
Ya.L. Tsivian (Frunze str. 17, Novosibirsk
630091, Russian Federation)

Corresponding author:
Matvey D. Luchshev,
e-mail: mat.luchshev@gmail.com

RESUME

Background. The relevance of the problem of treating patients with Freiberg – Kohler disease is due to high morbidity, gender and age characteristics of patients, as well as the unproven effectiveness of individual treatment methods.

The aim. To evaluate the clinical effectiveness of surgical treatment of patients with Freiberg – Kohler disease by the original method of osteochondroplasty of the metatarsal head.

Materials and methods. A retrospective analysis of the treatment results of 35 patients suffering from Freiberg – Kohler disease and receiving surgical treatment at the Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivian in 2010–2020 was conducted.

Results. The analysis of the results showed good clinical outcomes of surgical treatment. Positive dynamics of pain syndrome indices VAS preOP – 59.1 ± 13.7 , VAS postOP – 31.4 ± 9.0 ($p < 0.001$) and functional index for the forefoot AOFAS preOP – 62.3 ± 11.6 , AOFAS postOP – 76.9 ± 8.6 ($p < 0.001$) were noted. The structure of complications and adverse events included contracture of the metatarsophalangeal joint, partial lysis of the graft, painful donor site syndrome and superficial infection.

Conclusion. The results of treatment of patients with Freiberg – Kohler disease by osteochondroplasty of the head of the affected metatarsal bone are good. However, there is a need for further study of the effectiveness of the method.

Key words: Freiberg – Kohler disease, Kohler disease II, Freiberg disease, osteochondroplasty

Received: 29.08.2024
Accepted: 13.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Luchshev M.D., Gudi S.M., Skuratova L.K., Zhidkov S.K., Pakhomov I.A. Results of surgical treatment of patients with Freiberg – Kohler disease by original method. *Acta biomecnica scientifica*. 2025; 10(4): 192-200. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.19

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Фрайберга – Келера — дегенеративно-некротическое заболевание из группы остеохондропатий, поражающее головки II-V (малых) плюсневых костей. Первое упоминание о заболевании в доступной литературе датируется 1914 годом, когда американский хирург А. Freiberg опубликовал отчет о лечении 6 пациентов, страдающих данной патологией. В то же время, в 1915 году немецкий рентгенолог А. Köhler впервые в европейской литературе опубликовал результаты наблюдения за пациентами с остеохондропатией головок малых плюсневых костей [1, 2, 3, 4].

В настоящее время, согласно данным литературы, патогенез развития заболевания объясняют поражением микрососудистого русла [3, 5, 6, 7]. Современным взглядом на этиологию процесса считается эпифизарная ишемия, с переходом в резорбцию губчатого вещества головки пораженной плюсневой кости, с последующим коллапсом субхондральной кости и, в конечном итоге, грибовидной деформацией головки с выраженными дегенеративными изменениями плюснефалангового сустава [8]. Кроме того, потеря костного вещества дорзальных отделов головки плюсневой кости, обуславливает возникновение дефекта, в который смещается основная фаланга пальца, с формированием подвывиха в плюснефаланговом суставе и развитием молоткообразной деформации пальца [1, 3, 5, 6].

В профессиональной литературе представлено множество вариантов лечения болезни Фрайберга – Келера. Консервативное лечение показано лишь на ранних стадиях заболевания [9-12]. Однако в ортопедической практике большинство пациентов обращаются за помощью на поздних стадиях заболевания с развернутой клиникой деформирующего артроза пораженного плюснефалангового сустава. Существует 3 типа хирургических вмешательств по данной патологии: паллиативные, «суставоразрушающие», «суставо-сохраняющие» [3, 7, 13]. Современными тенденциями хирургического лечения являются снижение травматичности вмешательства в сочетании с максимальной сохранностью функции пораженного сустава. Наиболее распространённым методом хирургического лечения пациентов с болезнью Фрайберга – Келера считается корригирующая остеотомия Gauthier, к сожалению, обладающая серьезными недостатками, а именно: укорочение плюсневой кости, высокий риск некроза ротируемой головки плюсневой кости и, в связи с этим, повышенный риск осложнений, ведущий к неприемлемо высокому количеству плохих результатов [2, 10, 14, 15].

С целью избежания негативных последствий операции Gauthier, в клинике Новосибирского НИИТО им Я.Л. Цивьяна предложен метод остеохондропластики пораженной головки плюсневой кости в комплексе лечения пациентов с болезнью Фрайберга – Келера, который позволяет и в полной мере обеспечить коррекцию сопутствующей деформации и воздействовать на все звенья патогенеза заболевания (некроз головки

плюсневой кости, коллапс губчатого вещества, подвывих основной фаланги).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, страдающих болезнью Фрайберга – Келера, получавших хирургическое лечение в отделении патологии стопы и голеностопного сустава Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна в 2010–2020 годах оригинальным методом остеохондропластики. Все пациенты на момент поступления подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Материалом анализа послужили амбулаторные карты, рентгеновские снимки, компьютерные томограммы, истории болезни 35 пациентов (4 (11 %) мужчин, 31 (89 %) женщина, средний возраст $38,6 \pm 11,5$), страдающих болезнью Фрайберга – Келера.

Наиболее частой локализацией поражения отмечена головка II плюсневой кости, что встретилось у 32 (91 %) пациентов; у 3 (9 %) пациентов была поражена головка III плюсневой кости. Кроме того, 1 (3 %) пациент имел двустороннее поражение головок II плюсневых костей. Систематизацию по стадии патологического процесса проводили в соответствии с классификацией Смилли (Smillie), при этом у 32 (91 %) пациентов по данным лучевой диагностики была установлена V стадия заболевания, у 3 (9 %) пациентов – IV стадия.

При оценке результатов использовали клинический, рентгенологический, томографический, хирургический, функциональный и статистический методы.

Клинический метод обследования проводили у всех пациентов на момент поступления в стационар. При осмотре оценивались деформации пальца и экзостоза тыльной поверхности плюснефалангового сустава, степень адаптации пальца к поверхности методом теста «бумажной полоски».

Оценку рентгенологических показателей осуществляли путем рентгенографии обеих стоп в прямой и боковой проекциях в опоре до операции, через 6 недель и через один год после операции. На стандартных рентгенограммах оценивали сохранность линии Леливра (высота головки), наличие параартикулярных экзостозов, вовлеченность основной фаланги в дегенеративный процесс, наличие некротического фрагмента, наличие подвывиха пальца, соответствующего пораженной головке. Кроме того, для оценки восстановления анатомии головки плюсневой кости и стабильности фиксации остеохондрального аутоотрансплантата, всем проводили интраоперационный рентген-контроль.

При планировании хирургического вмешательства всем пациентам проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), на основании которой определялось наличие и степень подвывиха пальца, величина и смещение тыльного некротизированного фрагмента, величина сохранной подошвенной части головки плюсневой кости. Кроме того, 8 (23 %)

пациентам по показаниям проводилось контрольное МСКТ-исследование через 1 год.

Все пациенты (100 %) были прооперированы. Всем проводили ревизию зоны пораженной головки плюсневой кости, некрэктомию, замещение дефекта головки остеохондральным ауто трансплантатом, редукцию подвывиха пальца стопы, взятие остеохондрального трансплантата из преахиллярной зоны ипсилатеральной стопы. Оригинальный метод хирургического лечения пациентов с болезнью Фрайберга – Келера в разработан в клинике хирургии стопы Новосибирского НИИТО им Я.Л. Цивьяна и в 2020 году защищен патентом РФ (№ 2712005) [16], применение его одобрено локальным этическим комитетом. Хирургическое вмешательство проводили в условиях чистой операционной под спинномозговой анестезией, в положении на спине, в условиях кровоостанавливающего жгута на оперированной конечности. Выполняли линейный разрез над пораженным лучом стопы длиной 3–4 сантиметра с центром над плюснефаланговым суставом. Послойно рассекали кожу, подлежащие мягкие ткани, выделяли сухожилия длинного и короткого разгибателей пальца. Обнажали плюснефаланговый сустав, проводилась визуальная оценка площади некротического очага. Резецировались некротические ткани до «живой» кости. Далее осуществлялось формирование ложа трансплантата путем резекции некротического очага за счет выпиливания осцилляторной пилой и обработки высокоскоростными бурами, далее проводилось остеоперфорация участков склероза спицами Киршнера. Затем осуществляли взятие трансплантата из преахиллярной области. Размеры остеохондрального ауто трансплантата соответствовали размерам дефекта головки плюсневой кости. Основным этапом проводили замещение дефекта головки плюсневой кости заготовленным ауто трансплантатом, во всех случаях проводили внутреннюю фиксацию конструкциями (металлическими и биодеградируемыми). После имплантации и фиксации трансплантата осуществляли рентген-контроль, послойные швы на рану, накладывали асептическую повязку, «фигурное» бинтование. Всем пациентам проводили перевязки, осуществляли иммобилизацию оперированной стопы гипсовой шиной до верхней трети голени. Нагрузка на пораженную стопу исключалась на 6 недель, пациенты передвигались при помощи костылей. Всем пациентам проводилось реабилитационное лечение под контролем физиотерапевта и инструктора ЛФК. Всем пациентам рекомендовали санаторно-курортное лечение.

У всех пациентов болевой синдром оценивали по шкале VAS. Функциональные показатели оценивали по шкале AOFAS для малых лучей стопы, выбор данной шкалы для оценки, при всей присущей ей противоречивости, обусловлен ее безальтернативностью, так как не существует аналогов, оценивающих функциональные исходы хирургического лечения стопы [17]. Исследования проводили в день поступления пациента в стационар и через 12 месяцев после хирургического лечения путем анкетирования.

Сравнение изменений значений VAS и AOFAS до и после вмешательств проводилось критерием Вилкоксона. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0.05, т. е. различие считалось статистически значимым при достигнутом уровне $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При контрольном осмотре 29 (83 %) пациентов отметили улучшение клинической картины заболевания, а именно устранение жалоб на проминирующий экзостоз в области головки плюсневой кости и болезненный конфликт в обуви, а также восстановление опорной функции пальца пораженного луча стопы, значительное снижение болевого синдрома.

При оценке динамики рентгенологических показателей в 34 (97 %) клинических наблюдениях отмечено восстановление высоты головки (линии Леливра), устранение подвывиха пальца. Рентгенологические признаки интеграции и жизнеспособности трансплантата наблюдались в 34 (97 %) случаях. У 10 пациентов (29 %) при рентгенологической оценке отмечено прогрессия дегенеративных изменений, преимущественно у пациентов с наиболее запущенными стадиями заболевания.

Средний показатель интенсивности болевого синдрома по шкале VAS на момент поступления пациентов в стационар составлял – 59.1 ± 13.7 (40.0–80.0). Функция переднего отдела стопы на момент поступления оценивалась по шкале AOFAS, при этом средний показатель составил – 62.3 ± 11.6 (42.0–80.0). На контрольном осмотре через 12 месяцев средний показатель интенсивности болевого синдрома по шкале VAS составил 31.4 ± 9.0 (20.0–50.0). Показатель функции переднего отдела стопы по шкале AOFAS увеличился до 76.9 ± 8.6 (62.0–90.0) после операции (табл. 1).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1

Пациент К. (ИБ 174643) обратился на амбулаторный прием 12.04.2019 с жалобами на боль в области переднего отдела правой стопы, болезненный конфликт в обуви, ограничение движений во 2-ом плюснефаланговом суставе. Пациент обследован амбулаторно. Установлен диагноз: болезнь Фрайберга – Келера 2-го луча правой стопы на стадии фрагментации (IV ст. по Smillie). Деформирующий остеоартроз 2-го плюснефалангового сустава правой стопы 2–3 степени (рис. 1, 2).

Пациент оперирован. Пациенту проведено: ревизия зоны пораженной головки плюсневой кости, некрэктомию, замещение дефекта головки остеохондральным ауто трансплантатом, фиксация его биодеградируемым пином, редукция подвывиха пальца стопы, взятие остеохондрального трансплантата из преахиллярной зоны ипсилатеральной стопы (рис. 3).

ТАБЛИЦА 1
СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 1
COMPARISON OF SURGICAL TREATMENT RESULTS

Показатель	До	После	P
	ME [Q1; Q3] M±SD (min-max)	ME [Q1; Q3] M±SD (min-max)	
VAS	60 [50; 70] 59.14 ± 13.75 (40–80)	30 [25; 40] 31.43 ± 8.96 (20–50)	< 0.001
AOFAS	63 [54; 73] 62.34 ± 11.62 (42–80)	77 [69; 84] 76.91 ± 8.6 (62–90)	< 0.001

Примечание: критерий Вилкоксона; p – статистическая значимость различий.

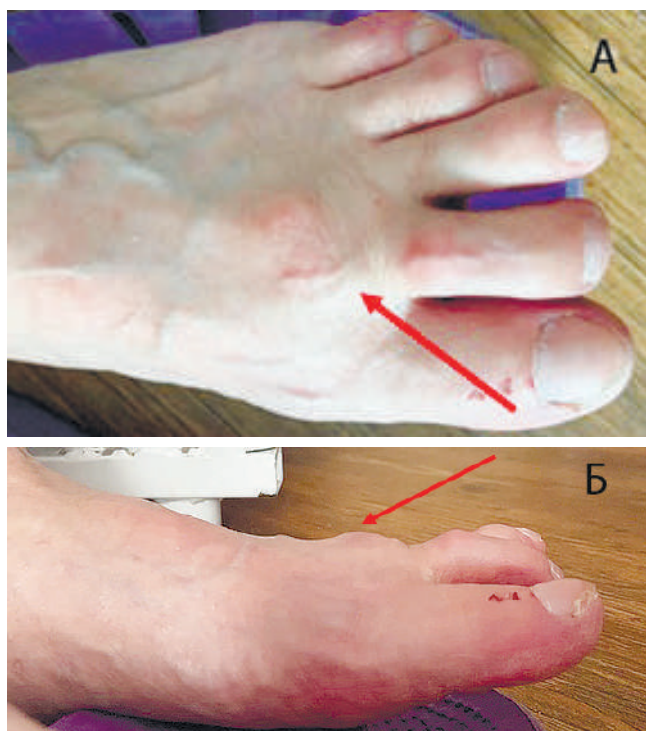


РИС. 1.
Пациент К (ИБ 174643) Фотография стопы в прямой (А) и боковой (Б) проекциях. Болезненный костно-хрящевой экзостоз с участком гиперемии кожи в области пораженного сустава (отмечено стрелкой)

FIG. 1.
Patient K (MH 174643) Photos of the foot in direct (A) and lateral (B) projection. Painful osteochondral exostosis with an area of skin hyperemia in the area of the affected joint (marked by arrow)

В послеоперационном периоде проводили перевязки, физиотерапевтическое лечение. Ортопедический режим включал в себя исключение нагрузки на стопу в течение 6 недель, иммобилизацию оперированной стопы гипсовой шиной. После окончания иммобилизации разрешали дозированную нагрузку на стопу и реабилитацию в условиях отделения восстановительного лечения.

Проведена оценка результата через 1 год после хирургического лечения. Отмечено снижение боли (VAS

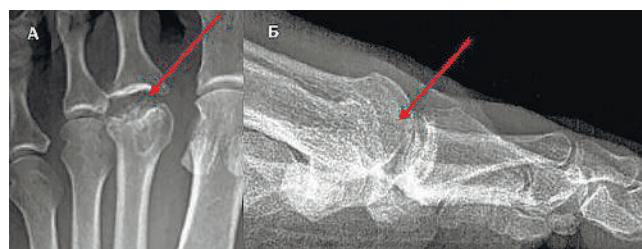


РИС. 2.
Пациент К, (ИБ 174643): прицельная рентгенография 2-го плюснефалангового сустава в прямой (А) и боковой (Б) проекциях. Дефект головки плюсневой кости, нарушение линии Леливра (отмечено стрелкой)

FIG. 2.
Patient K, (MH 174643): targeted radiography of the 2nd metatarsophalangeal joint in the direct (A) and lateral (B) projections. Defect of the metatarsal head, violation of Lelièvre's line (marked by arrow)

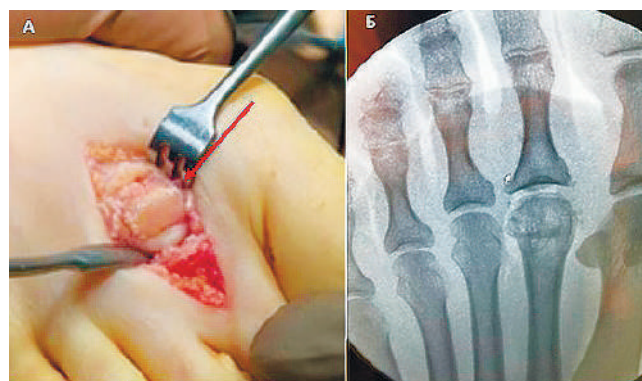


РИС. 3.
Пациент К, (ИБ 174643): интраоперационная фотография стопы (А). Восстановленная головка 2-ой плюсневой кости, замещенный остеохондральным трансплантатом дефект головки (отмечено стрелкой). Интраоперационный ЭОП-контроль (Б)

FIG. 3.
Patient K, (MH 174643): intraoperative photograph of the foot (A). Restored head of the 2nd metatarsal bone, head defect replaced by an osteochondral transplant (marked by arrow). Intraoperative RG-control (B)

ТАБЛИЦА 2

СТРУКТУРА ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ФРАЙБЕРГА – КЕЛЕРА

TABLE 2

STRUCTURE OF COMPLICATIONS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH FREIBERG – KOHLER DISEASE

№	Вид осложнения	Количество
<i>Осложнения, связанные с течением заболевания</i>		
1	Контрактура плюснефалангового сустава	3 (8,5%)
2	Коллапс трансплантата	1 (2,8%)
<i>Осложнения, связанные с техникой выполнения вмешательства</i>		
1	Синдром болезненного донорского места	1 (2,8%)
2	Поверхностная ИОХВ	1 (2,8%)
ИТОГО		6 (17 %)

preOP – 70, VAS postOP – 30), увеличение объема движений в плюснефаланговом суставе с 12° до 20°, хороший функциональный результат (AOFAS preOP – 56, AOFAS postOP – 86). Пациент носит стандартную обувь, отмечает отсутствие болезненного конфликта. При рентгенологическом исследовании отмечается восстановление линии Леливра, достаточная высота суставной щели, полная интеграция трансплантата, хороший результат (рис. 4).

Осложнения

В ходе работы отметили ряд осложнений двух типов, а именно А – связанные с течением заболевания, Б – связанные с техникой выполнения вмешательства (табл. 2).

Примечательно, что контрактура возникала у пациентов, которым проводилось хирургическое лечение в самых запущенных случаях с тяжелой степенью деформирующего остеоартроза плюснефалангового сустава. Сморщивание капсуло-лигаментарного аппарата плюснефалангового сустава, длительное существование подвывиха пальца, продолжительное функционирование сустава в условиях патологической биомеханики не позволяли добиться достаточного объема движений, не смотря на замещение дефекта головки плюсневой кости. Выраженных контрактур плюснефалангового сустава у пациентов, оперированных на менее запущенных стадиях заболевания, не отмечено.

Наиболее тяжёлым осложнением выявлен коллапс латерального отдела ауто трансплантата, предполагаемой причиной которого послужил некроз трансплантата с исходом в его разрушение при продолжающейся перегрузке этой зоны (Клинический пример № 2).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №2

Пациент Ш., ИБ 148721, обратился на амбулаторный прием 14.06.2016, обследован, установлен диагноз: Приобретенная плоская стопа. Hallux Valgus Bilateralis. Болезнь Фрайберга-Келера головки 2ой плюсневой кости левой стопы. Выставлены



РИС. 4.

Пациент К, (ИБ 174643): рентгенография правой стопы в прямой проекции. Замещенный дефект головки плюсневой кости, консолидированный ауто трансплантат, восстановление линии Леливра (отмечено стрелкой)

FIG. 4.

Patient K, (MH 174643): radiography of the right foot in a direct projection. Replaced defect of the metatarsal head, consolidated autograft, restoration of the Lelièvre line (marked by arrow)



РИС. 5.
 Пациент Ш., (ИБ 148721): рентгенография стопы пациента в прямой проекции до операции (А), через 6 недель (Б) после хирургического лечения, а также МСКТ-срез в аксиальной плоскости (В) через 12 месяцев после вмешательства. Зона некроза латерального отдела трансплантата (отмечено стрелкой)

FIG. 5.
 Patient Sh., (IB 168721): radiography of the patient's foot in a direct projection before surgery (A), 6 weeks (B) after surgical treatment, and CT- section in the axial plane (C) 12 months after the intervention. The area of necrosis of the lateral part of the transplant (marked by arrow)

показания к хирургическому лечению, пациент был госпитализирован в ФГБУ ННИИТО, оперирован. Проведено: остеохондропластика головки 2ой плюсневой кости остеохондральным аутоотрансплантатом из преахиллярной области по описанной выше методике, защищенной патентом. В послеоперационном периоде проводились перевязки, тромбопрофилактика. Ортопедический режим включал в себя ограничение нагрузки на стопу в течении 6 недель. На контрольном осмотре через 12 месяцев отметили контрактуру оперированного плюснефалангового сустава, пациент предъявлял жалобы на сохраняющийся болевой синдром. При проведении МСКТ-исследования оперированной стопы выявили коллапс латерального отдела трансплантата, кистозную его перестройку (рис.5).

У одного пациента отмечался синдром «болезненного донорского места». При дополнительном обследовании диагностирован частичный инсерционный отрыв ахиллова сухожилия, что явилось показанием для хирургического вмешательства. Пациенту проводили хирургическое лечение в объеме реинсерции ахиллова сухожилия. После реабилитационного лечения было отмечено полное купирование болевого синдрома и восстановление функции.

В одном из наблюдений у пациента была отмечена поверхностная инфекция области хирургического доступа. Пациенту проводили курс консервативного лечения, включавший в себя антибиотикотерапию и санационные перевязки. Окончательный результат лечения пациента удовлетворительный, учитывая поверхностный характер течения осложнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Фрайберга – Келера представляет собой сложный патологический процесс.

Дебют заболевания у пациентов приходится на подростковый возраст, когда появляются первые симптомы и запускается каскад дегенеративных процессов. При этом консервативная терапия носит лишь симптоматический характер и, как правило, малоэффективна [18]. В то же время, развернутая клиническая картина заболевания беспокоит пациентов уже в более зрелом возрасте [19]. Таким образом, актуальность проблемы лечения пациентов, страдающих болезнью Фрайберга – Келера обусловлена не эффективными результатами лечения, а также невозможностью полноценного восстановления анатомических взаимоотношений при использовании традиционных методов [2, 4, 7]. Многократно доказано то, что хирургическое лечение на ранних стадиях болезни, с одной стороны, характеризуется меньшей травматичностью, с другой стороны, приводит к гораздо лучшим функциональным и клиническим результатам [4, 13, 20]. Соглашаясь с вышеприведенными тезисами, опираясь на собственный опыт, стоит отметить, что отдельной проблемой лечения таких пациентов является их позднее обращение за квалифицированной помощью на стадии деформирующего артроза.

Методы лечения пациентов с болезнью Фрайберга – Келера многочисленны, результаты лечения противоречивы. Исторически наиболее часто использовали паллиативные вмешательства, такие как дебридмент и хейлэктомия плюснефалангового сустава,

декомпрессивная остеоперфорация головки плюсневой кости [2, 4, 21, 22]. Конец XX и начало XXI веков ознаменовался широким внедрением в клиническую практику современных методов диагностики, таких как МСКТ и МРТ, что радикально изменило подходы к лечению пациентов с болезнью Фрайберга – Келера. Точная диагностика особенностей, морфологического субстрата поражения позволила улучшить понимание патогенеза заболевания, что привело к практическому отказу от использования вышеупомянутых методов как изолированного вмешательства, так как они не влияют на патогенетические основы патологического процесса [20]. В наше время эти методы используют как паллиативные или как дополнения к более радикальным вмешательствам [4, 20]. Эволюция привела к появлению остеотомии Gauthier, долгое время считающейся операцией выбора [4, 14, 15, 21]. При всех несомненных ее достоинствах, данное вмешательство обладает существенными недостатками в виде нерадикальности удаления некротического очага и укорочении плюсневой кости. Безусловно, существует необходимость внедрения в практику метода хирургического лечения, лишённого указанных недостатков.

Контрольный осмотр через 12 месяцев после хирургического лечения оригинальный методом остеохондропластики показал статистически значимое уменьшение болевого синдрома и улучшение функции стопы у исследуемой группы пациентов. Однако важно отметить, что тяжесть и степень дегенеративных изменений в плюснефаланговом суставе, безусловно, определяет результат лечения. Настоящее исследование является ограниченным ввиду отсутствия группы сравнения, тем самым создавая необходимость проведения дальнейшего исследования эффективности метода.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании проведенного ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт пациентов, можно сделать вывод, что оригинальный метод остеохондропластики показал хорошие результаты при лечении пациентов, страдающих болезнью Фрайберга – Келера, а именно: улучшение клинической картины заболевания, снижение болевого синдрома в 2 раза (снижение показателей VAS с $59,14 \pm 13,75$ до $31,43 \pm 8,96$), улучшение функциональных показателей переднего отдела стопы (увеличение показателей AOFAS с $62,34 \pm 11,62$ до $76,91 \pm 8,6$).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Life in the fastlane. Freiberg Infracion. 2021. URL: <https://litfl.com/freiberg-infracion/> [date of access: May 21, 2021].
2. Schade VL. Surgical management of Freiberg's infraction: a systematic review. *Foot ankle specialist*. 2015; 8(6): 498-519. doi: 10.1177/1938640015585966
3. Cerrato RA. Freiberg's disease. *Foot ankle clin*. 2011; 16(4): 647-658. doi: 10.1016/j.fcl.2011.08.008
4. Trnka HJ, Lara JS. Freiberg's Infracion: surgical options. *Foot ankle clin*. 2019; 24(4): 669-676. doi: 10.1016/j.fcl.2019.08.004
5. Yoshimura I, Takao M, Wagner E, Stuffkens S, Dahmen J, Kerkhoffs GMMJ, et al. Evidence-based treatment algorithm for Freiberg Disease. *Cartilage*. 2024; 15(1): 58-64. doi: 10.1177/19476035231205676
6. Lui TH. Thompson and Hamilton type IV Freiberg's disease with involvement of multiple epiphyses of both feet. *BMJ Case Reports*. 2015; 2015: bcr2014206909. doi: 10.1136/bcr-2014-206909
7. Carmont MR, Rees RJ, Blundell CM. Current concepts review: Freiberg's disease. *Foot ankle int*. 2009; 30(2): 167-176. doi: 10.3113/FAI-2009-0167
8. Kenny L, Purushothaman B, Teasdale R, El-Hassany M, Parvin B. Atypical presentation of acute Freiberg Disease. *J Foot Ankle Surg*. 2017; 56(2): 385-389. doi: 10.1053/j.jfas.2016.11.001
9. Kilic A, Cepni KS, Aybar A, Polat H, May C, Parmak-sizoglu AS. A comparative study between two different surgical techniques in the treatment of late-stage Freiberg's disease. *Foot Ankle Surgery*. 2013; 19(4): 234-238. doi: 10.1016/j.fas.2013.06.004
10. Pereira BS, Frada T, Freitas D, Varanda P, Vieira-Silva M, Oliva XM, et al. Long-term follow-up of dorsal wedge osteotomy for pediatric Freiberg disease. *Foot ankle int*. 2016; 37(1): 90-95. doi: 10.1177/1071100715598602
11. Okutan AE, Ayas MS, Öner K, Turhan AU. Metatarsal head restoration with tendon autograft in Freiberg's Disease: A Case Report. *J Foot Ankle Surg*. 2020; 59(5): 1109-1112. doi: 10.1053/j.jfas.2019.06.010
12. Longworth R, Short L, Horwood A. Conservative treatment of Freiberg's infraction using foot orthoses: A tale of two prescriptions presented as a case study to open debate. *Foot (Edinb.)*. 2019; 41: 59-62. doi: 10.1016/j.foot.2019.07.002
13. Alhadhoud MA, Alsiri NF, Daniels TR, Glazebrook MA. Surgical interventions of Freiberg's disease: A systematic review. *Foot Ankle Surg*. 2020; 27(6): 606-614. doi: 10.1016/j.fas.2020.08.005
14. Georgiannos D, Tsikopoulos K, Kitridis D, Givisis P, Bisbinas I. Osteochondral autologous transplantation versus dorsal closing wedge metatarsal osteotomy for the treatment of Freiberg infraction in athletes: a randomized controlled study with 3-year follow-up. *The American journal of sports medicine*. 2019; 47(10): 2367-2373. doi: 10.1177/0363546519859549
15. Helix-Giordanino M, Randier E, Frey S, Piclet B, French association of foot surgery. Treatment of Freiberg's disease by Gauthier's dorsal cuneiform osteotomy: Retrospective study of 30 cases. *Orthopaedics Traumatology: Surgery and Research*. 2015; 101(6): S221-S225. doi: 10.1016/j.otsr.2015.07.010
16. Кузнецов В.В., Пахомов И.А., Гуди С.М. Способ восстановления головки плюсневой кости стопы при

болезни Келлера II-Фрайберга // Патент РФ № 2712005. Патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России). 2020. МПК А61В 17/56; заявлено 11.02.2019; опубликовано 23.01.2020. [Kuznetsov VV, Pakhomov IA, Gudi SM. Method for restoring the head of the metatarsal bone of the foot in Keller II-Freiberg disease // Russian Federation Patent No. 2712005. Patent holder: Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBI «NIIITO named after Ya.L. Tsivyan» of the Ministry of Health of the Russian Federation). 2020. IPC A61B 17/56; declared 11.02.2019; published 23.01.2020. (In Russ.)].

17. Мо Ц., Ригин Н.В., Бобров Д.С., Слияков Л.Ю. Анкеты и шкалы для оценки состояния стопы и голеностопного сустава. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2016; 4(230): 5–11. [Мо JLYu, Rigin NV, Bobrov DS, Slinyakov LYu. Outcome rating scales for clinical evaluation of foot and ankle. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2016; 4(230): 5–11. (In Russ.)].

18. Mandell GA, Harcke HT. Scintigraphic manifestations of infraction of the second metatarsal (Freiberg's disease). *J Nucl Med*. 1987; 28(2): 249-251.

19. Гуди С., Лучшев М., Кузнецов В., Скуратова Л., Прокаев Ф., Пахомов И. Болезнь Фрайберга-Келера: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2022; 28(3): 431-443. [Gudi S., Luchshev M., Kuznetsov V., Skuratova L., Prokaev F., Pakhomov I. Freiberg-Köhler disease: clinical manifestations, diagnostics, and treatment (literature review). *Genij Ortopedii*. 2022; 28(3): 431-443. (In Russ.)]. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-3-431-443

20. Wax A, Leland R. Freiberg Disease and avascular necrosis of the metatarsal heads. *Foot ankle clinics*. 2019; 24(1): 69-82. doi: 10.1016/j.fcl.2018.11.003

21. Freiberg AH. Infraction of the second metatarsal bone — a typical injury. *Trans South Surg Gynecol Assoc*. 1914; 26: 171.

22. El Mahboub N. Evaluation of treatment of Freiberg disease by debridement and metatarsal head resection. *The Egyptian Orthopaedic Journal*. 2019; 54(2): 187. doi: 10.4103/eoj.eoj_58_19

Сведения об авторах

Лучшев Матвей Дмитриевич – аспирант, врач травматолог-ортопед ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России; e-mail: mat.luchshev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4975-9494>

Гуди Сергей Михайлович – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, врач травматолог-ортопед, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России; e-mail: smgudinsk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1851-5566>

Скуратова Лилия Константиновна – младший научный сотрудник, врач травматолог-ортопед ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России; e-mail: lilipetrov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3736-3270>

Жидков Сергей Константинович – аспирант, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России; e-mail: sergayworld@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4768-9530>

Пахомов Игорь Анатольевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач травматолог-ортопед, заведующий травматолого-ортопедического отделения № 5, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: pahomovigor@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1501-0677>

Information about the authors

Matvey D. Luchshev – graduate student, traumatologist-orthopedist; Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan; e-mail: mat.luchshev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4975-9494>

Sergey M. Gudi – Cand. Sci. (Med.), junior researcher, traumatologist-orthopedist; Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan; e-mail: smgudinsk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1851-5566>

Liliya K. Skuratova – junior researcher, traumatologist-orthopedist, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan; e-mail: lilipetrov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3736-3270>

Sergey K. Zhidkov – graduate student, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan, e-mail: sergayworld@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4768-9530>

Igor A. Pakhomov – Dr. Sci. (Med.), senior researcher, traumatologist-orthopedist; Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan, e-mail: pahomovigor@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1501-0677>

ХИРУРГИЯ SURGERY

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ПАНКРЕОНЕКРОЗА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Черданцев Д.В.,
Носков И.Г.,
Тахтобин Е.Г.**

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Красноярский государственный
медицинский университет имени
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (660022,
Красноярский край, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, зд. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Носков Игорь Геннадьевич,
e-mail: igornoskov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Панкреонекроз — диффузные или очаговые зоны нежизнеспособной паренхимы поджелудочной железы, которые, как правило, сочетаются с некрозом забрюшинной жировой клетчатки и сопровождаются высоким риском развития грозных осложнений, таких как сепсис, синдром системного воспалительного ответа, полиорганная недостаточность и другие. Частота летальности при инфицированном панкреонекрозе достигает 60-80 %, представляя огромную проблему неотложной абдоминальной хирургии. Панкреонекроз чаще развивается у людей молодого и среднего возраста, что делает его и важной социальной проблемой. Несмотря на последние достижения в области панкреатологии, совершенствования методов диагностики и появления новых методов лечения, сохраняются трудности в выборе оптимальной лечебно-диагностической тактики при панкреонекрозе.

В обзорной статье мы проанализировали последние исследования, представленные в открытых источниках, посвященные диагностике и лечению острого панкреатита. Поиск научных публикаций был произведен в электронной базе данных Научной библиотеки России (eLibrary.ru) и Национальной медицинской библиотеки США (PubMed.org) на русском и английском языках. В качестве поисковых запросов использовались следующие ключевые слова: острый панкреатит (acute pancreatitis), панкреонекроз (necrotizing pancreatitis), УЗИ (ultrasound), КТ (CT), МРТ (MRI), ЭУС (EUS), а также их сочетания с целью сужения поиска проблематики. В работе подробно рассмотрены методы лучевой диагностики панкреонекроза (УЗИ, КТ, МРТ, ЭУС), которые позволяют выявить некроз паренхимы поджелудочной железы, наличие местных осложнений острого панкреатита и оценить степень тяжести. Авторы анализируют преимущества и ограничения каждого метода, а также обсуждают особенности интерпретации результатов. В частности, исследована роль лучевых методов исследования для оценки степени тяжести острого панкреатита в сравнении с общепризнанными шкалами – MCTSI, BISAP, APACHE-II, SOFA, Ranson и показателем С-реактивного белка. Также систематизированы данные по диагностическим критериям синдрома разобщения панкреатического протока.

Статья будет полезна для специалистов в области лучевой диагностики, хирургов и других медицинских работников по смежным специальностям.

Ключевые слова: острый панкреатит, панкреонекроз, диагностика, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, МРТ, ЭУС

Статья поступила: 25.12.2024
Статья принята: 19.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Черданцев Д.В., Носков И.Г., Тахтобин Е.Г. Лучевая диагностика панкреонекроза: современный взгляд (обзор литературы). Acta biomedica scientifica. 2025; 10(4): 201-213. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.20

IMAGING MODALITIES FOR NECROTIZING PANCREATITIS: WHAT'S NEW (LITERATURE REVIEW)

**Cherdantsev D.V.,
Noskov I.G.,
Takhtobin E.G.**

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Partizana Zheleznyaka st., 1, Krasnoyarsk region, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation)

Corresponding author:
Igor G. Noskov,
e-mail: igornoskov@mail.ru

RESUME

Pancreatic necrosis is the most severe form of acute pancreatitis, which is accompanied by a high risk of developing serious complications such as sepsis, peritonitis, multiple organ failure, etc. The mortality rate of pancreatic necrosis reaches 60–80 %, according to many authors, representing a huge problem of emergency abdominal surgery. Pancreatic necrosis most often develops in young and middle-aged people, which makes it an important social problem. Despite recent advances in pancreatology, improvement of diagnostic methods, and the emergence of new treatment methods, difficulties in choosing the optimal treatment and diagnostic tactics for pancreatic necrosis remain.

In this review article, we analyzed new studies presented in open sources devoted to the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. The search for scientific publications was conducted in the electronic database of the Scientific Library of Russia (eLibrary.ru) and the US National Library of Medicine (PubMed.org) in Russian and English. The following keywords were used as search queries: acute pancreatitis, pancreatic necrosis, ultrasound, CT, MRI, EUS, as well as their combinations in order to narrow the search for the problem. The article examines in detail the methods of radiation diagnostics of pancreatic necrosis (ultrasound, CT, MRI, EUS), which allow us to identify necrosis of the pancreatic parenchyma, the presence of "local" complications of acute pancreatitis and assess the severity. The authors analyze the advantages and limitations of each method, and discuss the features of interpreting the results. In particular, the role of radiological examination methods for assessing the severity of acute pancreatitis was studied in comparison with generally accepted scales: MCTSI, BISAP, APACHE-II, SOFA, Ranson and the C-reactive protein index. Data on diagnostic criteria for pancreatic duct disconnection syndrome were also systematized.

The article will be useful for specialists in the field of radiation diagnostics, surgeons and other medical workers in related specialties involved in the treatment of acute diseases of the pancreas.

Key words: acute pancreatitis, necrotizing pancreatitis, diagnostics, ultrasound examination, computed tomography, MRI, EUS

Received: 25.12.2024
Accepted: 19.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Cherdantsev D.V., Noskov I.G., Takhtobin E.G. Imaging modalities for necrotizing pancreatitis: what's new (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 201-213. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.20

ВВЕДЕНИЕ

Панкреонекроз (ПН) или некротический панкреатит встречается у 15–20 % больных острым панкреатитом (ОП), клинически всегда проявляется средней или тяжелой степенью заболевания, характеризуется формированием очагов некроза в паренхиме поджелудочной железы (ПЖ) или окружающей клетчатке различного объема и развитием эндотоксикоза [1].

Показатель летальности при ПН составляет 20–30 %, представляя серьезную социальную значимость проблемы [2, 3]. В 20–30 % случаев ПН развивается инфицированный панкреонекроз (ИПН) [4]. Стоит отметить и возрастающую заболеваемость острым панкреатитом (ОП), которая повсеместно регистрируется в пределах 40–110 случаев на 100 тысяч населения [5].

Такие неутешительные данные диктуют продолжать исследования в области диагностики и лечения ОП и ПН. Имеется запрос на мультидисциплинарный подход в диагностике ОП, который указывает на необходимость анализа показателей биологических предикторов (лабораторных данных) и лучевые методы исследования [6].

Для унификации лечебно-диагностической тактики принята пересмотренная классификация острого панкреатита в 2012 в Атланте на основе международного консенсуса, согласно которой выделяют две фазы ОП [7]:

1. ранняя – протекающая в течение первой недели заболевания и характеризующаяся воспалением, переходящим в некроз с его осумкованием, либо полной регрессией воспалительного очага;
2. поздняя – начинается спустя неделю, длится месяцами и проявляется увеличением зоны некроза, присоединением инфекции и полиорганной недостаточностью.

Первостепенной задачей в определении лечебной тактики является диагностический этап. В этом контексте лучевые методы диагностики играют важную роль, влияя на выбор оптимальной стратегии лечения и мониторинга. В настоящее время существует несколько общепризнанных методов неинвазивной лучевой диагностики ПН: трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), эндоскопическая ультрасонография (ЭУС). Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки, показания и противопоказания, которые необходимо учитывать при выборе метода исследования [8, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизировать данные о последних тенденциях лучевой диагностики панкреонекроза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения:

1. Полное соответствие тематике систематического обзора;
2. Оригинальные исследования, опубликованные в рецензируемых научных изданиях и включенные в индексируемые базы данных;
3. Когортные исследования, рандомизированные контролируемые исследования;
4. Приведены данные о результатах лучевой диагностики острого панкреатита и панкреонекроза (УЗИ, КТ, МРТ, ЭУС).

Критерии исключения:

1. Экспериментальные, медико-экономические исследования;
2. Клинические случаи (наблюдения).

Обзорные статьи (систематические обзоры и мета-анализы) рассматривались отдельно, в синтез результатов не включались, анализировалась методология исследования, представление данных и критический подход к результатам.

Поиск научных публикаций был произведен в электронной базе данных Научной библиотеки России (eLibrary.ru) и Национальной медицинской библиотеки США (PubMed.org) на русском и английском языках. В качестве поисковых запросов использовались следующие ключевые слова: острый панкреатит (acute pancreatitis), панкреонекроз (pancreatic necrosis), УЗИ (ultrasound), КТ (CT), МРТ (MRI), ЭУС (EUS), а также их сочетания с целью сужения поиска проблематики. В результате поисковых запросов на eLibrary.ru и PubMed перечень актуальных работ сузился до 349 исследований.

Далее были рассмотрены 349 исследований после фильтра включений и исключений, удаления повторяющихся работ. В дальнейшем отобраны 153 публикации, повторно изучены названия, детально проанализированы рефераты (аннотации) работ, авторы, год публикации, страна, медицинские центры (клиники), цели, задачи и дизайн исследования, статистическая обработка данных, полученные результаты. В результате в исследование было включено 65 работ. Поисковая стратегия представлена рис. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

УЗИ является наиболее доступным и безопасным методом лучевой диагностики ОП и ПН, который позволяет быстро получить информацию о состоянии ПЖ. Однако УЗИ не всегда позволяет точно определить степень распространения ПН и диагностировать его осложнения [10].

УЗИ является скрининговым методом исследования необходимым для первоначальной (на этапе госпитализации пациентов с ОП) оценки морфофункционального состояния паренхимы ПЖ. УЗИ также позволяет исследовать состояние желчного пузыря,

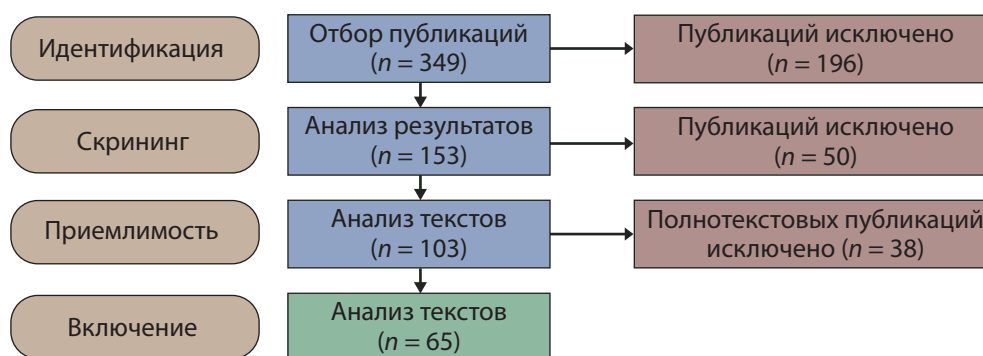


РИС. 1.
Поисковая стратегия включения исследований в обзор

FIG. 1.
Search strategy for inclusion of studies in the review

билиарной системы, морфологию забрюшинной клетчатки, сосудов и визуализировать выпот в брюшной полости [11].

Наиболее частыми и достоверными ультразвуковыми признаками ОП является наличие отека и увеличение в размерах ПЖ. В то же время при ОП легкой и средней степени тяжести УЗИ-картина паренхимы ПЖ может быть абсолютно неизменённой [12].

Также стоит сказать, что УЗИ уже на начальном этапе может диагностировать билиарную этиологию ОП (наличие конкрементов в общем желчном протоке и синдром билиарной гипертензии) [13, 14].

При более детальном УЗИ данный метод позволяет выявить местные осложнения ОП и ПН в виде скоплений в забрюшинной клетчатке, определить их размер и локализацию, а в дополнении ЦДК – нарушение венозного оттока в системе воротной вены (тромбоз) [15].

При этом во время УЗИ возникают трудности с визуализацией непосредственно некроза ПЖ. В связи с чем, в последнее время появляются работы о роли трансабдоминального УЗИ с контрастированием, которое позволяет дифференцировать неизменённую паренхиму ПЖ и очаги панкреонекроза. Однако в настоящее время применение данного метода ограничено несколькими факторами: отсутствие необходимого оборудования, стоимость контрастных препаратов, небольшое количество специалистов, владеющих методикой. В этой связи исследования диагностических и прогностических возможностей контраст-усиленного УЗИ в настоящее время продолжают [16].

УЗИ играет важную роль и в лечебной тактике, при проведении инвазивных перкутанных вмешательств. УЗИ служит навигацией для перкутанной пункции и дренирования ОПЖС, ОНС и псевдокист ПЖ. Главным требованием для успешности манипуляции является наличие так называемого «ультразвукового окна», то есть безопасного доступа для пункции, которое позволяет избежать таких осложнений, как кровотечение и перфорация полого органа. В ряде случаев данная манипуляция является безальтернативной, что указывает на сохраняющуюся актуальность вмешательств под УЗ-навигацией. Еще одним важным преимуществом малоинвазивных вмешательств под УЗ-навигацией перед

другими методами пункций и дренирования является доступность и достаточная простота выполнения, не требующая специализированной операционной, дополнительного дорогостоящего оборудования. Также неоспоримым достоинством чрескожных манипуляций под УЗ-наведением является возможность их выполнения у тяжелых и коморбидных пациентов под местной анестезией, поскольку в большинстве случаев отсутствует необходимость в общей анестезии [17].

Таким образом, УЗИ является ценным диагностическим методом исследования при ОП и ПН, по результатам которого возможно определить дальнейшую лечебно-диагностическую тактику, а также выполнить инвазивные вмешательства при наличии соответствующих показаний.

Компьютерная томография

Мультиспиральная компьютерная томография (КТ или МСКТ) — это более точный метод лучевой диагностики, который позволяет получить детальное изображение ПЖ и окружающих её органов, сосудов и забрюшинной клетчатки [18].

КТ необходимо дополнять внутривенным болюсным контрастным усилением (КУ), которое позволяет улучшить качество диагностики и чувствительность исследования. При внутривенном КУ некротизированная ткань ПЖ (очаги панкреонекроза) не накапливает контрастный препарат (КП). Это объясняется микротромбозами мелких сосудов в некротизированной ткани ПЖ, в связи с чем, в эту область контраст не проникает (не накапливается) с кровотоком и плотность такой ткани, оцененная по шкале Хаунсфилда, значительно снижается на постконтрастной серии снимков. Данный факт позволяет оценить распространённость некроза ПЖ при контраст-усиленной КТ [19].

В начале заболевания при ПН отмечается лишь снижение перфузии, неоднородность и неравномерность накопления КП тканью ПЖ и только в срок от 72 часов до одной недели окончательно формируются очаги гипоперфузии без тенденции к дальнейшему увеличению (участки некроза паренхимы) и появляются другие осложнения (ОПЖС, ОНС), которые позволяют с высокой вероятностью и чувствительностью верифицировать ПН. По этой причине некоторые зарубежные авторы

рекомендуют выполнять КТ с КУ через 72 часа от момента появления первых симптомов заболевания для исключения ложноотрицательных результатов [20].

Согласно российским клиническим рекомендациям всем пациентам с подозрением на ОП рекомендуется выполнение компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием (при отсутствии противопоказаний) в ранние сроки (24–96 часов от начала заболевания) при неясности диагноза и дифференциальной диагностике с другими заболеваниями, при необходимости подтверждения тяжести по выявленным клиническим прогностическим признакам тяжёлого ОП, при отсутствии эффекта от консервативного лечения [1].

С другой стороны, Ding L., et al. (2019) в своей работе сообщают о более поздней КТ-визуализации ПЖ у пациентов с ОП. Авторы рекомендуют проводить КТ с КУ у пациентов с ПН в период от 3 до 10 дней, по мнению авторов наиболее оптимальный срок проведения КТ с КУ – на 7 сутки заболевания. В исследовании авторы установили, что такие КТ-признаки как перипанкреатический некроз, собственно наличие очагов панкреонекроза и утолщение стенки желудка и кишечника являются прогностическими лучевыми маркерами развития ИПН, при этом чувствительность и специфичность метода составили 78,60 % и 57,30 % соответственно [21].

Важная роль КТ с КУ заключается в диагностике местных осложнений ПН – ОПЖС, ОНС, перипанкреатический инфильтрат, псевдокисты, ограниченный некроз [1, 22].

При ОПЖС и ОНС КТ с КУ позволяет их детально визуализировать, измерить наиболее точные размеры, определить локализацию и распространённость, степень сформированности стенки (капсулы), оценить их отношение к прилежащим органам, при ОНС и псевдокистах – наличие секвестров. Все эти факторы крайне важны для определения показаний к хирургическому лечению и выбору оптимальной стратегии [23].

Во 2 фазу заболевания с целью мониторинга наличия секвестрации рекомендуется выполнять КТ с КУ при отсутствии МРТ, хотя КТ и обладает невысокой чувствительностью в сравнении с МРТ [24].

В некоторых работах авторы сообщают о высокой чувствительности КТ с КУ в диагностике синдрома разъединенного панкреатического протока (СРПП), что представляет крайне сложную проблему при выборе хирургической тактики и прогнозе. В некоторых исследованиях приводятся статистически значимые КТ-критерии наличия СРПП, к ним относятся [25]:

1. наличие очагов панкреонекроза более 2 см;
2. наличием жизнеспособной ткани ПЖ, находящейся дистальнее некротизированной ткани ПЖ;
3. визуализируемый главный панкреатический проток, входящий в жидкостное скопление под углом 90°.

При этом чувствительность КТ с КУ в диагностике СРПП не превышает 80 %. В этой связи панкреатологи рекомендуют дополнить данное исследование

магнитно-резонансной холангиопанкреатографией и инвазивными интервенционными вмешательствами (эндоскопическая панкреатография) [26].

Вопрос о целесообразности диагностики СРПП и его влияния на исход заболевания и лечебную тактику остается открытым. В литературе имеются данные о необходимости диагностики СРПП у пациентов с ограниченным некрозом, в этом случае наличие СРПП диктует применение методики стентирования вирсунгова протока либо комбинации других малоинвазивных вмешательств [27].

Стоит отметить важную роль КТ с КУ в диагностике связи полости псевдокисты ПЖ с главным панкреатическим протоком. В работах приводятся данные о 46 % чувствительности и 100 % специфичности метода. Однако такие результаты не позволяют рекомендовать КТ в качестве единственного метода лучевой диагностики разгерметизации протоковой системы ПЖ. В такой ситуации следует оценивать в комплексе и другие, в том числе, инвазивные диагностические методы, которые обладают большей чувствительностью: МР-панкреатография, цистография, фистулография и эндоскопическая панкреатография [28].

Особую роль КТ с КУ играет в прогнозировании тяжести ОП и ПН. В течение длительного времени разрабатывались, изучались и модернизировались системы прогностических шкал [29].

Впервые КТ-шкалу (индекс) тяжести ОП и ПН предложил Balthazar E.J., et al. (1985), которая объединила в себе следующие показатели: наличие или отсутствие некроза ПЖ, степень некроза ПЖ, наличие или отсутствие изменений перипанкреатической забрюшинной клетчатки. В последующем коллектив авторов Balthazar E.J., et al. (1990) модифицировали свою шкалу, назвав её «Компьютерно-томографический индекс тяжести» (СТСИ). Для своего времени это была прорывная работа, которая позволила стратифицировать пациентов по степени тяжести и прогнозу на основе визуализации морфологии ПЖ и забрюшинной клетчатки. Огромное количество исследований за последние 30 лет посвящено диагностической и прогностической ценности данного индекса [30].

Накопленный опыт лечения ПН диктует необходимость учитывать не только КТ-морфологию ПЖ, но и клиническое течение ПН и внепанкреатические осложнения. Так, был создан модифицированный индекс тяжести компьютерной томографии (МСТСИ). МСТСИ индекс статистически значимо коррелирует с Атлантской классификацией ОП (2012), шкалами тяжести общего состояния APACHE-II и полиорганной недостаточности при сепсисе SOFA, прогностической системой оценки риска летальности при остром панкреатите BISAP [31].

МСТСИ стратифицирует ОП на основе результатов КТ с КУ поджелудочной железы, проведенной не ранее чем через 72 часа от начала заболевания и включает определение наличия или отсутствия воспаления и/или некроза ПЖ, экстрапанкреатических осложнений ОП, а также наличие или отсутствие полиорганной недостаточности (табл. 1) [32].

ТАБЛИЦА 1
МОДИФИЦИРОВАННЫЙ КТ-ИНДЕКС ТЯЖЕСТИ
(MCTSI)

TABLE 1
MODIFIED COMPUTED TOMOGRAPHY SEVERITY
INDEX (MCTSI)

Прогностический индикатор	Баллы
<i>Воспаление поджелудочной железы</i>	
Нормальная поджелудочная железа	0
Врожденные аномалии поджелудочной железы с воспалительными изменениями в перипанкреатической клетчатке или без них	2
Жидкостные скопления в поджелудочной железе или перипанкреатической клетчатке или некроз перипанкреатической клетчатки	4
<i>Некроз поджелудочной железы</i>	
Нет	0
<30%	2
≥30%	4
<i>Экстрапанкреатические осложнения</i>	
Один или несколько: плевральный выпот, асцит, сосудистые осложнения, полиорганная дисфункция или поражение желудочно-кишечного тракта	2
<i>Итоговое значение и интерпретация</i>	
Лёгкая степень тяжести	0–2 балла
Средняя степень тяжести	4–6 баллов
Тяжелая степень	8–10 баллов

В связи с чем, MCTSI-индекс в настоящее время во многих хирургических центрах вошел в рутинную практику и достаточно основательно может быть рекомендован для оценки степени тяжести ОП.

Проанализировав источники, в таблице 2 мы представили систематизированные данные по точности показателя MCTSI-индекса в сравнении с другими системами шкал и уровнем С-реактивного белка (CRP) у пациентов с тяжелым ОП.

В последних исследованиях появились данные о новом лучевом маркере панкреонекроза – объем некроза ПЖ (ОНПЖ) или pancreatic necrosis volume (PNV). Данный показатель рассчитывается по результатам проведенной КТ с КУ у пациентов с подтвержденным диагнозом ПН [42].

На сегодняшний день имеются данные, что ОНПЖ, являясь количественной оценкой ПН, статистически значимо сопряжен с повторной госпитализацией и оперативными вмешательствами, обусловленными длительной секвестрацией. Так, в своем исследовании Liao Q., et al. (2022) проанализировали методы лучевой визуализации и исходы лечения 167 пациентов с панкреонекрозом. Авторы провели многофакторный статистический анализ и установили, что показатель ОНПЖ более 620 см³ является фактором риска

повторной госпитализации вследствие длительного процесса секвестрации [43].

В другом ретроспективном исследовании Pamies-Guilabert J., et al. (2020) приводятся результаты исследования 163 пациентов с подтвержденным ОП. По результатам исследования было установлено, что пороговое значение ОНПЖ более 75 см³ является предиктором инфицированного панкреонекроза и показанием к оперативному лечению, при этом чувствительность и специфичность метода составили 100 % и 78 % соответственно [44].

Однако небольшой размер выборок в представленных работах и субъективность расчета показателя ОНПЖ не позволяют однозначно рекомендовать его в качестве мониторинга эффективности лечения и прогноза, требуется анализ большего количества многоцентровых исследований.

Стоит учитывать и ограниченность применения КТ. В первую очередь из-за лучевой нагрузки на пациента, особое значение имеет влияние ионизирующего излучения на беременных женщин и детей. Кроме того, общепризнанно, что КТ с КУ имеет относительное противопоказание – почечное повреждение, которое очень часто развивается при ПН. Также возможна аллергоподобная реакция на контрастный препарат. Все эти

факторы требует индивидуального подхода в диагностике ОП и применении альтернативных лучевых методов исследования [45].

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — это ещё один метод лучевой диагностики, который также позволяет получить детальное изображение поджелудочной железы и окружающих органов и тканей. МРТ не имеет таких противопоказаний в сравнении с КТ и КУ, как аллергия на контрастное йодсодержащее вещество, наличие беременности, детский возраст, почечное повреждение. МРТ-исследование не связано с лучевой нагрузкой. Однако МРТ имеет свои более редко встречаемые специфичные противопоказания: клаустрофобия, аллергия на парамагнетик (в случае контраст-усиленной МРТ). Также этот метод является более дорогим в сравнении с КТ и менее доступным. Существует и ограниченность применения МРТ у пациентов с электрокардиостимулятором, наличием металлических конструкций

в организме и у тяжелых реанимационных пациентов, которым требуется инвазивная ИВЛ [46].

МРТ (в формате МР-холангиопанкреатографии (МРХПГ)) имеет большую чувствительность и специфичность в сравнении с КТ при диагностике ПН. Большинство исследований в области лучевой диагностики сообщают, что МРТ позволяет лучше визуализировать патоморфологию ПЖ (в зависимости от изменения сигнала в ее паренхиме). Острый отечный панкреатит на МР-томограмме характеризуется увеличением размеров ПЖ (гиперинтенсивный сигнал ткани ПЖ при анализе T2-взвешенных изображений). ПН на МР-изображениях определяется в виде увеличения размеров ПЖ, наличия участков с кровоизлияниями и некроза паренхимы ПЖ. При этом кровоизлияния характеризуются наличием очагов с повышенной интенсивностью в паренхиме ПЖ и в забрюшинной перипанкреатической клетчатке на T1-взвешенных томограммах. С другой стороны, некроз ткани ПЖ в T1-режиме проявляется

ТАБЛИЦА 2
СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЕ ДАННЫЕ
ПО ТОЧНОСТИ ПОКАЗАТЕЛЯ MCTSI-ИНДЕКСА
В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ СИСТЕМАМИ ШКАЛ
И УРОВНЕМ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА (СРБ)
У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ОП

TABLE 2
SYSTEMATIC DATA ON THE ACCURACY
OF THE MCTSI IN COMPARISON WITH OTHER
SCALING SYSTEMS AND THE LEVEL OF C-REACTIVE
PROTEIN (CRP) IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE
PANCREATITIS

Авторы, год	Кол-во пациентов	MCTSI	BISAP	APACHE-II	SOFA	Ranson	CRP
<i>Показатель Area Under the Curve (AUC) и 95% доверительный интервал (ДИ)</i>							
Cazacu S.M. et al., 2023 [33]	725	0,546 (0,405–0,687)	0,650 (0,522–0,779)	0,757 (0,650–0,865)	0,677 (0,533–0,821)	-	-
Ahmad R. et al., 2021 [34]	401	0,90 (0,82–0,99)	-	-	-	-	0,70 (0,59–0,82)
Cucuteanu B. et al., 2021 [29]	123	0,972 (0,946–0,999)	-	-	-	-	0,613 (0,489–0,737)
Liu Z.Y. et al., 2022 [35]	243	0,098 (0,027–0,305)	0,076 (0,007–0,198)	0,122 (0,057–0,187)	-	0,104 (0,048–0,159)	-
He Q. et al., 2022 [36]	238	0,798 (0,742–0,854)	0,712 (0,641–0,783)	0,535 (0,457–0,613)	0,916 (0,882–0,951)	0,777 (0,714–0,840)	-
Zhang R. et al., 2024 [37]	700	0,812 (0,667–0,929)	0,849 (0,500–0,929)	-	-	0,790 (0,500–0,929)	-
Bardakçı O. et al., 2022 [38]	159	0,818 (0,719–0,918)	0,759 (0,655–0,863)	0,823 (0,733–0,912)	-	0,766 (0,664–0,868)	-
<i>Показатель относительного риска (ОР) и 95% ДИ</i>							
Zhao Y. et al., 2023 [39]	284	2,03 (1,45–2,83)	6,72 (3,04–14,86)	-	-	2,90 (1,84–4,55)	1,29 (1,11–1,50)
Xue M. et al., 2023 [40]	137	2,658 (1,791–4,477)	5,167 (2,630–12,094)	-	-	-	1,006 (1,002–1,011)
<i>Показатель абсолютных величин и 95% ДИ</i>							
Wu H. et al., 2023 [41]	520	3,5 (2,7–4,3)	2,1 (1,3–2,9)	8,4 (6,8–10)	-	2,5 (2,2–2,8)	-

снижением интенсивности сигнала, а в случае МРТ, усиленной парамагнетиком (контрастным препаратом), – полным отсутствием или снижением интенсивности сигнала в очагах некроза паренхимы ПЖ [47].

Нельзя не отметить высокую чувствительность МРТ в сравнении с КТ и КУ в диагностике секвестрации ПЖ. Чувствительность МРТ при визуализации секвестров достигает 100 %, что дает право рекомендовать данное исследование (при наличии такой возможности) для диагностического мониторинга эффективности лечения ПН [48].

МРХПГ позволяет более досконально визуализировать протоковую систему ПЖ – протоковая гипертензия, наличие стриктур и деформации вирсунгова протока, СРПП, наличие связи полости кисты с вирсунговым протоком. По мнению многих авторов МРТ имеет большую чувствительность в диагностике изменений протоковой системы ПЖ в сравнении с КТ [49].

Для СРПП при анализе изображений МР-панкреатограмм и детальном изучении протоковой системы характерно расширение ГПП до уровня разъединения ГПП и наличие дефектов визуализации протока («разрыва» или «разъединения»). В некоторых работах приводятся данные по сопоставлению МРХПГ и эндоскопической панкреатографии. Последняя является наиболее информативной при диагностике СРПП, который визуализируется в виде «экстравазации» контрастного препарата непосредственно через дефект ГПП в забрюшинную клетчатку. В этой связи МРХПГ

наиболее чувствительна в диагностике СРПП в сравнении с УЗИ и КТ [49-52].

В таблице 3 представлены систематизированные данные по диагностике признаков СРПП по результатам лучевых методов исследования у пациентов с ПН. Стоит отметить, что в научных базах данных представлено небольшое количество рандомизированных и когортных исследований по тематике СРПП. При этом имеется обилие клинических случаев (наблюдений) СРПП или серии случаев, что не дало возможности включить их в наше исследование для синтеза результатов.

Эндоскопическая ультрасонография

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС, EUS, эндо-УЗИ) — это метод исследования, который сочетает в себе возможности внутрисветной эндоскопии и ультразвукового сканирования. ЭУС позволяет получить детальное изображение ПЖ и окружающих тканей, являясь важным инструментом в диагностике и лечении ПН [55].

ЭУС является высокочувствительным методом диагностики ОП, в части исследования морфологии паренхимы и наличия внепанкреатических осложнений. ЭУС позволяет определить размер и локализацию некротических скоплений ПЖ [56].

Также ЭУС обладает высокой чувствительностью при визуализации ОПЖС и ОНС. ЭУС позволяет определить характер содержимого жидкостных скоплений, выявить наличие секвестров, определить неоднородность содержимого с эхо-взвесью и наличие газа. Такие

ТАБЛИЦА 3
СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЕ ДАННЫЕ
ПО ДИАГНОСТИКЕ ПРИЗНАКОВ СРПП
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ
ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПН

TABLE 3
SYSTEMATIZED DATA ON THE DIAGNOSIS
OF SIGNS OF DPDS BASED ON THE RESULTS
OF RADIOLOGICAL EXAMINATION METHODS
IN PATIENTS WITH SAP

Авторы, год	Кол-во пациентов с СРПП	Метод диагностики	Признаки СРПП
Basha J. et al., 2021 [49]	19	МРТ (МРХПГ)	Расширение ГПП до уровня разъединения
Koutlas N. et al., 2024 [50]	78	МРТ (МРХПГ)	Наличие дефектов визуализации (разъединения) ГПП
Bang J.Y. et al., 2021 [51]	94	МРТ (МРХПГ)	Наличие дефектов визуализации (разъединения) ГПП
Jang J.W. et al., 2016 [52]	32	МРТ (МРХПГ)	Наличие дефектов визуализации (разъединения) ГПП
Bang J.Y. et al., 2021 [51]	94	КТ с КУ	Скопления жидкости вдоль ГПП с наличием некротизированной паренхимы ПЖ проксимальнее дефекта ГПП Наличие очагов панкреонекроза более 2 см
Pawa R. et al., 2022 [53]	48	КТ с КУ	Наличием жизнеспособной ткани ПЖ, находящейся дистальнее некротизированной ткани ПЖ Наличие очагов панкреонекроза более 2 см
Shabunin A.V. et al., 2023 [54]	32	КТ с КУ	Наличием жизнеспособной ткани ПЖ, находящейся дистальнее некротизированной ткани ПЖ
Cherdantsev D.V. et al., 2018 [28]	46	КТ с КУ	Визуализируемый главный панкреатический проток, входящий в жидкостное скопление

возможности позволяют диагностировать инфицированный характер скоплений в ранние сроки II фазы заболевания в совокупности с клинико-лабораторными данными [57].

Кроме того, некоторые исследовательские работы указывают на необходимость выполнения ЭУС при подозрении на СРПП. К сожалению, в анализируемых базах данных индексируются единичные когортные исследования, где имеются результаты ЭУС при СРПП, при этом представлено обилие клинических случаев (ограниченные 1–4 пациентами), что не позволило включить эти публикации в синтез результатов. Однако, учитывая тенденцию увеличения количества публикаций из года в год по тематике ЭУС, вероятно такие исследования появятся в скором будущем [58, 59].

Исследование ЭУС может дополняться ЦДК, которое позволяет визуализировать кровеносные сосуды в области предполагаемого малоинвазивного вмешательства. Большое число публикаций сообщают о роли ЭУС в лечении пациентов с ОП и ПН, где ЭУС используется как средство навигации для безопасного малоинвазивного вмешательства, при котором достоверно снижается риск осложнений [60].

Под контролем ЭУС возможно визуализировать жидкостные скопления и определить их положение относительно желудка или ДПК. При наличии плотного прилегания к стенке желудка или ДПК и наличии безопасного доступа «ультразвукового окна» (отсутствие сосудов и других полых органов в области предполагаемого вмешательства) возможно провести пункцию жидкостного скопления, установить стент или цистоназальный дренаж в патологическую полость [61].

Методика ЭУС общепринято является важным компонентом в лечении пациентов с ПН и его инфекционных осложнений. Так в последнее десятилетие появилось множество работ, посвященных малоинвазивному лечению ограниченных форм ПН под ЭУС-наведением. Под контролем ЭУС через стенку желудка или ДПК в полость ограниченного некроза возможна установка металлического стента, а в дальнейшем проведение через стент эндоскопической некрсеквестрэктомии и санации некротической полости. В таких случаях ЭУС позволяет точно идентифицировать секвестры в полости и определить их размеры, что позволяет выбрать наиболее эффективный метод фрагментации секвестров (разделение секвестров на несколько или множество более мелких) для успешной некрсеквестрэктомии [62].

Однако в качестве диагностического метода до сих пор имеются разногласия в вопросе целесообразности ЭУС на диагностическом этапе и сроках его проведения при ОП [63].

В тех случаях, когда не установлена этиология (после проведения УЗИ, КТ, МРТ) необходимо выполнять ЭУС в срок от 4 недель от начала заболевания для верификации причины ОП [64].

Однако, несмотря на все преимущества, ЭУС имеет некоторые ограничения, такие как сложность выполнения процедуры и необходимость специальной подготовки эндоскопистов, и, конечно же, специализированного

дорогостоящего оборудования. Тем не менее, развитие технологий и накопление опыта позволяют расширять применение ЭУС в диагностике и лечении ПН [65].

Таким образом, ЭУС является ценным инструментом в борьбе с ПН. Она позволяет панкреатологам получить точную информацию о состоянии ПЖ и принять обоснованные решения лечебно-диагностической стратегии. Дальнейшее развитие и усовершенствование ЭУС-технологий могут привести к еще более эффективному использованию этого метода в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор метода лучевой диагностики зависит от конкретной клинической ситуации и возможностей медицинского учреждения. В случае подозрения на ОП обследование следует начинать с УЗИ, как широкодоступного и безопасного метода.

В дальнейшем для исключения ПН (первая фаза) и оценки динамики состояния ПЖ через 72 часа от начала заболевания необходимо провести КТ с КУ, которая позволяет детально визуализировать ПЖ и перипанкреатическую забрюшинную клетчатку, а также диагностировать «местные» осложнения ОП. В тех случаях, когда проведение КТ с КУ противопоказано, при наличии технической возможности, следует выполнить МРТ (MR-холангиопанкреатографию), которая позволит оценить протоковую систему ПЖ, выявить СРПП. КТ с КУ также позволяет оценить степень тяжести и прогноз течения ОП. В случае невозможности установить этиологию ОП рекомендовано провести таким пациентам ЭУС поджелудочной железы и гепатопанкреатобилиарной зоны через 4 недели от начала заболевания. В случае мониторинга секвестрации во 2 фазу заболевания следует выполнить МРТ, как более чувствительного метода.

Такой подход позволяет быстро и достаточно точно определить степень тяжести ПН и выявить его осложнения, что в свою очередь позволит выбрать наиболее эффективную стратегию лечения.

Таким образом, методы лучевой диагностики бесспорно являются важным инструментом диагностики ПН и мониторинга эффективности лечения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рубрикатор клинических рекомендаций. Острый панкреатит. [Clinical Guidelines list of headings. Acute pancreatitis. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/903_1 [date of access: April 05, 2025].
2. Корымасов Е.А., Иванов С.А., Кенарская М.В., Анорьев Н.И. Выбор хирургического доступа в лечении гнойных осложнений панкреонекроза. *Хирург*

- зия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021; (6): 1018. [Korymasov EA, Ivanov SA, Kenarskaya MV, Anorev NI. Surgical strategy for suppurative complications of pancreatic necrosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021; (6): 1018. (In Russ.).]. doi: 10.17116/hirurgia202106110
3. Heckler M, Hackert T, Hu K, Halloran CM, Büchler MW, Neoptolemos JP. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbecks Arch Surg*. 2021; 406(3): 521-535. doi: 10.1007/s00423-020-01944-6
4. Lv C, Zhang ZX, Ke L. Early prediction and prevention of infected pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol*. 2024; 30(9): 1005-1010. doi: 10.3748/wjg.v30.i9.1005
5. Ревишвили А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; (3): 8897. [Revishvili ASH, Fedorov AV, Sazhin VP, Oloviannyi VE. Emergency surgery in Russian Federation. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019; (3): 8897. (In Russ.).]. doi: 10.17116/hirurgia201903188
6. Bikkumalla S, Chandak SR, Reddy S, Ram Sohan P, Hatewar A. Radiological and Biochemical Parameters in Assessing Acute Pancreatitis Severity: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024; 16(6): e62288. doi: 10.7759/cureus.62288
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62(1): 102-111. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779
8. Араблинский А.В., Титов М.Ю. КТ и МРТ в диагностике фазового течения панкреонекроза (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2022; 26(2): 139-153. [Arablinskii AV, Titov MY. CT and MRI in the diagnosis of the phase course of necrotizing pancreatitis (literature review). *Medical Visualization*. 2022; 26(2): 139-153. (In Russ.).]. doi: 10.24835/1607-0763-1110
9. Brizi MG, Perillo F, Cannone F, Tuzza L, Manfredi R. The role of imaging in acute pancreatitis. *Radiol Med*. 2021; 126(8): 1017-1029. doi: 10.1007/s11547-021-01359-3
10. Rocha APC, Schawkat K, Morteale KJ. Imaging guidelines for acute pancreatitis: when and when not to image. *Abdom Radiol (NY)*. 2020; 45(5): 1338-1349. doi: 10.1007/s00261-019-02319-2
11. Burrowes DP, Choi HH, Rodgers SK, Fetzer DT, Kamaya A. Utility of ultrasound in acute pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020; 45(5): 1253-1264. doi: 10.1007/s00261-019-02364-x
12. Trout AT, Patel R, Nathan JD, Lin TK, Vitale DS, Nasr A, et al. Ultrasound findings of acute pancreatitis in children. *Pediatr Radiol*. 2022; 52(12): 2342-2347. doi: 10.1007/s00247-022-05381-z
13. Hallensleben ND, Stassen PMC, Schepers NJ, Besselink MG, Anten MGF, Bakker OJ, et al. Dutch Pancreatitis Study Group. Patient selection for urgent endoscopic retrograde cholangio-pancreatography by endoscopic ultrasound in predicted severe acute biliary pancreatitis (APEC-2): a multicentre prospective study. *Gut*. 2023; 72(8): 1534-1542. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328258
14. Chang KJ. Identifying a Biliary Origin of Acute Pancreatitis Using CT. *Radiology*. 2022; 302(1): 127-128. doi: 10.1148/radiol.2021212066
15. Gardner TB, Park WG, Allen PJ. Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2024; 167(3): 454-468. doi: 10.1053/j.gastro.2024.02.041
16. Li CT, An LC. Contrast-enhanced ultrasound manifestations of IgG4 related autoimmune pancreatitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2022; 102(7): 518-522. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20210918-02129
17. Singh S, Prakash S, Kaushal D, Chahal H, Sood A. Percutaneous Catheter Drainage in Acute Infected Necrotizing Pancreatitis: A Real-World Experience at a Tertiary Care Hospital in North India. *Cureus*. 2022; 14(8): e27994. doi: 10.7759/cureus.27994
18. Liang H, Wang M, Wen Y, Du F, Jiang L, Geng X, et al. Predicting acute pancreatitis severity with enhanced computed tomography scans using convolutional neural networks. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 17514. doi: 10.1038/s41598-023-44828-7
19. Boumezrag M, Harounzadeh S, Ijaz H, Johny A, Richards L, Ma Y, et al. Assessing the CT findings and clinical course of ED patients with first-time versus recurrent acute pancreatitis. *Am J Emerg Med*. 2019; 37(2): 304-307. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.061
20. Zhang J, Du JJ, Tang W, Zhang XY, Jiang R, Yang GQ, et al. CT characteristics of recurrent acute pancreatitis and acute pancreatitis in different stages—a retrospective cross-sectional study. *Quant Imaging Med Surg*. 2023; 13(7): 4222-4233. doi: 10.21037/qims-22-1172
21. Ding L, Yu C, Deng F, He WH, Xia L, Zhou M, et al. New Risk Factors for Infected Pancreatic Necrosis Secondary to Severe Acute Pancreatitis: The Role of Initial Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Dig Dis Sci*. 2019; 64(2): 553-560. doi: 10.1007/s10620-018-5359-y
22. Song YS, Park HS, Yu MH, Kim YJ, Jung SI. Prediction of Necrotizing Pancreatitis on Early CT Based on the Revised Atlanta Classification. *Taehan Yongsang Uihakhoe chi*. 2020; 81(6): 1436-1447. doi: 10.3348/jksr.2020.0012
23. Fung C, Svystun O, Fouladi DF, Kawamoto S. CT imaging, classification, and complications of acute pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020; 45(5): 1243-1252. doi: 10.1007/s00261-019-02236-4
24. Араблинский А.В., Титов М.Ю., Буславская А. КТ и МРТ в диагностике фазового течения панкреонекроза. *REJR*. 2022; 12(3):58-73. [Arablinskii AV, Titov MYu, Buslavskaya A. CT and MRI in the diagnosis of the phase course of necrotizing pancreatitis. *REJR*. 2022; 12(3): 58-73. (In Russ.).]. doi: 10.21569/2222-7415-2022-12-358-73
25. Verma S, Rana SS. Disconnected pancreatic duct syndrome: Updated review on clinical implications and management. *Pancreatology*. 2020; 20(6): 1035-1044. doi: 10.1016/j.pan.2020.07.402

26. Vanek P, Urban O, Trikudanathan G, Freeman ML. Disconnected pancreatic duct syndrome in patients with necrotizing pancreatitis. *Surg Open Sci.* 2022; 11: 19-25. doi: 10.1016/j.sopen.2022.10.009
27. Meng Y, Ding J, Tian C, Wang M, Tang K. Endoscopic transpapillary drainage for walled-off pancreatic necrosis with complete main pancreatic duct disruption by metallic stent placement: A retrospective study. *Frontiers in medicine.* 2022; 9: 1064463. doi: 10.3389/fmed.2022.1064463
28. Черданцев Д.В., Первова О.В., Носков И.Г., Золотарева Т.Е., Жегалов П.С., Еремина Е.В., и др. Возможности лучевых методов исследования в диагностике псевдокист поджелудочной железы. *REJR.* 2018; 8(4): 111-117. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-4-111-117
29. Cucuteanu B, Negru D, Gavrilesco O, Popa IV, Floria M, Mihai C, et al. Extrapancreatic necrosis volume: A new tool in acute pancreatitis severity assessment? *World J Clin Cases.* 2021; 9(31): 9395-9405. doi: 10.12998/wjcc.v9.i31.9395
30. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990; 174(2): 331-336. doi: 10.1148/radiology.174.2.2296641
31. Alberti P, Pando E, Mata R, Vidal L, Roson N, Mast R, et al. Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis. *J Dig Dis.* 2021; 22(1): 41-48. doi: 10.1111/1751-2980.12961
32. Saneesh PS, Garga UC, Gupta AK, Yelamanchi R. Role of multi-detector computed tomography in severity assessment of cases of acute pancreatitis. *Wien Klin Wochenschr.* 2021; 133(13-14): 654-660. doi: 10.1007/s00508-021-01870-7
33. Cazacu SM, Parscoveanu M, Cartu D, Moraru E, Rogoveanu I, Ungureanu BS, et al. NLR48 is Better Than CRP, and mCTSI, and Similar to BISAP and SOFA Scores for Mortality Prediction in Acute Pancreatitis: A Comparison of 6 Scores. *J Inflamm Res.* 2023; 16: 4793-4804. doi: 10.2147/JIR.S432408
34. Ahmad R, Bhatti KM, Ahmed M, Malik KA, Rehman S, Abdulgader A, et al. C-Reactive Protein as a Predictor of Complicated Acute Pancreatitis: Reality or a Myth? *Cureus.* 2021; 13(11): e19265. doi: 10.7759/cureus.19265
35. Liu ZY, Tian L, Sun XY, Liu ZS, Hao LJ, Shen WW, et al. Development and validation of a risk prediction score for the severity of acute hypertriglyceridemic pancreatitis in Chinese patients. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(33): 4846-4860. doi: 10.3748/wjg.v28.i33.4846
36. He Q, Ding J, He S, Yu Y, Chen X, Li D, et al. The predictive value of procalcitonin combined with C-reactive protein and D dimer in moderately severe and severe acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 34(7): 744-750. doi: 10.1097/MEG.0000000000002376
37. Zhang R, Yin M, Jiang A, Zhang S, Liu L, Xu X. Application Value of the Automated Machine Learning Model Based on Modified Computed Tomography Severity Index Combined With Serological Indicators in the Early Prediction of Severe Acute Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2024; 58(7): 692-701. doi: 10.1097/MCG.0000000000001909
38. Bardakçı O, Akdur G, Das M, Siddikoğlu D, Akdur O, Beyazit Y. Comparison of different risk stratification systems for prediction of acute pancreatitis severity in patients referred to the emergency department of a tertiary care hospital. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022; 28(7): 967-973. doi: 10.14744/tjtes.2021.51892
39. Zhao Y, Xia W, Lu Y, Chen W, Zhao Y, Zhuang Y. Predictive value of the C-reactive protein/albumin ratio in severity and prognosis of acute pancreatitis. *Front Surg.* 2023; 9: 1026604. doi: 10.3389/fsurg.2022.1026604
40. Xue M, Lin S, Xie D, Wang H, Gao Q, Zou L, et al. The value of CT-based radiomics in predicting the prognosis of acute pancreatitis. *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1289295. doi: 10.3389/fmed.2023.1289295
41. Wu H, Ma K, Liao B, Ji T, Zhang S, Cao T. Comparative Analysis of Early Clinical Features and Complications of Different Types of Acute Pancreatitis. *Oxid Med Cell Longev.* 2022; 2022: 3771610. doi: 10.1155/2022/3771610
42. Çakar İ, Keven A, Eseroğlu E, Çubuk SM. Role of extrapancreatic necrosis volume in determining early prognosis in patients with acute pancreatitis. *Abdom Radiol (NY).* 2020; 45(5): 1507-1516. doi: 10.1007/s00261-019-02188-9
43. Liao Q, Ding L, Xu X, Yu C, Deng F, Xiong H, et al. Pancreatic necrosis volume for predicting readmission and reintervention in acute necrotizing pancreatitis. *Eur J Radiol.* 2022; 154: 110419. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110419
44. Pamies-Guilabert J, Del Val Antoñana A, Collado JJ, Rudenko P, Meseguer A. Pancreatic necrosis volume – a new imaging biomarker of acute pancreatitis severity. *Eur J Radiol.* 2020; 130: 109193. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109193
45. Wessling J, Peitz U, Hoffmann M, Schreyer AG, Grenacher L. Akute Pankreatitis: Typische Befunde in Computer- und Magnetresonanztomographie [Acute pancreatitis: Typical findings in computed tomography and magnetic resonance imaging]. *Radiologe.* 2021; 61(6): 532-540. doi: 10.1007/s00117-021-00854-y
46. Ni YH, Song LJ, Xiao B. Magnetic resonance imaging for acute pancreatitis in type 2 diabetes patients. *World J Clin Cases.* 2023; 11(30): 7268-7276. doi: 10.12998/wjcc.v11.i30.7268
47. Yang DD, Zuo HD, Wu CQ, Chen TW, Xue HD, Jin ZY, et al. The characteristics of acute necrotizing pancreatitis in different age stages: An MRI study. *Eur J Radiol.* 2020; 122: 108752. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108752
48. Араблинский А.В., Титов М.Ю., Буславская А. Характеристика структуры местных осложнений некротического панкреатита в позднюю фазу с помощью КТ и МРТ. *Медицинская визуализация.* 2024; 28(4): 57-69. [Arablinskii AV, Titov MYu, Buslavskaya A. Characterization of the structure of local complications of necrotic pancreatitis in the late phase using CT and MRI.

- Medical Visualization*. 2024; 28(4): 57-69. (In Russ.). doi: 10.24835/1607-0763-1458
49. Basha J, Lakhtakia S, Nabi Z, Pal P, Chavan R, Talukdar R, et al. Impact of disconnected pancreatic duct on recurrence of fluid collections and new-onset diabetes: do we finally have an answer? *Gut*. 2021; 70(3): 447-449. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321773
50. Koutlas N, Bentley B, Dorrell R, Ferris T, Pawa R. Clinical outcomes of long-term transmural drainage with double pigtail stents in disconnected pancreatic duct syndrome. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2024; 9: 4. doi: 10.21037/tgh-23-94
51. Bang JY, Mel Wilcox C, Arnoletti JP, Varadarajulu S. Importance of Disconnected Pancreatic Duct Syndrome in Recurrence of Pancreatic Fluid Collections Initially Drained Using Lumen-Apposing Metal Stents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19(6): 1275-1281.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.022
52. Jang JW, Kim MH, Oh D, Cho DH, Song TJ, Park DH, et al. Factors and outcomes associated with pancreatic duct disruption in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Pancreatology*. 2016; 16(6): 958-965. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.009
53. Pawa R, Dorrell R, Russell G, Gilliam J, Mishra G, Pawa S. Long-term transmural drainage of pancreatic fluid collections with double pigtail stents following lumen-apposing metal stent placement improves recurrence-free survival in disconnected pancreatic duct syndrome. *Dig Endosc*. 2022; 34(6): 1234-1241. doi: 10.1111/den.14266
54. Shabunin AV, Bagatelia ZA, Bedin VV, Korzheva IY, Shikov DV, Kolotilshchikov AA, et al. Endoscopic transpapillary stent placement in patients with necrotizing pancreatitis and disconnected main pancreatic duct syndrome. *Front Surg*. 2023; 10: 1328304. doi: 10.3389/fsurg.2023.1328304
55. Vila JJ, Mendioroz FJJ, Yeaton P, Fernández-Urién I, Sanchotena JLG, Goñi S, et al. EUS is superior to secretin-enhanced cholangio-MRI to establish the etiology of idiopathic acute pancreatitis. *Endosc Int Open*. 2020; 8(10): E1441-E1447. doi: 10.1055/a-1233-1849
56. Xu N, Li L, Zhao D, Wang Z, Wang X, Wang R, et al. A preferable modality for the differentiation of peripancreatic fluid collections: Endoscopic ultrasound. *Endoscopic ultrasound*. 2022; 11(4): 291-295. doi: 10.4103/EUS-D-21-00130
57. Wehrle CJ, Stackhouse KA, Chang J, Hossain MS, McMichael J, Roy M, et al. Evaluating approaches to diagnosis and management of idiopathic acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2023; 25(10): 1187-1194. doi: 10.1016/j.hpb.2023.04.016
58. Chavan R, Nabi Z, Lakhtakia S, Gupta R, Jahangeer B, Talukdar R, et al. Impact of transmural plastic stent on recurrence of pancreatic fluid collection after metal stent removal in disconnected pancreatic duct: a randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2022; 54(9): 861-868. doi: 10.1055/a-1747-3283
59. Singla V, Gupta PK, Singh P, Bopanna S, Shawl MR, Soni H, et al. Novel treatment with double scope technique for disconnected pancreatic duct syndrome with external pancreatic fistula. *Endosc Int Open*. 2024; 12(4): E593-E597. doi: 10.1055/a-2290-0768
60. Seicean A, Pojoga C, Mostean O, Bolboaca S, Ilie M, Rimbasa M, et al. What is the Impact of the Proportion of Solid Necrotic Content on the Number of Necrosectomies during EUS-Guided Drainage using Lumen-Apposing Metallic Stents of Pancreatic Walled-off Necrosis? *J Gastrointest Liver Dis*. 2020; 29(4): 623-628. doi: 10.15403/jgld-3128
61. Li P, Zhang Z, Wang S, Jin Z, Du Y, Yang A, et al. A Chinese prospective multicenter cohort study evaluating EUS-guided drainage of pancreatic fluid collections using the Hot AXIOS system. *Endosc Ultrasound*. 2023; 12(2): 259-265. doi: 10.4103/EUS-D-22-00058
62. Flor de Lima M, Nunes N, Chálim Rebelo C, Moura DB, Rego AC, Duarte MA. Infected Walled-Off Pancreatic Necrosis Treated with Multiple-Gateway EUS-Guided Drainage. *GE Port J Gastroenterol*. 2021; 28(6): 436-439. doi: 10.1159/000514009
63. Cammarata F, Rovati L, Fontana P, Gambitta P, Armellino A, Aseni P. Endoscopic Ultrasound to Identify the Actual Cause of Idiopathic Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(20): 3256. doi: 10.3390/diagnostics13203256
64. Khoury T, Shahin A, Sbeit W. Exploring the Optimal Timing of Endoscopic Ultrasound Performance Post-Acute Idiopathic Pancreatitis. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(8): 1808. doi: 10.3390/diagnostics12081808
65. Черданцев Д.В., Носков И.Г., Филистович В.Г., Соломенников В.А. Малоинвазивное лечение гигантской инфицированной псевдокисты поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023; (2): 120126. [Cherdantsev DV, Noskov IG, Filistovich VG, Solomennikov VA. Minimally invasive treatment of a giant pancreatic pseudocyst. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023; (2): 120126. (In Russ., In Engl.)]. doi: 10.17116/hirurgia2023021120

Сведения об авторах

Черданцев Дмитрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: gs7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4743-4565>

Носков Игорь Геннадьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: igornoskov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1221-030X>

Тахтобин Евгений Геннадьевич – соискатель кафедры госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: teg294@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-4507-1525>

Information about the authors

Dmitrij V. Cherdancev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery named after Professor A.M. Dykhno, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: gs7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4743-4565>

Igor` G. Noskov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after Professor A.M. Dykhno, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: igornoskov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1221-030X>

Evgenij G. Taxtobin – applicant of the Department of Hospital Surgery named after Professor A.M. Dykhno, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: teg294@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-4507-1525>

СИМУЛЬТАННАЯ ФИКСАЦИЯ ПЕРЕЛОМОВ РЕБЕР И КЛЮЧИЦЫ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ТОРАКАЛЬНОЙ ТРАВМОЙ

Глиняный С.В.^{1,2},
Петров Е.И.¹,
Дарвин В.В.²

¹ Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская клиническая травматологическая больница» (628418, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, Нефтеюганское шоссе, 20, Россия)

² Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» (628412, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Глиняный Сергей Валерьевич, e-mail: trauma86@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Глиняный Сергей Валерьевич, e-mail: trauma86@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Комбинация множественных переломов ребер с переломом ключицы может привести к тяжелым деформациям грудной клетки, нарушению дыхательной функции и потере функции плеча. В связи с этим исследование эффективности и результатов симультанной хирургической стабилизации поврежденных реберного каркаса и пояса верхней конечности представляется актуальным и научно обоснованным направлением.

Цель. Исследовать эпидемиологию и особенности лечения пациентов с сочетанными повреждениями грудной клетки и переломами ключицы.

Материалы и методы. Изучена эпидемиологическая и клинико-топографическая характеристика сочетанных повреждений грудной клетки и переломов ключицы. Представлен опыт внедрения в клиническую практику разработанного метода хирургической стабилизации переломов ребер на примере пострадавшего 40 лет с множественной торакальной травмой. Выполнен несистематизированный обзор литературы по теме исследования.

Результаты и обсуждение. Среди закрытых повреждений грудной клетки переломы ребер встречались в 74,9 % (n = 490) от общего числа госпитализированных пациентов (n = 654). Подавляющее большинство 76,9 % (n = 377) пострадавших с переломами ребер были мужчинами. Сочетание поврежденного опорно-двигательного аппарата и травмы груди выявлены у 22,5 % пациентов (n = 110). По нашим данным сочетание переломов ребер и ключицы встречалось в 12,1 % наблюдений (n = 59). Проанализирован результат лечения пациента 40 лет, госпитализированного в стационар с множественными переломами ребер и переломом ключицы, после выполненной симультанной фиксации повреждений. Осложнений в ходе лечения не получено.

Заключение. Изучение взаимного влияния торакальной травмы и поврежденного пояса верхней конечности, а также возможностей хирургического лечения переломов обозначенных анатомических областей представляется актуальной. Представленный клинический случай наглядно подтверждает эффективность симультанной хирургической стабилизации каркаса грудной клетки и перелома ключицы.

Ключевые слова: травма груди; переломы ребер; перелом ключицы; остеосинтез; стабилизация

Статья поступила: 02.04.2025
Статья принята: 02.09.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Глиняный С.В., Петров Е.И., Дарвин В.В. Симультанная фиксация переломов ребер и ключицы у пациентов с множественной торакальной травмой. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 214-222. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.21

SIMULTANEOUS FIXATION OF RIB AND CLAVICLE FRACTURES IN PATIENTS WITH MULTIPLE THORACIC TRAUMA

Glinany S.V.^{1,2},
Petrov E.I.¹,
Darvin V.V.²

¹ Surgut clinical trauma hospital
(Nefteyugansk highway, 20, Khanty-
Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra,
Surgut 628418, Russian Federation)

² Surgut State University (Lenin Ave., 1,
Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra,
Surgut 628412, Russian Federation)

Corresponding author:
Sergey V. Glinany,
e-mail: trauma86@mail.ru

RESUME

Background. The combination of multiple rib fractures with a clavicle fracture can lead to severe chest deformities, respiratory dysfunction, and loss of shoulder function. In this regard, the study of the effectiveness and results of simultaneous surgical stabilization of injuries to the rib cage and upper limb girdle seems to be a relevant and scientifically sound direction.

The aim. To investigate the epidemiology and treatment features of patients with combined chest injuries and clavicle fractures.

Materials and methods. The epidemiological and clinical-topographic characteristics of combined chest injuries and clavicle fractures are studied. The experience of introducing the developed method of surgical stabilization of rib fractures into clinical practice is presented using the example of a 40-year-old victim with multiple thoracic trauma. An unsystematic review of the literature on the topic of the study is performed.

Results. Among closed chest injuries, rib fractures occurred in 75 % (n = 490) of the total number of hospitalized patients (n = 654). The vast majority of patients with rib fractures, 76.9 % (n = 377), were men. A combination of musculoskeletal injuries and chest trauma was detected in 22.5 % of patients (n = 110). According to our data, a combination of rib and clavicle fractures occurred in 12.1 % of cases (n = 59). The treatment outcome of a 40-year-old patient hospitalized with multiple rib fractures and a clavicle fracture was analyzed after simultaneous fixation of the injuries. No complications were observed during the treatment.

Conclusions. Studying the mutual influence of thoracic trauma and injuries to the upper limb girdle, as well as the possibilities of surgical treatment of fractures of the designated anatomical areas seems relevant. The presented clinical case clearly confirms the effectiveness of simultaneous surgical stabilization of the chest frame and clavicle fracture.

Key words: chest trauma, rib fractures, clavicle fracture, osteosynthesis, stabilization

Received: 02.04.2025
Accepted: 02.09.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Glinany S.V., Petrov E.I., Darvin V.V. Simultaneous fixation of rib and clavicle fractures in patients with multiple thoracic trauma. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 214-222. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.21

ВВЕДЕНИЕ

Среди пациентов с повреждениями грудной клетки перелома ключицы являются распространённой травмой, возникают в результате прямого воздействия или механических сил, передаваемых через плечевой пояс [1].

По данным авторов доля пациентов с переломами ключицы, у которых диагностируются травмы грудной клетки, составляет порядка 77 %, при этом переломы ребер, которые являются наиболее часто встречающимися среди них, определяются у 59 % пострадавших. Наибольшую долю среди пациентов составили молодые мужчины в возрасте от 15 до 24 лет [2, 3, 4].

Систематический обзор показал, что у 18,6 % пациентов, получивших тупую травму грудной стенки, наблюдаются сочетанные переломы ключицы и ребер [2, 5].

Сочетание переломов ребер и ключицы может привести к выраженному нарушению каркаса грудной стенки, что делает этих пациентов склонными к респираторным осложнениям и длительной госпитализации [6].

Множественные переломы ребер могут отрицательно повлиять на стабильность перелома ключицы [2, 6], поскольку сопутствующие ипсилатеральные переломы ребер, как было установлено, существенно повышают вероятность смещения оскольчатых переломов ключицы [7].

Также, учитывая, что ключица является важным стабилизатором верхнего квадранта грудной клетки, смещение и связанная с ним боль могут привести к значительной утрате функции плечевого пояса и выраженной деформации грудной клетки [8].

Консервативное лечение пациентов с множественными переломами ребер при закрытой торакальной травме, равно как и пострадавших с переломами ключицы до недавнего времени считалось общепринятым [9, 10].

Многие исследования сообщают об улучшении результатов лечения пациентов при остеосинтезе переломов ключицы, а также при хирургическом восстановлении поврежденного реберного каркаса [11, 12]. В последнее время появляется все больше сообщений о положительных результатах лечения пациентов с множественной торакальной травмой, сопровождающейся переломом ключицы и ребер, после симультанной хирургической стабилизации повреждений [13, 14].

Таким образом, изучение взаимного влияния торакальной травмы и повреждений пояса верхней конечности, а также возможностей хирургического лечения переломов обозначенных анатомических областей представляется актуальной.

ЦЕЛЬ

Исследовать эпидемиологию и особенности лечения пациентов с сочетанными повреждениями грудной клетки и переломами ключицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ эпидемиологических и клинико-топографических данных пациентов с закрытой травмой грудной клетки, сопровождающейся переломами ребер, которые находились на лечении в окружном центре торакальной хирургии БУ «Сургутской клинической травматологической больницы» в период 2021–2023 гг. Исследовались данные историй болезни и амбулаторных карт. Среди закрытых повреждения грудной клетки, переломы ребер встречались в 74,9 % ($n = 490$) от общего числа госпитализированных пациентов в стационар с торакальной травмой ($n = 654$). Подавляющее большинство 76,9 % ($n = 377$) пострадавших с переломами ребер были мужчинами. Падение с высоты роста преобладало среди механизмов получения травмы, и было отмечено у 54,2 % пациентов ($n = 266$). В большинстве случаев (62 %, $n = 304$) пострадавшие были доставлены БСМП, при этом в течение первых суток от момента получения травмы в стационар окружного торакального центра госпитализировано 55,3 % пациентов ($n = 271$). Инструментальная диагностика включала в себя проведение МСКТ (у 90,0 %), рентгенографии грудной клетки (обзорная и косые проекции) и УЗИ органов грудной полости (у 100 %).

Более чем у половины госпитализированных ($n = 254$, 51 %) были диагностированы переломы ребер в количестве от 4 до 8, преимущественно слева (49 %), тогда как двусторонние повреждения имели место у 10 % пациентов, при этом максимальное количество переломов ребер, 17–20, наблюдалось у 3 пострадавших (0,6 %).

Описан клинический случай пациента 40 лет, госпитализированного в стационар с множественной торакальной травмой, сопровождающейся переломом ключицы. Последовательно изложены результаты осмотра, обследования, ход операции, а также результат лечения.

Соответствие принципам этики

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сочетанные повреждения опорно-двигательного аппарата и травмы груди выявлены у 22,5 % пациентов ($n = 110$). У 15,3 % ($n = 75$) пострадавших скелетная травма представлена различными повреждениями пояса верхней конечности, такими как переломы ключицы, плечевой кости, лопатки, а также их сочетаниями (1,5 %, $n = 7$). По нашим данным сочетание переломов ребер и ключицы встречалось в 12,1 % наблюдений ($n = 59$).

С целью улучшения результатов лечения пациентов с закрытой травмой грудной клетки, сопровождающейся множественными осложненными переломами ребер, разработан и внедрен в клиническую практику «Способ малоинвазивной ретроградной

интрамедуллярной временной фиксации переломов ребер» (Глиняный С.В., Петров Е.И., Дарвин В.В., Корженевский В.К. патент на изобретение № 2828149 от 07 октября 2024 г) [15]. Данная хирургическая технология используется для стабильной фиксации фрагментов переломов ребер с целью восстановления каркасности грудной клетки, раннего возобновления самостоятельного безболезненного дыхания, предупреждения развития легочных осложнений, а также улучшение результатов лечения пациентов с повреждением грудной клетки. Описание этапов лечения пострадавших с множественной травмой грудной клетки, сопровождающихся повреждением пояса верхней конечности представлено в виде демонстрации клинического случая.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К. 40 лет, доставлен в экстренном порядке бригадой скорой помощи в приемное отделение 26.06.2023 г. с диагнозом: «ЗТГК. Перелом ребер слева, перелом ключицы слева». Обстоятельства травмы – упал с электросамоката.

В приемно-диагностическом отделении осмотрен дежурным хирургом. При поступлении состояние пациента удовлетворительное, сознание ясное, АД = 130/80 мм.рт.ст., PS 88/мин., ЧДД 24 в мин. Пациент предъявлял жалобы на выраженные боли в грудной клетке слева (ВАШ 8-9 баллов), с целью обезболивания выполнено введение внутримышечно раствора трамадола (50 мг/мл), 2 мл однократно. Пальпация грудной клетки болезненная слева в проекции 5, 6, 7 ребер средней подмышечной линии. Укорочение перкуторного звука в задненижних отделах грудной клетки слева. Аускультативно дыхание ослаблено слева. Выполнен ОАК, ОАМ, ЭКГ, УЗИ плевральных полостей,

рентгенография грудной клетки и МСКТ органов грудной полости с 3d реконструкцией (рис. 1).

В результате обследования, с учетом полученных данных, установлен клинический диагноз: «ЗТГК. Закрытый перелом 3, 4, 5, 6, 7, 8 ребер слева со смещением. Ушиб нижней доли левого легкого. Малый пневмоторакс слева. Закрытый оскольчатый перелом левой ключицы со смещением отломков».

Пострадавший госпитализирован в ПИТ торакального отделения. Анализ газового состава артериальной крови показал снижение сатурации кислородом ($SpO_2 = 91\%$), снижение парциального давления кислорода ($pO_2 = 78$ мм.рт.ст.) и повышение парциального давления углекислого газа артериальной крови ($pCO_2 = 42$ мм.рт.ст.). Учитывая сатурацию гемоглобина на фоне дыхания атмосферным воздухом 91 %, выполнялась высокопоточная назальная оксигенация увлажненной и подогретой кислородно-воздушной смесью с фракцией вдыхаемого кислорода 45 % и величиной потока 6 л/мин. С целью обезболивания выполнялось введение внутримышечно раствора трамадола (50 мг/мл) 2 мл 3 раза в сутки.

При проведении предоперационного планирования решено выполнить симультанную фиксацию перелома 4, 5 и 7 ребер слева, как наиболее смещенных, и остеосинтез перелома левой ключицы.

После предоперационной подготовки пациента 25.06.2024 г. выполнена операция – интрамедуллярный спицевой остеосинтез переломов 4, 5 и 7 ребер слева и накостный остеосинтез перелома левой ключицы. Положение пациента во время первого этапа проведения операции на правом боку. Анестезиологическое пособие – интубационный наркоз с ИВЛ. Интраоперационно при помощи электронно-оптического преобразователя определены и маркированы переломы 4, 5 и 7 ребер слева, верифицировано их наибольшее смещение по сравнению с остальными переломами

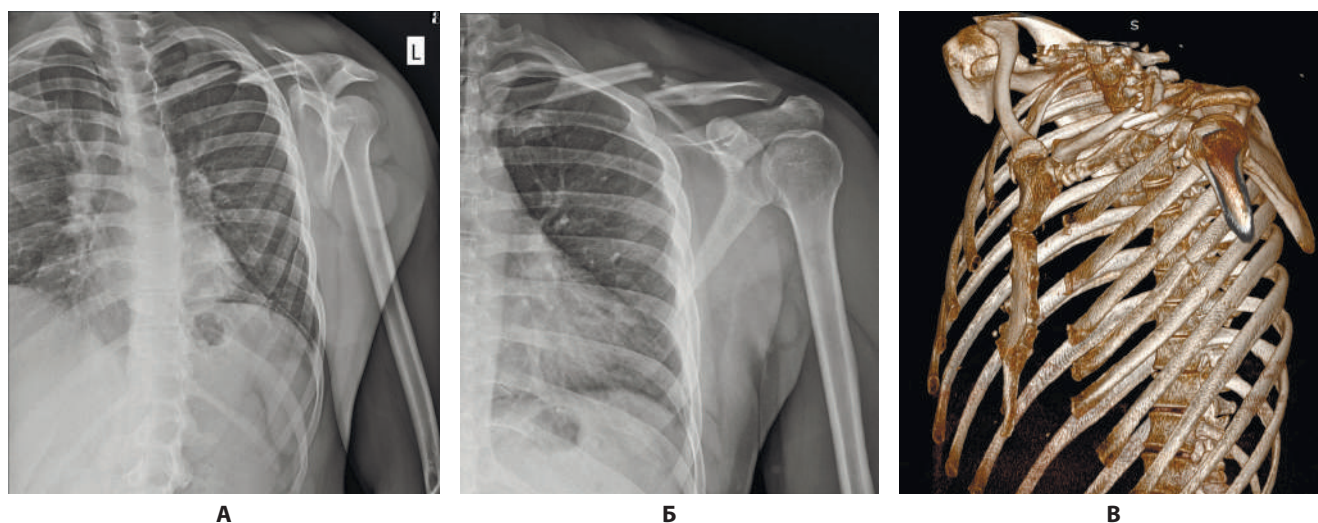


РИС. 1.
Рентгенография (А и Б) и КТ органов грудной полости с 3d реконструкцией (В)

FIG. 1.
Radiography (A and B) and CT of the chest organs with 3D reconstruction (B)

ребер. Хирургическим маркером обозначен планируемый доступ. Выполнен разрез длиной 9 см в области реберной дуги по среднеподмышечной линии слева в проекции переломов ребер. Выделено место перелома 4 ребра слева интрамедуллярно в передний фрагмент, используя дрель, проведена спица Киршнера 1,5 × 250 мм острым концом до тех пор, пока спица, пройдя до изгиба ребра и уперевшись в него, перфорировала передний кортикальный слой, вышла из кости, прошла мягкие ткани и вышла на поверхность кожи (рис. 2А). Далее спицу провели по каналу, пока противоположный конец спицы не оказался в месте перелома у переднего фрагмента (рис. 2Б). После ручной репозиции отломков однозубым крючком и бельевой цапкой под визуальным контролем спицу провели ретроградно в задний фрагмент перелома ребра до упора (рис. 2В). Оставшийся неимплантированный участок спицы укорочен на расстоянии 1 см от кожи, конец спицы длиной 0,5 см загнут с целью профилактики миграции спицы, и погружен под кожу из прокола размером 2–3 мм (рис. 2Г). Аналогичным образом, по разработанной методике, проведена стабилизация 5 и 7 ребер слева. Операционная рана последовательно послойно ушита, наложена асептическая повязка.

После первого этапа операции пациент уложен на спину в положение «пляжное кресло». Стандартным доступом выполнен остеосинтез перелома левой ключицы реконструктивной пластиной. Абсолютная стабильность, достигнутая в ходе операции, позволила избежать иммобилизации поврежденной конечности гипсовой повязкой и предоставила возможность приступить к ранней реабилитации.

Длительность операции составила 125 минут, из которых 60 минут заняла операция остеосинтеза переломов ребер слева, 10 минут смена положения пациента и 55 минут остеосинтез перелома левой ключицы. Общая кровопотеря составила 20 мл. Операционный доступ к переломам ребер составил 9 см.

Пациент экстубирован в палате РАО через 1 час после операции, на следующее утро переведен в отделение хирургии. Послеоперационный период протекал без осложнений. На контрольных рентгенограммах отмечается удовлетворительное положение отломков ключицы и ребер, адекватное положение металлоконструкций (рис. 3). На вторые сутки после операции пациент отметил умеренные боли в грудной клетке слева (ВАШ 3–4 балла) и субъективно облегчение при дыхании, в качестве анальгезирующей терапии использовались НПВС. Пациенту назначена физиотерапия, дыхательная гимнастика и лечебная физкультура. Анализ газового состава артериальной крови на 5 сутки госпитализации показал восстановление сатурации кислородом ($SpO_2 = 96\%$), подъем парциального давления кислорода ($pO_2 = 84$ мм.рт.ст.) и снижение парциального давления углекислого газа артериальной крови ($pCO_2 = 35$ мм.рт.ст.).

Пациент выписан на 10 сутки после снятия кожных швов, на момент выписки болевой синдром практически купирован (по ВАШ 0–2 балла).

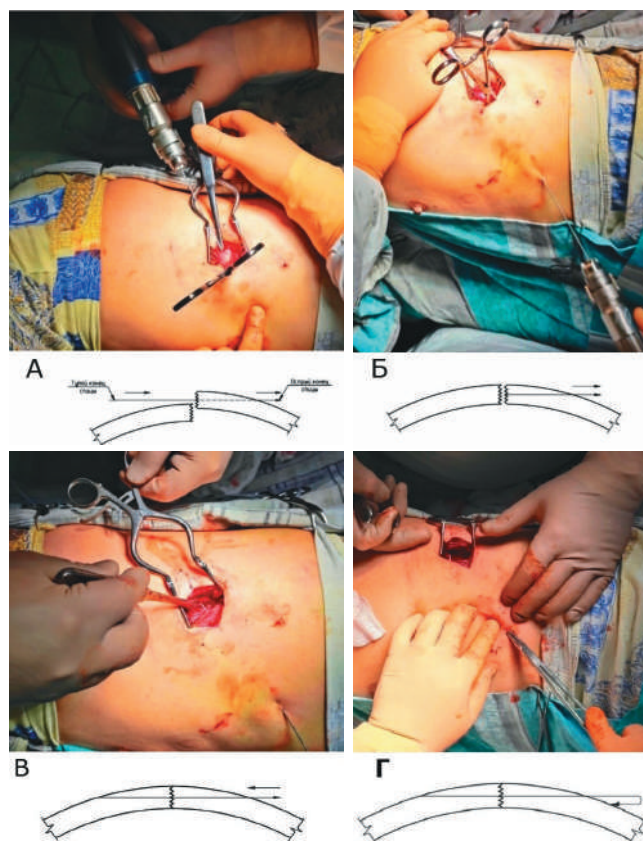


РИС. 2.
Этапы оперативного лечения. Интраоперационные фото и схема операции (описание в тексте)

FIG. 2.
Stages of surgical treatment. Intraoperative photos and operation diagram (description in text)

Через 8 недель после операции на амбулаторном по контрольным рентгенограммам верифицировано сращение перелома ребер и ключицы слева, а также отмечен хороший функциональный результат (рис. 4).

Операция по удалению спиц из ребер выполнена под местной анестезией в формате госпитализации одного дня (рис. 5). Срок нетрудоспособности составил 70 дней, пациент вернулся к профессии машиниста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно имеющимся данным, переломы ключицы и ребер служат индикаторами степени тяжести травмы грудной клетки. Причем, как было установлено, независимо повышают риск неблагоприятного и летального исхода пострадавших с множественной торакальной травмой [16, 17].

В литературе отдельно выделяется сочетание переломов ключицы и множественных переломов ребер, поскольку эта комбинация может привести к тяжелым деформациям грудной клетки и потере функции плеча, тем самым ухудшив результат лечения [7].

Кроме того, было показано, что ипсилатеральные повреждения грудной клетки способствуют

вторичному смещению перелома ключицы, особенно у пациентов с переломами верхних ребер [18, 19].

Повреждение реберного каркаса у пострадавших с множественной торакальной травмой в подавляющем большинстве случаев подлежит консервативному лечению, однако несколько недавних исследований показали преимущества хирургической стабилизации переломов ребер по сравнению с консервативным лечением [20].

При консервативном лечении переломов ключицы, заключающемся в иммобилизации поврежденной конечности фиксирующими повязками сроком до 8–10 недель, не всегда достигаются хорошие результаты [21], однако в последние годы произошел сдвиг парадигмы в сторону популяризации оперативной стабилизации, с довольно оптимистичными результатами [22].

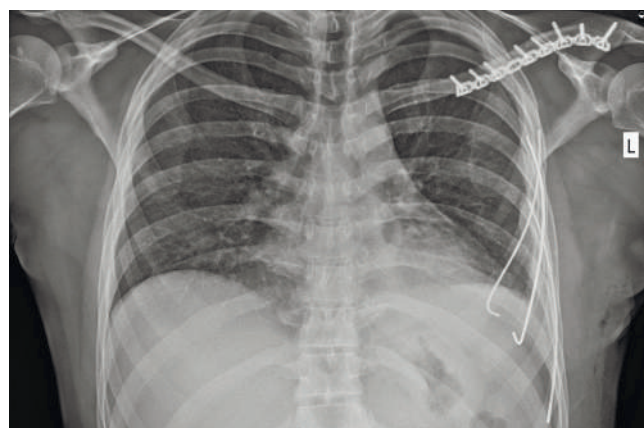
Клинические и рентгенологические долгосрочные результаты исследования, проведенного Rehme-Röhr J. et al. могут продемонстрировать, что своевременная открытая репозиция и фиксация внутренней фиксирующей пластиной сопутствующих переломов ключицы, сочетающихся с травмой грудной клетки, значительно снизили развитие посттравматической пневмонии у большой группы пациентов и, следовательно, могут быть рекомендованы в качестве стандартного хирургического подхода в случаях множественных переломов ребер с сопутствующим переломом ключицы [23].

Причем некоторые авторы отмечают, что хирургическая стабилизация перелома ключицы у пациентов с торакальной травмой может принести существенную пользу, особенно если операция проводится в течение первых пяти дней после поступления в больницу [24].

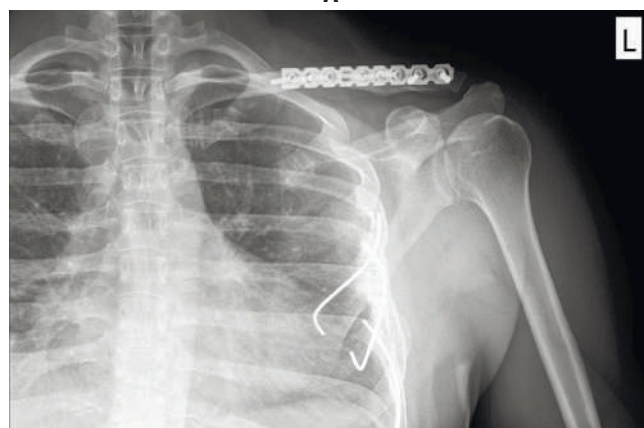
Franco H. et al. проведя ретроспективное когортное исследование пришли к выводу, что оперативная фиксация ключицы снижает использование стационарной анальгезии и улучшает респираторные параметры у пациентов с ипсилатеральными переломами ребер [25].

Weinberg D.S. et al. сообщили, что у пациентов с торакальной травмой, перенесших остеосинтез ключицы,

наблюдалось общее снижение использования опиоидов после операции по сравнению с пациентами с консервативно леченными переломами [26].



А



Б

РИС. 3. Послеоперационные рентгенограммы грудной клетки в прямой проекции (А) и левой ключицы (Б)

FIG. 3. Postoperative chest radiographs in direct projection (А) and left clavicle (Б)



А



Б



В

РИС. 4. Рентгенография грудной клетки (А) и фото пациента через 8 недель после операции (Б и В)

FIG. 4. Chest radiograph (А) and photograph of the patient 8 weeks after surgery (Б and В)



РИС. 5.
Положение пациента на операционном столе (А) (возле послеоперационного рубца уложена 10 сантиметровая линейка), этапы операции по удалению спиц из ребер (Б и В), вид извлеченных имплантов (Г)

FIG. 5.
The patient's position on the operating table (A) (a 10 centimeter ruler is placed near the postoperative scar), stages of the operation to remove the pins from the ribs (B and B), and the appearance of the removed implants (Г)

На основании полученных данных некоторых исследований, в которых проводилось сравнение результатов оперативного и консервативного лечения пациентов с переломами ключицы и ребер [27] были сделаны выводы, что оперативное лечение травм значительно уменьшает длительность госпитализации, ИВЛ и дренирования грудной полости. Оценка отдаленных результатов была значительно выше у пациентов, перенесших оперативное лечение, причем осложнений после операции зарегистрировано не было.

На основании представленных данных (литературных и собственных) можно сделать вывод, что у пациентов с множественной травмой грудной клетки и сопутствующим переломом ключицы хирургическая стабилизация указанных повреждений может привести к улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения и повышению качества оказания специализированной помощи, что также подтверждено представленным клиническим наблюдением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пострадавших с множественной травмой грудной клетки и переломом ключицы, повреждения которых вызывают взаимноеотягчающее отрицательное влияние на течение травматической болезни, необходима ранняя симультанная стабильная фиксация переломов ребер и ключицы, что позволяет значительно снизить количество осложнений со стороны бронхолегочной системы, уменьшить длительность пребывания больных в стационаре, сократить сроки нетрудоспособности и своевременно вернуть пациента в работоспособный строй.

Представленный клинический случай демонстрирует современную тактику лечения пострадавшего

с множественной торакальной травмой, сопровождающейся повреждением плечевого пояса, а полученные положительные результаты указывают на важность дальнейшего изучения и обсуждения представленной темы.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cunningham BP, Bosch L, Swanson D, et al. The floating flail chest: Acute management of an injury combination of the floating shoulder and flail chest. *Journal of Orthopaedics, Trauma and Rehabilitation*. 2020; 27(1): 10-15. doi: 10.1177/2210491719899076
2. Sweet AAR, Beks RB, IJpma FFA, et al. Epidemiology of combined clavicle and rib fractures: a systematic review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022; 48: 3513–3520. doi: 10.1007/s00068-021-01701-4
3. van Laarhoven JJ, Ferree S, Houwert RM, et al. Demographics of the injury pattern in severely injured patients with an associated clavicle fracture: a retrospective observational cohort study. *World J Emerg Surg*. 2013; 8: 36. doi: 10.1186/1749-7922-8-3
4. Kihlstrom C, Moller M, Lonn K, Wolf O. Clavicle fractures: epidemiology, classification and treatment of 2422 fractures in the Swedish fracture register; an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; 18: 82. doi: 10.1186/s12891-017-1444-1
5. Nowak J, Mallmin H, Larsson S. The aetiology and epidemiology of clavicular fractures. A prospective study during a two-year period in Uppsala, Sweden. *Injury*. 2000; 31: 353–8. doi: 10.1016/s0020-1383(99)00312-5

6. Hoepelman RJ, van der Linde RA, Beeres FJP, Beks RB, Sweet AAR, Lansink KWW, et al. In patients with combined clavicle and multiple rib fractures, does fracture fixation of the clavicle improve clinical outcomes? A multicenter prospective cohort study of 232 patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023; 95(2): 249-255. doi: 10.1097/TA.0000000000004001
7. Stahl D, Ellington M, Brennan K, Brennan M. Association of Ipsilateral Rib Fractures with displacement of midshaft clavicle fractures. *Journal of Orthopaedic Trauma.* 2017; 31(4): 225-228. doi: 10.1097/BOT.0000000000000758
8. Langenbach A, Krinner S, Hennig FF, Ekkernkamp A, Schulz-Drost S. Injuries of the posterior and lateral chest wall importance of an additional clavicular fracture. *Unfallchirurg.* 2018; 121(8): 615-623. doi: 10.1007/s00113-018-0528-1
9. Huttunen TT, Launonen AP, Berg HE, Lepola V, Fellander-Tsai L, Mattila VM. Trends in the incidence of clavicle fractures and surgical repair in Sweden: 2001-2012. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 1837-42. doi: 10.2106/JBJS.15.01284
10. Fitzpatrick DC, Denard PJ, Phelan D, Long WB, Madey SM, Bottlang M. Operative stabilization of flail chest injuries: review of literature and fixation options. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2010; 36(5): 427-433. doi: 10.1007/s00068-010-0027-8
11. Wijffels MME, Prins JTH, Polinder S, Blokhuis TJ, De Loos ER, Den Boer RH, et al. Early fixation versus conservative therapy of multiple, simple rib fractures (FixCon): protocol for a multicenter randomized controlled trial. *World J Emerg Surg.* 2019; 14: 38. doi: 10.1186/s13017-019-0258-x
12. He W, Yang Y, Salonga R, Powell L, Greiffenstein P, Prins JTH, et al. Surgical stabilization of multiple rib fractures in an Asian population: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2023; 15(9): 4961-4975. doi: 10.21037/jtd-23-1117
13. Langenbach A, Pinther M, Krinner S, Grupp S, Ekkernkamp A, Hennig FF, et al. Surgical Stabilization of Costoclavicular Injuries – A Combination of Flail Chest Injuries and a Clavicle Fracture. *Chirurgia (Bucur).* 2017; 112(5): 595-606. doi: 10.21614/chirurgia.112.5.595
14. Rehme-Röhl J, Sicklinger K, Brand A, Fürmetz J, Neuerburg C, Stuby F, et al. Early internal fixation of concomitant clavicle fractures in severe thoracic trauma prevents posttraumatic pneumonia. *J Clin Med.* 2023; 12(15): 4878. doi: 10.3390/jcm12154878
15. Патент RU 2828149 C1. Способ малоинвазивной ретроградной интрамедуллярной временной фиксации переломов ребер. Заявитель: Глиняный С.В., Петров Е.И., Дарвин В.В., Корженевский В.К.; опубл. 20.02.2024. Бюл. № 28. [Patent RU 2828149 C1. Method of minimally invasive retrograde intramedullary temporary fixation of rib fractures. Applicant: Glinyany SV, Petrov EI, Darvin VV, Korzhenevsky VK; publ. 20.02.2024. Bulletin No. 28. (In Russ.)].
16. Fligel BT, Luchette FA, Reed RL, Esposito TJ, Davis KA, Santaniello JM, et al. Half-a-dozen ribs: the break-point for mortality. *Surgery.* 2005; 138(4): 717-725. doi: 10.1016/j.surg.2005.07.022
17. Horst K, Dienstknecht T, Pfeifer R, Pishnamaz M, Hildebrand F, Pape HC. Risk stratification by injury distribution in polytrauma patients — does the clavicular fracture play a role? *Patient Saf Surg.* 2013; 7(1): 1-5. doi: 10.1186/1754-9493-7-23
18. Onizuka N, Anderson JP, Gilbertson JA, MacCormick LM, Cole PA. Displacement of diaphyseal clavicle fractures related to patient position and progressive displacement in the peri-injury period. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018; 27(4): 667-673. doi: 10.1016/j.jse.2018.01.004
19. Stahl D, Ellington M, Brennan K, Brennan M. Association of ipsilateral rib fractures with displacement of midshaft clavicle fractures. *J Orthop Trauma.* 2017; 31(4): 225-228. doi: 10.1097/BOT.0000000000000758
20. Pieracci FM, Leasia K, Bauman Z, Eriksson EA, Lottenberg L, Majercik S, et al. A multicenter, prospective, controlled clinical trial of surgical stabilization of rib fractures in patients with severe, nonflail fracture patterns (Chest Wall Injury Society NONFLAIL). *J Trauma Acute Care Surg.* 2020; 88(2): 249-257. doi: 10.1097/TA.0000000000002559
21. Matsubara Y, Nakamura Y, Sasashige Y, et al. Long-term conservative treatment outcomes for midshaft clavicle fractures: a 10-to-30-year follow-up. *J Orthop Surg Res.* 2023; 18: 952. doi: 10.1186/s13018-023-04450-9
22. Yan MZ, Yuen WS, Yeung SC, Wing-Yin CW, Wong SC, Si-Qi WW, et al. Operative management of midshaft clavicle fractures demonstrates better long-term outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS ONE.* 2022; 17: e0267861. doi: 10.1371/journal.pone.0267861
23. Rehme-Röhl J, Sicklinger K, Brand A, Fürmetz J, Neuerburg C, Stuby F, et al. Early Internal Fixation of Concomitant Clavicle Fractures in Severe Thoracic Trauma Prevents Posttraumatic Pneumonia. *J Clin Med.* 2023; 12(15): 4878. doi: 10.3390/jcm12154878
24. Eberbach H, Lefering R, Hager S, Schumm K, Bode L, Jaeger M, et al. Influence of surgical stabilization of clavicle fractures in multiply-injured patients with thoracic trauma. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 23263. doi: 10.1038/s41598-021-02771-5
25. Franco H, Williamson F, Manzanero S, et al. Clavicle fixation to reduce short-term analgesia and improve respiratory function in patients with chest wall injuries. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023; 143, 6561-6567. doi: 10.1007/s00402-023-04952-5
26. Weinberg DS, Napora JK, West WH, Grimberg DC, Vallier HA. Factors Associated with narcotic use after clavicle fractures. *Orthopedics.* 2016; 39(5): e917-23. doi: 10.3928/01477447-20160623-06
27. Cunningham BP, Bosch L, Swanson D, et al. The floating flail chest: Acute management of an injury combination of the floating shoulder and flail chest. *Journal of Orthopaedics, Trauma and Rehabilitation.* 2020; 27(1): 10-15. doi: 10.1177/2210491719899076

Сведения об авторах

Глиняный Сергей Валерьевич – заведующий ортопедо-травматологическим отделением № 1 БУ ХМАО-Югры «Сургутская клиническая травматологическая больница»; ассистент кафедры хирургических болезней, БУ ВО «Сургутский государственный университет»; e-mail: trauma86@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-8360-8309>

Петров Евгений Иванович – аспирант кафедры хирургических болезней, БУ ВО «Сургутский государственный университет»; e-mail: trauma-ort86@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-9763-0596>

Дарвин Владимир Васильевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, БУ ВО «Сургутский государственный университет»; e-mail: darvinvv@surgutokb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2506-9798>

Information about the authors

Sergey V. Glinany – Head of Orthopedic and Traumatology Department No. 1, orthopedic traumatologist, Surgut Clinical Traumatology Hospital; assistant of the Department of surgical diseases, Surgut State University; e-mail: trauma86@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-8360-8309>

Evgeny I. Petrov – postgraduate student of the Department of surgical diseases, Surgut State University; e-mail: trauma-ort86@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-9763-0596>

Vladimir V. Darwin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of surgical diseases, Surgut State University; e-mail: darvinvv@surgutokb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2506-9798>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОЛИПРОПИЛЕНОВОГО ЭНДОПРОТЕЗА С НАФИОНОВЫМ ПОКРЫТИЕМ В ПЛАСТИКЕ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

**Ваганов А.Г.¹,
Кудусов К.М.¹,
Асланов А.Д.¹,
Магомадов А.Х.²**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» (360004, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Комплексный научно-исследовательский институт им. Х.И. Ибрагимова Российской академии наук (364020, г. Грозный, В. Алиева (Старопромысловское шоссе), д. 21а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ваганов Алексей Геннадьевич,
e-mail: aleksejvaganov4@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Поиск различных материалов при пластике грыж является актуальной задачей герниологии.

Цель исследования. Изучение эффективности использования полипропиленовых эндопротезов с нафионовым покрытием в пластике передней брюшной стенки у экспериментальных животных.

Материалы и методы. В проспективном нерандомизированном исследовании, в условиях вивария Кабардино-Балкарского университета, было использовано 16 беспородных кроликов, разделенных на 2 равные группы. Первой группе выполнялась имплантация полипропиленовой сетки по методике «on-lay», второй – аналогичная операция, но с использованием эндопротеза с нафионовым покрытием. Выведение животных из эксперимента осуществлялось на 7, 14, 21, 30 сутки по 4 особи, с дальнейшим забором ткани передней брюшной стенки с эндопротезом и изготовлением парафиновых блоков и стекол для гистологического изучения и морфометрии. Оценивалась клиничко-лабораторная динамика. Ткани в зоне эндопротезирования были подвергнуты испытанию на силу разрыва. Для статистической обработки использовали программу SPSS 17.0.

Результаты. В группе контроля, волокна новообразованной соединительной ткани были хаотичны, с большим количеством клеточных инфильтратов. В опытной группе ход волокон был упорядоченным и гофрированным. Морфометрические показатели фибриллогенеза статистически значимо были выше в опытной группе. По результатам клинического анализа крови в группе контроля, отмечалось статистически значимое повышение лейкоцитов и С-реактивного белка. У особей данной группы отмечен рост креатинина крови на фоне системной воспалительной реакции. Нагноений в контрольной группе было на 50 % больше, чем в опытной. Сила необходимая для разрыва ткани передней брюшной стенки с эндопротезом в опытной группе была статистически значимо больше, чем в опытной.

Заключение. Использование полипропиленового эндопротеза с нафионовым покрытием приводит к улучшению процессов регенерации в зоне его имплантации на переднюю брюшную стенку у кроликов.

Ключевые слова: послеоперационные вентральные грыжи, нафион, ненатяжная герниопластика, регенерация тканей, полипропиленовый эндопротез, нагноение раны, ионообменные мембраны

Статья поступила: 03.06.2025
Статья принята: 22.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Ваганов А.Г., Кудусов К.М., Асланов А.Д., Магомадов А.Х. Экспериментальное исследование эффективности полипропиленового эндопротеза с нафионовым покрытием в пластике передней брюшной стенки. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 223-233. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.22

EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF A NAFION-COATED POLYPROPYLENE ENDOPROSTHESIS IN PLASTIC SURGERY OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL

Vaganov A.G.¹,
Kudusov K.M.¹,
Aslanov A.D.¹,
Magomadov A.H.²

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov (Chernyshevsky St., 173, Nalchik 360004, Russian Federation)

² Integrated Scientific Research Institute named after H.I. Ibragimov of the Russian Academy of Sciences (V. Aliyev (Staropromyslovskoe highway), 21a, Grozny 364020, Russian Federation)

Corresponding author:

Alexey G. Vaganov,

e-mail: aleksejvaganov4@gmail.com

RESUME

Justification. The search for various materials in hernia repair is an urgent task of herniology.

The aim of the study was to study the effectiveness of using polypropylene endoprostheses with a nafion coating in the plastic of the anterior abdominal wall in experimental animals.

Materials and methods. A prospective non-randomized study in the vivarium of Kabardino-Balkarian University was used 16 mongrel rabbits divided into 2 equal groups. The first group underwent implantation of a polypropylene mesh using the "on-lay" technique, the second group underwent a similar operation, but using a nafion-coated endoprosthesis. On the 7th, 14th, 21st, and 30th days, 4 individuals were removed from the experiment, followed by tissue sampling from the anterior abdominal wall using an endoprosthesis and the production of paraffin blocks and slides for histological examination and morphometry. The clinical and laboratory dynamics were evaluated. The tissues in the endoprosthetics area were subjected to a tear strength test. The SPSS 17.0 program was used for statistical processing.

Results. In the control group, the fibers of the newly formed connective tissue were chaotic with a large number of cellular infiltrates. In the experimental group, the fiber flow was orderly and corrugated. Morphometric parameters of fibrillogenesis were statistically significantly higher in the experimental group. According to the results of a clinical blood test in the control group, there was a statistically significant increase in leukocytes and C-reactive protein. In individuals of this group, an increase in blood creatinine was noted against the background of a systemic inflammatory reaction. Suppuration in the control group was 50 % more than in the experimental group. The force required to rupture the anterior abdominal wall tissue with an endoprosthesis was statistically significantly greater in the experimental group than in the experimental group.

Conclusion. The use of a polypropylene endoprosthesis with a nafion coating leads to an improvement in regeneration processes in the area of its implantation on the anterior abdominal wall in rabbits.

Keywords: postoperative ventral hernias, nafion, non-tensioning hernioplasty, tissue regeneration, polypropylene endoprosthesis, wound suppuration, ion exchange membranes

Received: 03.06.2025

Accepted: 22.08.2025

Published: 24.09.2025

For citation: Vaganov A.G., Kudusov K.M., Aslanov A.D., Magomadov A.H. Experimental study of the effectiveness of a nafion-coated polypropylene endoprosthesis in plastic surgery of the anterior abdominal wall. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 223-233. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.22

ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов с послеоперационными вентральными грыжами за последние 25 лет увеличилось в 9 раз, а распространённость данной патологии в экстренной хирургии варьирует от 20 до 35 % и также не имеет тенденции к уменьшению [1, 2, 3]. Несмотря на широкий спектр хирургических техник и материалов, в 5–25 % случаев наступают рецидивы грыж [4, 5, 6, 7]. В настоящее время, на вооружение хирургов взята концепция ненапряжной аллогерниопластики, которая показала удовлетворительные результаты в ближайшем и отдалённом послеоперационном периоде в ряде крупных клинических исследований [8, 9].

Сегодня существует более 200 вариантов различных герниопластик, в том числе с использованием разнообразных алломатериалов. К ним относятся различные макропористые и микропористые полипропиленовые протезы с монофиламентными или мультифиламентными компонентами [10, 11]. Качество материалов для выполнения протезирующей герниопластики постоянно растёт, однако в 1–10 % случаев после выполнения данного вмешательства отмечаются различные осложнения, такие как нагноение послеоперационной раны, образование кишечных свищей, формирование сером [12, 13, 14].

Все причины образования осложнений после ненапряжной герниопластики, можно разделить на две группы. К первой из них относятся различные варианты инфицирования зоны операции: нагноение шовного материала с его дальнейшим прорезыванием, скопление инфицированных послеоперационных сером, нагноение самого импланта с переходом на зону его фиксации к окружающим тканям, нагноение кожи и подкожно-жировой клетчатки в послеоперационной ране с переходом на зону пластики у пациентов с сопутствующими метаболическими расстройствами [15, 16].

Ко второй группе причин являются различные варианты повышения внутрибрюшного давления, а также сокращение размеров самого импланта при снижении скорости его фиброобразования. Эти факторы приводят к отрыву протеза от зоны его фиксации. Повышение внутрибрюшного давления происходит вследствие формирования внутрибрюшного компартмента из-за частичного, либо полного вправления содержимого грыжевого мешка, а также формирования послеоперационной динамической паралитической кишечной непроходимости [17, 18, 19]. В данных обстоятельствах формируется повышенное механическое натяжение ткани в области аллопластики, приводящее к несостоятельности швов. Кроме того, исходно дефектная рубцово-изменённая ткань у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами под действием описанных выше факторов, подвергается дополнительной ишемизации, вследствие повышения внутрибрюшного давления, что дополнительно является негативным фактором при формировании различных послеоперационных осложнений.

В настоящее время актуальным является поиск различных техник и материалов при пластике послеоперационных вентральных грыж, которые могли бы уменьшить различные осложнения. Одним из путей оптимизации, применяемых в ходе аллогерниопластики полипропиленовых имплантов, является улучшение их регенерационных свойств и ускорение процессов фиброобразования. Так в литературе описано применение нанокompозитной перфорированной пленки «ЭластоПОБ» из биodeградируемых материалов (аминомасляная кислота), снижающей местную воспалительную реакцию в зоне контакта полипропиленового импланта с передней брюшной стенкой и улучшающей его прочность [17].

Регенерационные способности ткани в области контакта с инородным телом – полипропиленовой сеткой, рядом автором достигалось путём использования различных фибриновых покрытий, ускоряющих фибрилlogenез [1]. Новым направлением также является обработка полипропиленовых эндопротезов препаратами плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP-плазма), которые способствовали ускорению регенерационных процессов за счет ингибирования тканевых металлопротеиназ–ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс, включая коллаген и эластин [20].

В настоящее время, в различных отраслях медицины, интересными являются применение ионообменных мембран, которые имеют необычные наноструктурные свойства. Примером такой мембраны является нафион. Данное вещество при контакте с обычной водой, обогащенной дейтерием, набухая, способно проявлять амфифильные свойства [21]. Сульфатная группа в структуре нафиона является гидрофильной и располагается снаружи мембраны, а перфторуглеродные группировки, как гидрофобные части, располагаются внутри. Всё это делает структуру данного вещества идентичной структуре клеточной мембраны, которая является липидным бислоем [22].

На границе раздела сред, молекулы нафиона разматываются с формированием «щеточной каймки», толщиной 20–30 мкм, близкой по структуре клеточному гликокаликсу. В зоне многочисленных нановорсинок формируется определённая вязкость среды. Данные обстоятельства лежат в основе избирательной проницаемости данной мембраны для ионов водорода [21, 22].

Кроме того, наружные сульфатные группы приводят к закислению окружающей среды, что имеет доказанный бактерицидный эффект [23]. В этой связи, актуальным является исследование возможности использования ионообменной мембраны нафион в качестве покрытия полипропиленовых имплантатов для улучшения их свойств.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности использования полипропиленовых эндопротезов нафионовым покрытием

в пластике передней брюшной стенки у экспериментальных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном нерандомизированном прямом экспериментальном исследовании было использовано 16 беспородных кроликов возрастом 3 месяца, весом 1,5–2 кг, которые были разделены на 2 группы. Эксперимент проводился на базе экспериментального vivария ФГОАУ ВО «Кабардино–Балкарский университет им. Х.М. Бербекова» с марта по апрель 2025 г.

Первой группе ($n = 8$) выполнялась модель ненатяжной герниопластики по методике «on-lay» полипропиленовой сеткой «Эсфил-стандартный», которая является сетчатым эндопротезом из монофиламентной полипропиленовой нити.

Второй группе ($n = 8$) аналогичная операция, но с использованием эндопротеза «Эсфил-стандартный» с нанесённой на его поверхность ионообменной мембраной нафион. Непосредственно с началом операции производилось нанесение ионообменной мембраны на поверхность сетки путем замачивания последней в 5 % спиртовом растворе нафиона в ламинарном боксе (II степень защиты от возможного бактериального обсеменения) с дальнейшим высыханием на открытом воздухе в течение 15 минут. В результате на поверхности сетки и в ее порах формировалась тонкая пленка ионообменной мембраны.

Техника операции на животных заключалась в бритье операционного поля стерильным лезвием, трехкратной обработке операционного поля спиртовым раствором хлоргексидина по Пирогову с дальнейшим выполнением срединного разреза кожи и подкожной клетчатки на передней брюшной стенке, длиной 5–6 см, с последующим выделением апоневроза наружной косой мышцы живота. В дальнейшем выполнялось моделирование полипропиленового эндопротеза по периметру раны средней площадью 25 см² и его фиксации по периметру выделенного апоневроза полипропиленовой атравматичной нитью 4/0. Все животные оперировались под общим обезболиванием (рометар 5,0–6,0 мг/кг и золетил–50 в дозе 8–10 мг/кг).

Дизайн исследования соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных, которые регламентированы и установлены: приказом от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и в Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2000). Кроме того, исследование было одобрено протоколом локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Кабардино–Балкарский университет им. Х.М. Бербекова» Минздрава России (протокол № 2 от 27.01.2025 г.).

В процессе наблюдения у всех животных оценивалось общее состояние, температура тела, количество потребляемой пищи и воды, изменение массы тела.

Выведение животных из эксперимента осуществлялось на 7, 14, 21, 30 сутки по 4 особи.

Перед выведением животных из эксперимента под общим обезболиванием снимались швы с лапаротомной раны, последняя разводилась с целью выполнения бактериологического посева с поверхности полипропиленовой сетки. Затем, путем передозировки наркотических препаратов, животные выводились из эксперимента. Передняя брюшная стенка в зоне имплантации полипропиленовой сетки бралась на биопсию, с целью изучения морфометрии и фиксировалась в 10 % нейтральном растворе формалина. В дальнейшем выполнялось подготовка гистологических срезов для исследования.

Всего в процессе исследования получено 64 препарата (по 32 в каждой группе) Последние окрашивались раствором гематоксилина и эозина, либо альциановым синим. С помощью программы ImageJ 1.45s выполнялась морфометрия полученных препаратов. Количественно оценивалась морфологическая структура соединительной ткани в области имплантации полипропиленового эндопротеза, а также выраженность местной воспалительной реакции. Кроме того, на 7, 14, 21, 30 сутки эксперимента у животных оценивался клинический и биохимический анализ крови.

Последние 8 образцов передней брюшной стенки с полипропиленовой сеткой, забранные на 21 и 30 сутки у кроликов, были подвергнуты испытанию гидравлическим способом на силу разрыва при помощи промышленного испытательного аппарата HydroBurst (производитель: ChiuVention, Китай). Необходимо отметить, что в данном исследовании, участвовали образцы передней брюшной стенки без признаков нагноения. Смысл испытания заключается в том, что на образец, фиксированный на диафрагме данного прибора, подается жидкость под давлением до возникновения повреждения путем гидравлических ударов. Давление разрыва определяется в мегапаскалях (МПа).

Для статистической обработки данных использовали программу StatTech v. 2.7.1 (разработчик ООО «Статтех», Россия) использовалась для проведения статистического анализа и визуализации полученных данных, а средой для статистических вычислений – R 3.6.3 (R Foundations for Statistical Computing).

Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили по критерию Шапиро – Уилка. Тест Краскела – Уоллиса использовался с целью сравнения количественных переменных в группах (трех и более). Средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (SD), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) использовались при описании количественных показателей с нормальным распределением, а при отсутствии нормального распределения – медиана (Me) и нижний и верхний квартили (Q1–Q3). Для оценки корреляционной зависимости между количественными показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена. Различия категориальных показателей между независимыми группами оценивали с помощью χ^2 -критерия

Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$. Описание категориальных данных велось с обозначением абсолютных значений и процентных долей. Непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма применялся во время сравнения зависимых совокупностей (трех и более) при условии, что их распределение отличалось от нормального.

С целью сравнения связанных групп (трех и более) по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t -критерия Стьюдента с поправкой Холма.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки динамики, происходящих в группах исследования, приведем оценку полученных клиникопатоморфологических данных с течением времени исследования.

1-5 сутки исследования

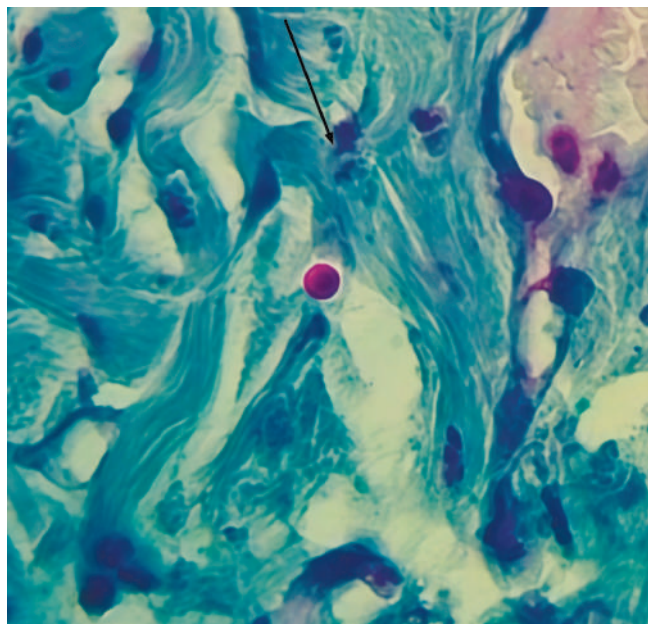
Первые пять суток исследования гипертермии в группах не наблюдалось, потребность в корме и приеме воды не изменились, потери животных в массе тела

не отмечалось. Лейкоцитоза в клиническом анализе крови отмечено не было, как и существенных сдвигов в биохимических показателях крови (табл. 1).

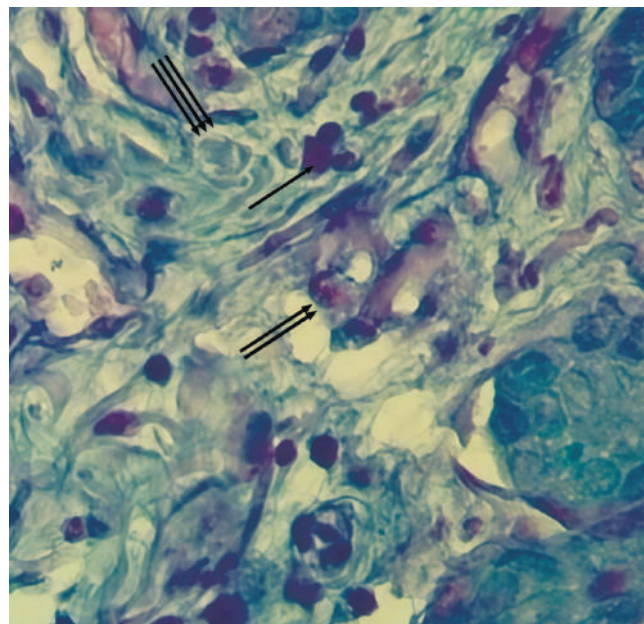
В гистологических препаратах, полученных в группе контроля, отмечено формирование хаотично расположенных волокон новообразованной соединительной ткани с большим количеством клеточных инфильтратов (рис. 1). Мелкие артериолы и капилляры паретично расширены, в них отмечается наличие эритроцитарного сладжа и отмежевание плазмы. В препаратах отмечено появление некрозов клеточно-тканевого окружения в области прохождения полипропиленовых нитей, фиксирующих сетку.

При морфометрии отмечается статистически значимое различие показателей: преобладание воспалительных инфильтратов, меньший процент клеток резидентов (фибробластов) и относительная площадь новообразованной соединительной ткани в группе контроля. По показателю относительной плотности новообразованных сосудов дермы группы были сопоставимы (табл. 2).

По результатам бактериологического посева, выполненного с поверхности полипропиленовой сетки, в опытной группе наблюдается появление сапрофитной флоры – различных культур стафилококка. В группе контроля, кроме описанных микробных ассоциаций отмечается появление условно-патогенных микроорганизмов (протей, кишечной палочки, акинетобактера и т.д.) (табл. 3).



А



Б

РИС. 1.

Гистологическая картина зоны контакта полипропиленовой сетки с тканями передней брюшной стенки на 5 сутки исследования, контрольная группа (А – Опыт. Объектив: 80х. Б – контроль. Объектив 80х). На микропрепарате видно большое количество лимфоцитов (↑), некроз соединительно-тканых волокон (↑↑), отек и дезорганизация соединительной ткани (↑↑↑).

FIG. 1.

Histological picture of the contact zone of the polypropylene mesh with the tissues of the anterior abdominal wall on the 5th day of the study, control group (A – Experiment. Lens: 80x. B – control. The lens is 80x). The micro-preparation shows a large number of lymphocytes (↑), necrosis of connective tissue fibers (↑↑) and edema and disorganization of connective tissue (↑↑↑)

ТАБЛИЦА 1

ОСНОВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ПРЕТЕРПЕВШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЭКСПЕРИМЕНТА

TABLE 1

THE MAIN LABORATORY PARAMETERS THAT HAVE UNDERGONE CHANGES DURING THE EXPERIMENT

Показатель	Сутки	Опытная группа	Контрольная группа	Предоперационный фон	p
Лейкоциты крови, г/л	7	8,2 (6,2; 10,1)	7 (3,5; 4,5)		0,443
	14	9,1 (7,3; 17,3)	15,5 (15,1; 16,5)*	6,0 (4,5; 6,5)	0,005
	21	9,2 (7,5; 13,6)	11,2 (8,1; 18,1)*		0,003
	30	7,3 (5,3; 8,2)	6,5 (3,5; 7,5)		0,378
СРБ, ЕД/л	7	70 (67; 91)	76,5 (65; 78,5)		0,445
	14	90 (72; 145)	250 (133,5; 338)*	3,5 (0; 12)	0,003
	21	83,5 (70,5; 250)	184 (59,5; 210)*		0,001
	30	76 (60; 88,5)	82,5 (71,5; 88,5)		0,225
Креатинин крови, ммоль/л	7	90 (89; 91)	89 (87; 89)		0,234
	14	80 (76; 89)	166 (139,5; 177)*	31,5 (5,5; 82,5)	0,005
	21	97 (90,7; 99)	150 (140; 155,5)*		0,002
	30	83 (72,5; 88,5)	104,5 (101; 109)*		0,006

Примечание: * – различия в группах статистически значимы.

7-14 сутки исследования

На 10 сутки исследования отмечены первые признаки нагноения послеоперационной раны у 2 животных опытной группы и у 4 животных в контрольной группе. У данных особей отмечалась фебрильная лихорадка, снизились объём потребляемой пищи и жидкости. Отмечена потеря веса в опытной группе на 277 (199; 360) г, в контрольной группе – на 249 (199,5; 298) г, при $p = 0,487$. У животных с нагноением, под общим обезболиванием, были сняты кожные швы, выполнена санация гнойной полости.

Уровень лейкоцитов и С-реактивного белка (СРБ) в группах исследования, учитывая различный количественный характер животных с нагноением раны, имели статистически значимые различия в группах исследования и были выше в контрольной группе (табл. 1). В контрольной группе исследования, на фоне развития системной воспалительной реакции (ССВР) отмечено появление почечной недостаточности. В опытной группе показатели фильтрационной функции почек были в норме.

На 14 сутки было выведено двое животных с нагноением послеоперационных раны и двое животных с неосложнённым раневым процессом. Основные показатели морфометрии, изучаемые в ходе эксперимента, у животных с нагноениями, вне зависимости от группы, были сопоставимы. Единственное, в микропрепаратах, полученных в контрольной группе сохранялись некрозы вокруг шовного материала. В группе контроля патоморфологическая картина характеризовала гнойное воспаление в зоне контакта полипропиленовой сетки и ткани передней брюшной стенки. При изучении кожи и подкожной клетчатки в опытной группе отмечены

гнойно-некротические изменения дермы, что явилось причиной гнойного воспаления. В контрольной группе воспалительные изменения в подкожно-жировом слое носили вторичный характер.

При изучении препаратов, полученных от особей с неосложнённым послеоперационным течением, отмечается характерная для опытной группы упорядоченность и местами гофрированный характер хода волокон новообразованной соединительной ткани. Количество фибробластов статистически значимо преобладает в опытной группе. Площадь воспалительных инфильтратов, количество клеток эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов, напротив, статистически значимо выше в контрольной группе (табл. 2).

Соединительнотканые волокна у особей данной группы носят хаотизированный характер, сохраняется застойный характер микрососудистых изменений, со сладжем эритроцитов. Относительная площадь новообразованных сосудов дермы в группах исследования сопоставимы.

Микробная флора в ранах с нагноением не отличалась в группах исследования и была представлена патогенной кишечной палочкой, палочкой синего гноя, акинетобактером, различными разновидностями протей. Микробный пейзаж у кроликов без признаков нагноения характеризовался сохранением в контрольной группе патогенной флоры и ее отсутствием в группе, где использовался эндопротез с нафионовым покрытием (табл. 3).

14-21 сутки исследования

На фоне ежедневных перевязок с растворами перекиси водорода и хлоргексидина у особей, у которых ранее наблюдалось нагноение послеоперационной раны

ТАБЛИЦА 2

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СОЗРЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ВЫРАЖЕННОСТИ МЕСТНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ У ОСОБЕЙ С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТА

TABLE 2

MORPHOMETRIC PARAMETERS OF CONNECTIVE TISSUE MATURATION AND SEVERITY OF LOCAL INFLAMMATION IN COMPARISON GROUPS IN INDIVIDUALS WITH AN UNCOMPLICATED COURSE OF THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN THE DYNAMICS OF THE EXPERIMENT

Показатель	Сутки	Опытная группа	Контрольная группа	p
Фибробласты, %	7	232 (184; 304)	100 (89,5; 110)*	0,012
	14	420 (356; 459)	287 (250; 365)*	0,003
	21	670(568; 765)	503,5 (350;567)*	0,022
	30	652 (554; 665)	500,5 (415;678)*	0,043
Лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, %	7	58 (51; 66)	78(65; 87)*	0,025
	14	48 (38; 56)	67(65; 78)*	0,007
	21	39 (29,5; 49)	54(45; 62) *	0,003
	30	32 (29,5; 49)	41,5 (34,5; 45,5)*	0,035
Относительная площадь новообразованной соединительной ткани, мкм ²	7	44 (43; 47)	27 (20; 37)*	0,029
	14	51 (45; 60)	39 (38; 42)*	0,005
	21	67 (62; 87)	46,5(38,5; 50)*	0,004
	30	83 (76; 88)	71 (65; 79)*	0,005
Площадь воспалительного инфильтрата, мкм ²	7	44,5(39; 51,5)	71,5 (46;78)*	0,004
	14	43 (37,5; 48)	65 (62; 67)*	0,007
	21	36 (29; 39)	52 (49; 55)*	0,023
	30	30,5 (20,5; 34,5)	43 (39; 46)*	0,035
Относительная площадь сосудов дермы, мкм ²	7	32 (30; 34,5)	34 (29; 38,5)	0,244
	14	36(32; 39)	39 (32,5; 42)	0,544
	21	50(40; 59)	37,5 (32; 39,5)*	0,004
	30	61,5 (54,5; 64,5)	47,5 (31;52)*	0,003

Примечание: * – различия в группах статистически значимы.

отмечается вторичное заживление ран. Больше случаев нагноения, в группах исследования, выявлено не было. Гипертермии у животных не отмечалось. Уровень лейкоцитов крови и СРБ, а так же креатинина, несмотря на положительную динамику, статистически значимо были повышены в группе контроля.

В микропрепаратах в опытной группе отмечается формирование фиброзной ткани со сложным ходом упорядоченных соединительнотканых волокон, вплетающихся в структуру полипропиленовой сетки (рис. 2Б).

Также в опытной группе снижается количество лимфоидных инфильтратов, отмечается развитие на разветвлённой сети микроциркуляторного русла без признаков застойной недостаточности.

В контрольной группе отмечается формирование капсулы, вокруг ранее возникших некрозов тканей (рис. 2А). Ход волокон более хаотичен, выпрямлен, плотность новообразованных сосудов дермы статистически значимо ниже, чем в опытной группе, а количество воспалительных инфильтратов – статистически значимо выше (табл. 2).

21-30 сутки исследования

Клинико-патоморфологические тенденции, которые наблюдались ранее, усилились и сохранили направленность к исходу эксперимента. Летальности среди животных не было. В группах исследования отмечали статистически значимое различие по основным показателям фибрилогенеза как и в предыдущие сроки наблюдения (табл. 2). В бактериологических посевах контрольной группы отмечено сохранение патогенной флоры, но в меньших количествах (табл. 3).

Последние 8 образцов передней брюшной стенки кроликов с полипропиленовой сеткой, без явных признаков нагноения, были подвергнуты испытанию на силу разрыва гидравлическим способом при помощи промышленного аппарата HydroBurst. В результате получено статистически значимое различие в полученных результатах давления, необходимого для разрыва тканей, укрепленных полипропиленовым эндопротезом. В опытной группе потребовалось давление в 77,5 (72; 88) МПа, в контрольной – 56 (50; 61) МПа, при $p = 0,004$.

ТАБЛИЦА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ С МАКСИМАЛЬНЫМ
КОЛИЧЕСТВОМ МИКРООРГАНИЗМОВ В ПОСЕВАХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

TABLE 3

RESULTS OF BACTERIOLOGICAL ANALYSIS
IN THE STUDY GROUPS WITH THE MAXIMUM
NUMBER OF MICROORGANISMS IN THE CROPS
OF EXPERIMENTAL ANIMALS

Группа	Сутки	Динамика изменения микробиоценоза кожи кроликов после операции, КОЕ/тамп	Исходные показатели микробиоценоза кожи кроликов перед началом операции, КОЕ/ тамп
Опыт	7	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 10 ⁷ <i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ⁷ <i>Staphylococcus equorum</i> , 10 ⁴ <i>Staphylococcus sciuri</i> , 10 ⁷ <i>Staphylococcus xylosus</i> , 10 ⁶ <i>Staphylococcus vitulinus</i> , 10 ³ <i>Staphylococcus muscae</i> , 10 ⁴	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 10 ⁴ <i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ³ <i>Staphylococcus equorum</i> , 10 ³ <i>Staphylococcus sciuri</i> , 10 ³ <i>Staphylococcus xylosus</i> , 10 ³ <i>Staphylococcus vitulinus</i> , 10 ² <i>Staphylococcus muscae</i> , 10 ³
	14	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 10 ⁵ <i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ⁵ <i>Staphylococcus equorum</i> , 10 ⁴ <i>Staphylococcus muscae</i> , 10 ⁴	
	21	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 10 ⁴ <i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ⁴	
	30	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 10 ³ <i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ³	
Контроль	7	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 10 ⁷ <i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ⁷ <i>Staphylococcus equorum</i> , 10 ⁵ <i>Enterobacter cloacae</i> , 10 ⁷ <i>Escherichia coli</i> , 10 ⁷ <i>Enterococcus faecalis</i> , 10 ⁶ <i>Proteus mirabilis</i> , 10 ⁷ <i>Pantoea agglomerans</i> , 10 ⁴ <i>Pseudomonas hydrocarboxydans</i> , 10 ³ <i>Raoultella ornithinolytica</i> , 10 ⁷ <i>Raoultella terrigena</i> , 10 ⁶ <i>Acinetobacter spp.</i> , 10 ² <i>Citrobacter freundii</i> , 10 ²	
	14	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 10 ⁴ <i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ⁷ <i>Staphylococcus equorum</i> , 10 ⁵ <i>Enterobacter cloacae</i> , 10 ⁴ <i>Escherichia coli</i> , 10 ⁷ <i>Enterococcus faecalis</i> , 10 ² <i>Proteus mirabilis</i> , 10 ⁷ <i>Pantoea agglomerans</i> , 10 ⁴ <i>Pseudomonas hydrocarboxydans</i> , 10 ² <i>Acinetobacter spp.</i> , 10 ³ <i>Citrobacter freundii</i> , 10 ²	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 10 ³ <i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ⁴ <i>Staphylococcus equorum</i> , 10 ³ <i>Staphylococcus sciuri</i> , 10 ³ <i>Staphylococcus xylosus</i> , 10 ³ <i>Staphylococcus vitulinus</i> , 10 ³ <i>Staphylococcus muscae</i> , 10 ³
	21	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 10 ³ <i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ³ <i>Enterococcus faecalis</i> , 10 ² <i>Proteus mirabilis</i> , 10 ³ <i>Pantoea agglomerans</i> , 10 ²	
	30	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 10 ² <i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ² <i>Proteus mirabilis</i> , 10 ¹ <i>Pantoea agglomerans</i> , 10 ¹	

ОБСУЖДЕНИЕ

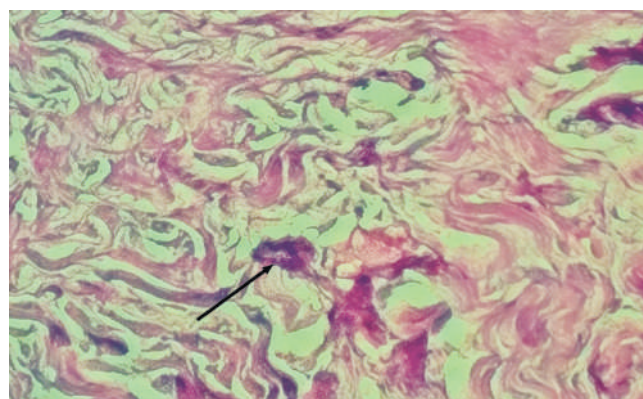
Использование нанокомпозитных ионообменных мембран, совместно с полипропиленовыми эндопротезами, в проведённом нами эксперименте, показало свою эффективность. Количество нагноений послеоперационных ран вдвое больше в группе контроля, где использовалась полипропиленовая сетка без нафионового покрытия.

Разбираясь в причине гнойных осложнений, отметим, что в группе контроля присоединение инфекции произошло на месте фиксации полипропиленового эндопротеза. Последнее обстоятельство объясняется некротическими изменениями тканей передней брюшной стенки вокруг полипропиленовой нити, фиксирующей сетку. В опытной группе доказано, что причиной нагноения явилось попадание инфекции извне через послеоперационную рану. При этом кожа и подкожно-жировая клетчатка являлись «воротами для инфекции» и в ней возникали гнойно-некротические изменения. Воспаление в тканях передней брюшной стенки было менее выраженным, без зон деструкции, поэтому носило вторичный характер. Гнойный процесс, с течением времени, распространился на область полипропиленового эндопротеза и мягкие ткани передней брюшной стенки. Нагноение ран в опытной группе, скорее всего, за счёт недостаточного соблюдения правил асептики в условиях вивария, постоянного смещения и спадания повязок, вследствие беспокойного поведения животных.

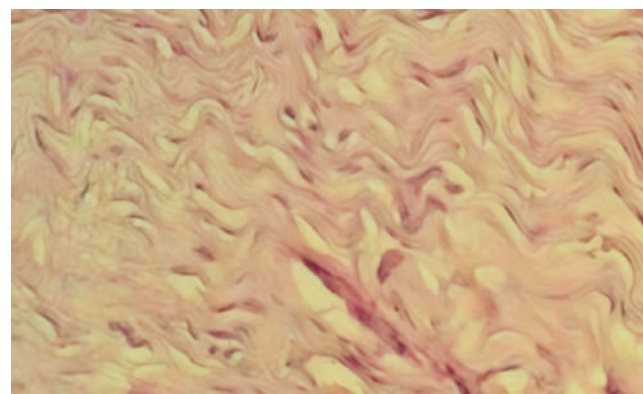
Но даже у животных с отсутствием гнойных осложнений в контрольной группе, в отличие от опытной, отмечалось наличие патогенной микрофлоры в области имплантации полипропиленового эндопротеза. Таким образом, подтверждается ограниченный бактерицидный эффект нафiona на местном уровне, в зоне имплантации. Кроме того, у ряда особей контрольной группы возникают явления системной воспалительной реакции и эндотоксикоза, проявляющихся статистически значимым повышением лейкоцитов и СРБ к 14 суткам исследования, а также признаками начинающегося острого почечного повреждения на фоне повышенной токсической нагрузки.

На наш взгляд, снижение уровня бактериальной обсеменённости в опытной группе создаёт благоприятные условия для регенерации тканей в зоне фиксации полипропиленового эндопротеза, как на местном, так и на системном уровне.

По результатам проведенной нами морфометрии, было отмечено статистически значимое различие групп по показателям фибрилогенеза. Количество фибробластов, относительная площадь новообразованной соединительной ткани, а в поздние сроки эксперимента – относительная площадь новообразованных сосудов дермы, были больше в опытной группе. Дополнительную прочность клеточно-тканевому каркасу с полипропиленовым эндопротезом придавали упорядочный ход и гофрированная



A



B

РИС. 1.

Гистологическая картина зоны контакта полипропиленового эндопротеза с тканями передней брюшной стенки на 30 сутки исследования (объектив: 40x) (A – контрольная группа: хаотичная соединительно-тканых волокон с участком некроза (↑), B – опытная группа: равномерный, «гофрированный» ход соединительно-тканых волокон)

FIG. 1.

Histological picture of the contact zone of the polypropylene endoprosthesis with the tissues of the anterior abdominal wall on the 30th day of the study (Lens: 40x) (A – control group: chaotic connective tissue fibers with a necrosis site (↑), B – experimental group: uniform, “corrugated” course of connective tissue fibers)

структура зоны контакта полипропиленовой сетки с тканями передней брюшной стенки.

Данный механизм ставит использование ионообменной мембраны нафiona в качестве покрытия полипропиленовой сетки в один ряд с методиками, использующими фибриновые растворы и PRP-плазму.

Наконец, испытание соединения «ткань–полипропиленовый эндопротез с нафионовым покрытием» на 21–30 сутки эксперимента, когда наступило ремоделирование соединительно-тканых структур, на силу разрыва, доказало абсолютную эффективность использованной опытной экспериментальной модели.

Ограничениями настоящего исследования явилось невозможность моделирования на экспериментальных животных послеоперационной вентральной грыжи, что может исказить полученные результаты ввиду отсутствия воспроизведения состояния ранее оперированных тканей передней брюшной стенки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование полипропиленового эндопротеза с нафионовым покрытием приводит к улучшению процессов регенерации в зоне его имплантации на переднюю брюшную стенку у кроликов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лубянский В.Г., Сероштанов В.В., Леонтьев С.В., Штыров Д.М., Подковыров С.А. Применение оригинального фибринового покрытия в протезирующей герниопластике у больных с послеоперационными вентральными грыжами. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(2): 202-208. [Lubyansky VG, Seroshtanov VV, Leontiev SV, Shtyrov DM, Podkovyrov SA. The use of an original fibrin coating in prosthetic hernioplasty in patients with postoperative ventral hernias. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(2): 202-208. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.20
2. Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Емельянов В.А., Колчина О.С., Ротков А.И., Киселёв М.Н. Общий взгляд на технологии профилактики и лечения пациентов с послеоперационными вентральными грыжами. *Исследования и практика в медицине*. 2021; 8(3): 84-96. [Lukoyanuchev EE, Izmailov SG, Yemelyanov VA, Kolchina OS, Rotkov AI, Kiselev MN. A general view on the technology of prevention and treatment of patients with postoperative ventral hernias. *Research and practice in medicine*. 2021; 8(3): 84-96. (In Russ.).] doi: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-8
3. Егиев В.Н., Воскресенский П.К. *Грыжи*. М.: Медпрактика. 2015: 479. [Egiev VN, Voskresensky PK. *Hernias*. Moscow, Medpraktika. 2015:479. (In Russ.).]
4. Wang M, Chen W, Chu X. Comparative analysis of efficacy and quality of life between totally extraperitoneal sublay and intraperitoneal onlay mesh repair for ventral hernia. *Sci Rep*. 2025; 15(1): 3179. doi: 10.1038/s41598-025-87555-x
5. Белоконов В.И., Пушкин С.Ю., Ковалева З.В., Аvezова Д.Б., Новиков Д.В. Способы лечения пациентов с послеоперационными вентральными грыжами и сформированными свищами кишечника. *Новости хирургии*. 2022; 1: 28-37. [Belokonev VI, Pushkin SYu, Kovaleva ZV, Avezova DB, Novikov DV. Methods of treating patients with postoperative ventral and hernias and formed intestinal fistulas. *News of surgery*. 2022; 1: 28-37. (In Russ.).] doi: 10.18484/2305-0047.2022.1.28
6. Ромашенко П.Н., Курьгин А.А., Семенов В.В., Прудьева С.А. Социально-экономические аспекты лечения больных средними (W2) и большими (W3) послеоперационными вентральными грыжами. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2022; 181(4): 29-35. [Romashchenko PN, Kurygin AA, Semenov VV, Prud'eva SA. Socio-economic aspects of treatment of patients with medium (W2) and large (W3) postoperative ventral hernias. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022; 181(4): 29-35. (In Russ.).] doi: 10.24884/0042-4625-2022-181-4-29-35
7. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Пушкарев Б.С. Симультанные операции в хирургической гастроэнтерологии и герниологии: профилактика и прогнозирование осложнений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; (6): 79-83. [Samartsev VA, Gavrilov VA, Parshakov AA, Kuznetsova MP, Pushkarev BS. Simultaneous interventions in surgical gastroenterology and herniology: prediction and prevention of complications. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; (6): 79-83. (In Russ.).] doi: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-79-83
8. Bianchi JM, Arias-Espinosa L, Freyria A, Chauhan AS, Xie W, Ma J, et al. Perioperative outcomes associated with ventral hernia repair concomitant to gynecologic procedures: similar to hernia repair alone. *Hernia*. 2025; 29(1): 137. doi: 10.1007/s10029-025-03326-7
9. Абалян А.К., Айдемиров А.Н., Вафин А.З., Машурова Е.В., Айдемирова Э.А. Наш опыт лечения послеоперационных вентральных грыж. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019; 14(1.1): 19-21. [Abalyan AK, Aydemirov AN, Vafin AZ, Mashurova EV, Aidemirova EA. Our experience of treatment of incisional ventral hernias. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2019; 14(1.1): 19-21. (In Russ.).] doi: 10.14300/mnnc.2019.14039
10. Корольков А.Ю., Китаева М.А., Саврасов В.М., Афанасьев А.А., Байсиев А.Х. Хирургическое лечение гигантской вентральной грыжи, осложненной в послеоперационном периоде абдоминальным компартмент-синдромом. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2018; 177(5): 83-85. [Korolkov AYu, Kitaeva MA, Savrasov VM, Afanasev AA, Baisiev AKh. The case of surgical treatment of a giant ventral hernia complicated by postoperative abdominal compartment syndrome. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018; 177(5): 83-85. (In Russ.).] doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-83-85
11. Gismalla MD, Ibrahim MMA, Mahmoud MA, Alamalhuda AAH. Effectiveness of topical gentamicin in preventing surgical site infections during hernia mesh repair: experience from developing countries. *Hernia*. 2025; 29(1): 184. doi: 10.1007/s10029-025-03372-1.8
12. Мариночкин А.С., Авакимян С.В., Попандупло К.И., Авакимян В.А. Новый метод ненатяжной пластики гигантских и больших послеоперационных вентральных грыж с использованием грыжевого мешка. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022; 11(1): 181-185. [Marinochkin AS, Avakimyan SV, Popandopulo KI, Avakimyan VA. A New Method of Tension-Free Plasty of Giant and Large Postoperative Ventral Hernias Using a Hernia Sac. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2022; 11(1): 181-185. (In Russ.).] doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-1-181-185
13. Bhardwaj P, Huayllani MT, Olson MA, Janis JE. Year-Over-Year Ventral Hernia Recurrence Rates and Risk

Factors. *JAMA Surg.* 2024; 159(6): 651-658. doi: 10.1001/jamasurg.2024.0233

14. Кулиев С.А., Протасов А.В., Коссович М.А. Факторы риска, влияющие на развитие осложнений у пациентов с гигантскими послеоперационными вентральными грыжами. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журн. им. акад. Б.В. Петровского.* 2020; 8(1): 7-11. [Kuliev SA, Protasov AV, Kossovich MA. Risk factors influencing the development of complications in patients with giant postoperative ventral hernias. *Clinical and experimental surgery.* 2020; 1: 7-11. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-1198-2020-8-1-7-11

15. Maskal SM, Ellis RC, Fafaj A, Costanzo A, Thomas JD, Prabhu AS, et al. Open Retromuscular Sugarbaker vs Keyhole Mesh Placement for Parastomal Hernia Repair: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2024; 159(9): 982-989. doi: 10.1001/jamasurg.2024.1686

16. Семенов В.В., Прудьева С.А., Курыгин А.А. Инфекционно-воспалительные осложнения после эндоскопических герниопластик у больных послеоперационными вентральными грыжами: особенности диагностики и тактики лечения. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2021; 23(3): 157–164. [Semenov VV, Prud'eva SA, Kurygin AA. Infectious and inflammatory complications after endoscopic hernioplasty in patients with postoperative ventral hernias: features of diagnosis and treatment tactics. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021; 23(3):157–164. (In Russ.)]. doi: 10.17816/brmma75485

17. Henriksen NA, Bougard H, Gonçalves MR, Hope W, Khare R, Shao J, et al. Primary ventral and incisional her-

nias: comprehensive review. *BJS Open.* 2024; 9(1): zrae145. doi: 10.1093/bjsopen/zrae145

18. Elhadidi A, Shetiwy M, Al-Katary M. Comparative analysis of laparoscopic, retro-muscular, and open mesh repair techniques for ventral and incisional hernias: a comprehensive review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2025; 77(1): 217-229. doi: 10.1007/s13304-024-02049-1

19. Van Hoef S, Dries P, Allaeyes M, Eker HH, Berrevoet F. Intra-abdominal hypertension and compartment syndrome after complex hernia repair. *Hernia.* 2024; 28(3): 701-709. doi: 10.1007/s10029-024-02992-3

20. Fernandez-Moure JS, Van Eps JL, Scherba JC, Yazdi IK, Robbins A, Cabrera F, et al. Platelet-rich plasma enhances mechanical strength of strattice in rat model of ventral hernia repair. *J Tissue Eng Regen Med.* 2021; 15(7): 634-647. doi: 10.1002/term.3200

21. Ninham BW, Batty MJ, Bolotskova PN, Gerasimov RY, Kozlov VA, Bunkin NF. Nafion: New and Old Insights into Structure and Function. *Polymers (Basel).* 2023; 15(9): 2214. doi: 10.3390/polym15092214

22. Bunkin NF, Bolotskova PN, Gudkov SV, Khuong MT, Kozlov VA, Timchenko SL, et al. Nafion: A Flexible Template for Selective Structuring. *Polymers (Basel).* 2024; 16(6): 744. doi: 10.3390/polym16060744

23. Bunkin NF, Gorelik VS, Kozlov VA, Shkirin AV, Suyazov NV. Colloidal crystal formation at the "Nafion-water" interface. *J Phys Chem B.* 2014; 118(12): 3372-7. doi: 10.1021/jp4100729

Сведения об авторах

Ваганов Алексей Геннадьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», e-mail: aleksejvaganov4@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8191-2551>

Кудусов Керим Мусаевич – соискатель кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: kerim-kudusov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6390-7361>

Асланов Ахмед Дзонович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: dr-aslanov1967@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7051-0917>

Магаматов Али Хусайнович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Комплексный научно-исследовательский институт им. Х.И. Ибрагимова Российской академии наук. e-mail: ali_magamadov70@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-2070-4708>

Information about the authors

Alexey G. Vaganov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; e-mail: aleksejvaganov4@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8191-2551>

Kerim M. Kudusov – applicant of the Department of Hospital Surgery, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; e-mail: kerim-kudusov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6390-7361>

Akhmed D. Aslanov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; e-mail: dr-aslanov1967@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7051-0917>

Ali Kh. Magamadov – Cand. Sc. (Med.), Leading Researcher, Integrated Scientific Research Institute named after H.I. Ibragimov of the Russian Academy of Sciences; e-mail: ali_magamadov70@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-2070-4708>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ОКСИДОРЕДУКТАЗ В ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ: РОЛЬ ИНГИБИРОВАНИЯ p38 MAPK

Шурыгин М.Г.,
Шурыгина И.А.,
Чепурных Е.Е.,
Дремина Н.Н.

ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов
революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Дремина Наталья Николаевна,
e-mail: drema76@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В патогенезе синдрома эндогенной интоксикации при острой хирургической патологии органов брюшной полости играет значимую роль интенсификация окислительного стресса. Ферментные системы окислительного фосфорилирования и цитохромредуктазы являются ключевыми в поддержании энергетического потенциала гепатоцитов. Особую значимость приобретает исследование механизмов сохранения функциональной активности ферментных систем в условиях окислительного стресса при гнойном перитоните с применением ингибитора p38 MAPK для предотвращения развития энтеральной недостаточности.

Цель. Оценка экспрессии цитохром-b5-редуктазы 3, цитохром-с-оксидазы и влияния применения пролонгированной формы ингибитора p38 MAPK в печени при экспериментальном перитоните на содержание комплексов микросомального окисления и окислительного фосфорилирования в гепатоцитах.

Методы. На модели перитонита без лечебных мероприятий (контрольная группа, n = 15) и при однократном введении через 1 сутки после операции конъюгата адезмапимода (основная группа, n = 15) методом иммуноморфологического окрашивания оценена экспрессия цитохром-b5-редуктазы 3 и цитохромоксидазы в ткани печени на 3, 7, 14 сутки. Интенсивность окраски оценивали в баллах от 0 до 4. Различия в динамике процесса оценивались в тесте множественных сравнений, межгрупповые отличия – по критерию Манна – Уитни.

Результаты. При экспериментальном перитоните интенсивность окраски на CY5R3 снижается с 2,5 [2,0;3,0] на 3 сутки до 1,0 [1,0;1,0] на 14 сутки в контрольной группе. Применение раствора конъюгата адезмапимода сохранило экспрессию фермента на высоком уровне во все сроки наблюдения. Уровень цитохромоксидазы между группами достоверно отличался на 3 сутки – 1,0 [1,0;2,0] в контрольной группе и 4,0 [3,0;4,0] в основной (p < 0,05).

Заключение. Применение конъюгата адезмапимода при перитоните оказало положительное воздействие на сохранность ферментных систем, обеспечивающих поддержание окислительно-восстановительного баланса в цитоплазме клетки и окислительное фосфорилирование в митохондриях гепатоцитов.

Ключевые слова: экспериментальный перитонит, ингибитор p38 MAPK, цитохром-b5-редуктаза 3, цитохромоксидаза, окислительное фосфорилирование, печень

Статья поступила: 17.04.2025
Статья принята: 27.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Чепурных Е.Е., Дремина Н.Н. Динамика экспрессии оксидоредуктаз в печени при экспериментальном перитоните: роль ингибирования p38 MAPK. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 234-243. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.23

THE DYNAMICS OF OXIDOREDUCTASE EXPRESSION IN THE LIVER DURING EXPERIMENTAL PERITONITIS AND THE ROLE OF p38 MAPK INHIBITION

**Shurygin M.G.,
Shurygina I.A.,
Chepurnyh E.E.,
Dremina N.N.**

Irkutsk Scientific Center of Surgery
and Traumatology (Bortsov Revolitsii str., 1,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya N. Dremina,
e-mail: drema76@mail.ru

RESUME

Background. Oxidative stress is crucial in the pathogenesis of endogenous intoxication syndrome in acute surgical abdominal pathology. The enzyme systems of oxidative phosphorylation and cytochrome reductase are vital for hepatocyte energy potential. This study aimed to investigate the effects of a p38 MAPK inhibitor on cytochrome b5 reductase 3 (CYB5R3), cytochrome c oxidase, and microsomal oxidation in experimental peritonitis.

Methods. A model of peritonitis was used with two groups: a control group without treatment (n = 15) and a main group treated with adezmapimod conjugate on end-of-surgery (n = 15). Immunomorphological staining was employed to evaluate CYB5R3 and cytochrome oxidase expression on days 3, 7, and 14. The intensity of staining was scored from 0 to 4, and differences were assessed using multiple comparison tests and the Mann-Whitney criterion.

Results. In the control group, CYB5R3 intensity decreased from 2.5 [2.0;3.0] on day 3 to 1.0 [1.0;1.0] on day 14. Conversely, in the main group, the inhibitor maintained high enzyme expression throughout the study. On day 3, cytochrome oxidase levels differed significantly between groups: 1.0 [1.0;2.0] in the control and 4.0 [3.0;4.0] in the main group (p < 0.05).

Conclusion. The findings suggest that adezmapimod conjugate positively affects the integrity of enzyme systems, maintaining redox balance and oxidative phosphorylation in hepatocytes during peritonitis.

Key words: experimental peritonitis, inhibitor of p38 MAPK, cytochrome b5 reductase 3, cytochrome-c-oxidase, oxidative phosphorylation, liver

Received: 17.04.2025
Accepted: 27.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Shurygin M.G., Shurygina I.A., Chepurnyh E.E., Dremina N.N. The dynamics of oxidoreductase expression in the liver during experimental peritonitis and the role of p38 MAPK inhibition. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 234-243. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.23

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее значимых патологических процессов, сопровождающих неотложные заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства, является эндогенная интоксикация. Чрезмерное накопление в организме токсичных веществ приводит к нарушению функционирования различных органов и систем, вплоть до развития их недостаточности, что может иметь опасные для жизни пациента последствия [1, 2].

В патогенезе синдрома эндогенной интоксикации при острой хирургической патологии органов брюшной полости играет значимую роль интенсификация окислительного стресса [2].

Митохондрии — это ключевые органеллы, выполняющие в первую очередь энергетические, а также регуляторные функции, включая поддержание редокс-баланса, кальциевый гомеостаз, биосинтез стероидов и апоптоз [3, 4]. Центральную роль в энергетическом метаболизме играет дыхательная цепь переноса электронов, локализованная во внутренней митохондриальной мембране и включающая четыре мультиферментные системы (комплексы I–IV) и АТФ-синтазу. Комплексы I и II осуществляют перенос электронов от НАДН и ФАДН₂ соответственно на убихинон, а комплекс III (цитохром-с-оксидоредуктаза) осуществляет Q-цикл, перенося электроны на цитохром С. Комплекс IV (цитохром-с-оксидаза) катализирует четырёхэлектронное восстановление О₂ до Н₂О. Комплексы I, III и IV функционируют также как протонные насосы, транспортируя Н⁺ из матрикса в межмембранное пространство. Это формирует электрохимический градиент ΔμН⁺, состоящий из мембранного потенциала ΔΨm (~150–200 мВ) и градиента рН. АТФ-синтаза использует энергию ΔμН⁺ для каталитического синтеза АТФ [5].

Нарушение транспорта электронов по цепочке комплексов I–IV приводит к их «утечке» и неполному восстановлению кислорода, что приводит к образованию супероксид-аниона О₂⁻ – первичной активной формы кислорода (АФК). И в дополнении к этому снижение электрохимического градиента на мембране митохондрий приводит к уменьшению производства АТФ, вызывая энергетический дефицит в клетке.

Митохондрии особенно уязвимы к повышенному уровню окислительного стресса в критических ситуациях [6–9]. Цитохром-с-оксидаза, известная как комплекс IV, является частью сложной системы, обеспечивающей окислительное фосфорилирование в митохондриях. Комплекс играет ключевую роль в передаче электронов и обеспечении работы АТФ-синтазы для производства АТФ и при недостаточности функции вызывает утечку электронов с комплекса III [10].

При экспериментальном перитоните в клетках печени в ранее проведенных исследованиях отмечено снижение активности комплекса IV дыхательной цепи митохондрий [11].

Уязвимость митохондриальных комплексов цитохромов хорошо иллюстрируется экспериментальным примером, когда при однократном введении

мышам бактериального липополисахарида (ЛПС) – одного из компонентов интоксикации и важного компонента патогенеза при перитоните – в дозе 5 мг/кг у мышей увеличивалось образование активных форм кислорода в митохондриях. Через 6–48 ч. после введения ЛПС активность дыхательного комплекса I и содержание аденозинтрифосфата (АТФ) снижались [12].

Окислительно-восстановительные реакции происходят активно и в цитоплазме, где осуществляется перенос электронов с участием различных цитохромов. Цитохром-b5-редуктазы регулируют окислительно-восстановительный (редокс) баланс в клетках [13]. Наиболее изучен 3 тип цитохром-b5-редуктазы CYP5R3, который участвует в редокс-реакциях как в цитоплазме, так и в митохондриях. Мембраносвязанная форма, характерная для клеток организма за исключением эритроцитов, в которых преобладает растворимая форма, участвует в регуляции соотношения восстановленной и невосстановленной форм коэнзима Q, растворимой гуанилатциклазы, защите от перекисного окисления липидов, а также метаболизме токсинов и ксенобиотиков [13, 14].

При разобщении процессов переноса электронов в окислительно-восстановительных реакциях в клетке происходит образование АФК, которые не только повреждают структурные и функциональные макромолекулы, но и являются триггерами для активации стресс-активируемых сигнальных каскадов [15, 16].

В ранее проведенном исследовании было выявлено, что локальное применение пролонгированной формы ингибитора р38 MAPK при гнойном перитоните позволяло предотвратить развитие тяжелой энтеральной недостаточности в эксперименте [17, 18]. Такой эффект может сопровождаться снижением вовлеченности в патологический процесс ключевых ферментных систем окислительного фосфорилирования в митохондриях и окислительно-восстановительных реакций в цитоплазме гепатоцитов. Понимание динамики экспрессии ферментов, определяющих уровень окислительно-восстановительных реакций в гепатоцитах при перитоните, и влияние на эту динамику инновационных методов лечения позволит разработать новые подходы к терапии перитонита и профилактике дисфункции печени при этой патологии.

Целью настоящего исследования стала оценка экспрессии цитохром-b5-редуктазы 3 и Комплекса IV (цитохром-с-оксидаза) в печени при экспериментальном перитоните и влияния применения пролонгированной формы ингибитора р38 MAPK при данной патологии на содержание комплексов микросомального окисления и окислительного фосфорилирования в гепатоцитах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках эксперимента на лабораторных животных – крысах линии Wistar, самцах весом от 220 до 250 граммов и возрастом шесть месяцев – было проведено

моделирование перитонита по ранее разработанной методике [17]. Работа с животными осуществлялась на базе отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».

Животных содержали в условиях вивария (виварий I категории, ветеринарное удостоверение 238 № 000360 от 30.04.2015, служба ветеринарии Иркутской области) при свободном доступе к воде и пище в соответствии с принципами гуманного обращения с животными согласно Межгосударственному стандарту ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2015 г. № 1732-ст), ГОСТом 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными», «Правилами содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2015 г. № 1733-ст).

Процедура моделирования включала в себя двукратное введение в брюшную полость смеси, содержащей по $0,6 \times 10^9$ микробных тел *Escherichia coli* БЛРС и *Bacteroides fragilis* штамма ISCST1982, с интервалом в шесть часов [19].

Экспериментальное исследование на животных выполняли в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, регламентированными Европейской директивой 2010/63/EU от 22 сентября 2010 г., «О защите животных, используемых для научных целей», коллегией ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». Исследование проведено в рамках фундаментального научного исследования ИНЦХТ «Исследование патогенеза репаративного процесса и разработка способов воздействия на патологический процесс при хирургической, травматологической патологии» (Номер госрегистрации № 122022200212-6) и было одобрено комитетом по этике ИНЦХТ протокол заседания № 2 от 15.02.2019.

Методом простой динамической рандомизации были сформированы две группы животных:

1. Контрольная группа (КГ) (15 особей): через сутки после моделирования перитонита в брюшную полость было введено 3 мл физиологического раствора.

2. Основная группа (ОГ) (15 особей): через сутки после моделирования перитонита в брюшную полость было введено 3 мл стерильного 0.41 г/л водного раствора конъюгата адезмапимода (4-[4-(4-флюорофенил)-2-(4-метилсульфилфенил)-1Н-имидазол-5-пиридина] с поли-1-винилимидазолом [20].

Выведение животных из эксперимента проводилось на 3, 7 и 14 сутки после моделирования перитонита.

Морфологические исследования проведены в лаборатории клеточных технологий и регенеративной

медицины научно-лабораторного отдела ИНЦХТ. Для гистологического исследования печень была зафиксирована в растворе FineFIX (Milestone, Италия), затем ткань заключена в парафин. Срезы были окрашены гематоксилином и эозином. Проведено иммуногистохимическое окрашивание срезов. После депарафинизации и демаскирования антигенов в качестве первичных антител применяли антитела к CYB5R3 (Epitomics), рабочее разведение 1:250, с последующим выявлением эпитопов с помощью Novolink Polymer Detection Systems (Leica). Для иммунофлюоресцентного окрашивания применяли первичные антитела anti-OxPhos Complex IV subunit I monoclonal antibody (Invitrogen), рабочее разведение 1:200, вторичные антитела Alexa fluor 568 goat anti-mouse IgG (H+L) (Invitrogen), рабочее разведение 1:300. Экспрессия изучаемых структур характеризовалась по интенсивности окраски, которая оценивалась в баллах: 0 – отсутствие окраски, 1 – минимальная окраска, 2 – слабая окраска, 3 – выраженная окраска, 4 – очень яркая окраска.

Для статистического описания признаков использовали представление данных в виде медианы и квартилей [25%; 75%]. Различия в динамике процесса оценивались в тесте множественных сравнений с использованием критерия Краскела – Уоллиса, а межгрупповые отличия во временных точках по критерию Манна – Уитни. Уровень значимости принимался 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании подтверждено, что печень вовлекается в патологический процесс при гнойном перитоните, что совпадает с данными, полученными другими исследователями. Так, в контрольной группе в течение всего периода исследования отмечены дистрофические изменения гепатоцитов, некробиоз гепатоцитов, воспалительная инфильтрация. Изменения в основной группе имели те же тенденции, но были менее выраженными (рис. 1).

Изучение экспрессии CYB5R3 проведено в динамике патологического процесса. Установлено, что у животных контрольной группы на 3 сутки эксперимента окраска была от слабой до выраженной – 2,5 [2,0;3,0] балла. На 7 сутки наблюдалось минимальное изменение интенсивности окраски до 3,0 [2,0;3,0] баллов, однако различия были не достоверны в сравнении с 3 сутками. К 14 суткам интенсивность окраски снижалась до минимальной – 1,0 [1,0;1,0], причем данный показатель был достоверно снижен как по сравнению с 3, так и 7 сутками эксперимента.

У животных основной группы на 3 сутки эксперимента отмечена очень яркая окраска на CYB5R3 – 4,0 [3,5;4,0]. На 7 сутки интенсивность окраски незначимо снижалась до 3,5 [3,0;4,0]. К 14 суткам окраска оценивалась в 2,0 [2,0;3,0] балла, что достоверно ниже, чем на 3 и 7 сутки эксперимента (рис. 2).

При межгрупповом сравнении интенсивности окраски в подгруппах по срокам наблюдения

установлено, что интенсивность экспрессии СУВ5R3 в основной группе на всех сроках наблюдения превышала показатели контрольной группы (табл. 1). Очень важно отметить сохранение экспрессии СУВ5R3 до последнего срока наблюдения в основной группе, что свидетельствует о большей сохранности ферментных систем окислительно-восстановительных реакций в клетках печени этих животных в сравнении с контрольной группой.

Динамика интенсивности экспрессии комплекса IV в митохондриях демонстрировала различия с динамикой экспрессии СУВ5R3. В контрольной

группе минимальная выраженность окраски компонента комплекса IV наблюдалась на 3 сутки эксперимента – 1,0 [1,0;2,0]. К 7 суткам интенсивность окраски достоверно нарастала до выраженной по сравнению с 3 сутками – 3,0 [3,0;3,0], но к 14 суткам наблюдалось снижение интенсивности окраски до 2,0 [2,0;3,0] (различия достоверны в сравнении с 3 и 7 сутками) (рис. 3).

В основной группе на 3 сутки регистрировалась максимальная экспрессия цитохром-с-оксидазы – наблюдалась очень яркая окраска (4,0 [3,0;4,0]). На 7 и 14 сутки интенсивность окраски снижалась до выраженной (табл. 1).

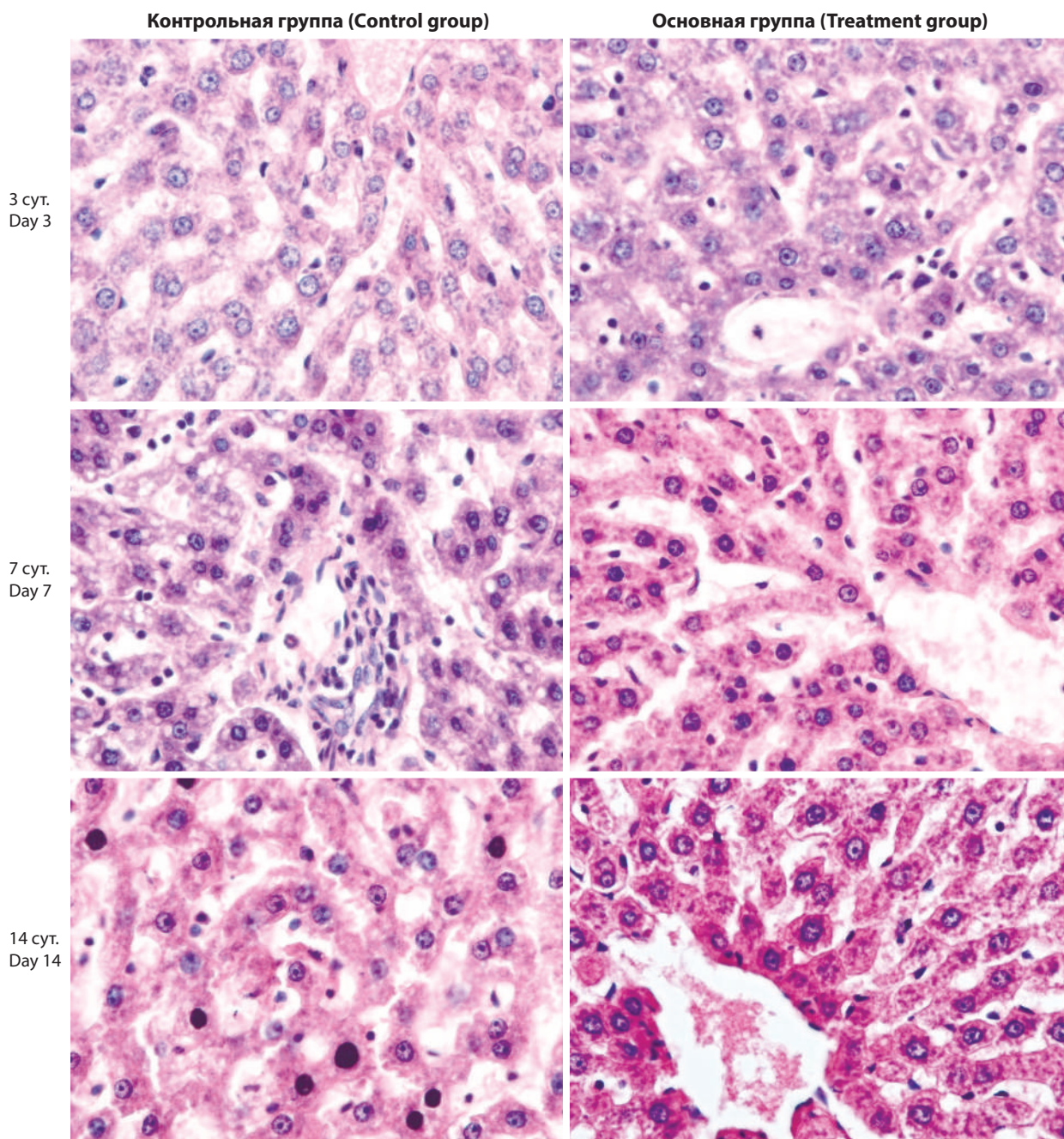


РИС. 1.
Гистологическая картина печени экспериментальных животных контрольной, основной групп на 3, 7 и 14 сутки; окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

FIG. 1.
Histological picture of the liver of experimental animals of the control and treatment groups on days 3, 7 and 14; staining with hematoxylin and eosin, $\times 40$

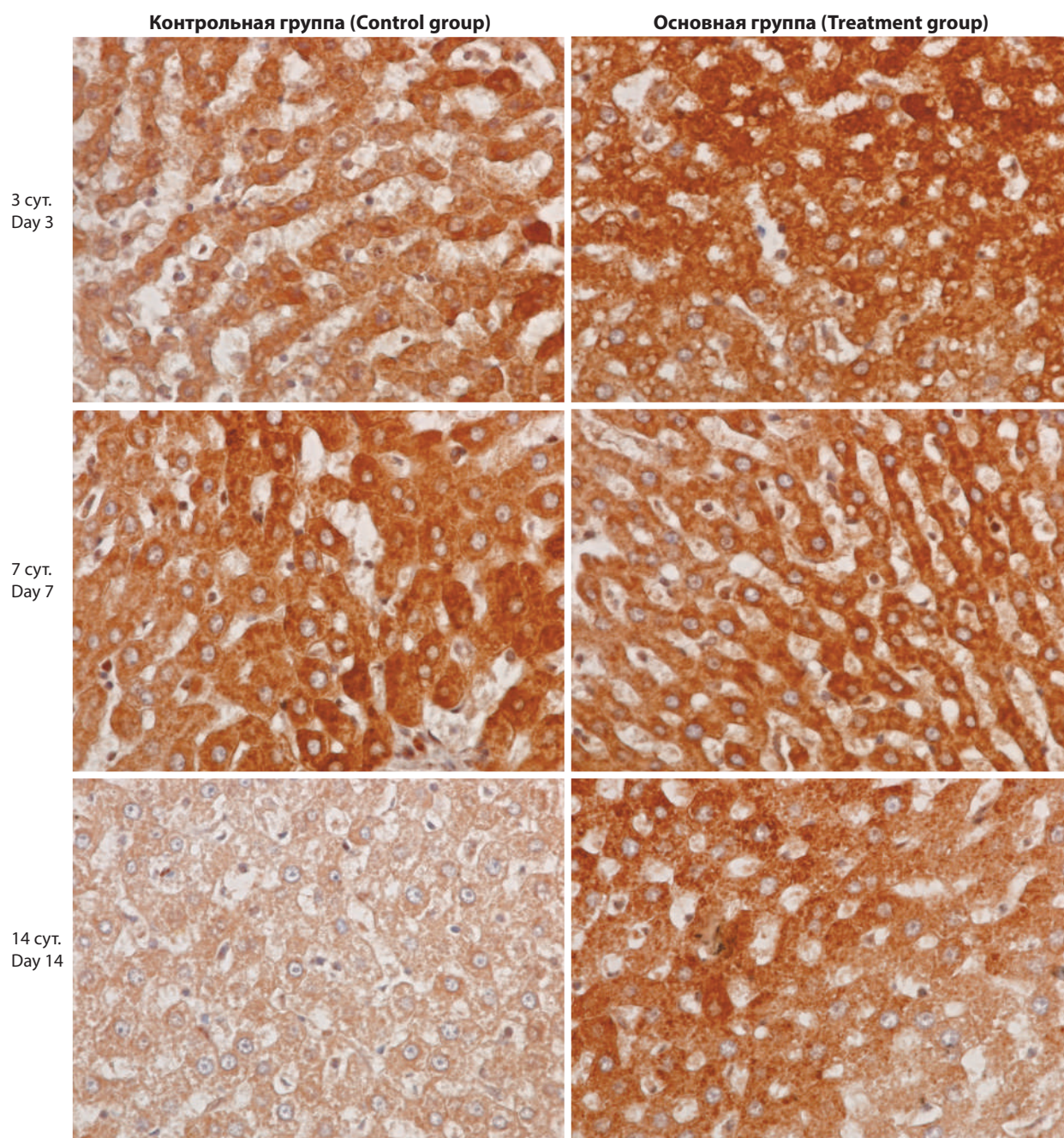


РИС. 2.
Гистологическая картина печени экспериментальных животных контрольной, основной групп на 3, 7 и 14 сутки; иммуногистохимическое окрашивание с использованием первичных антител к CYB5R3, $\times 40$

FIG. 2.
Histological picture of the liver of experimental animals of the control, treatment groups on days 3, 7 and 14; immunohistochemical staining using primary antibodies to CYB5R3, $\times 40$

При сравнении показателей в основной и контрольной группах наибольшее отличие в интенсивности окраски наблюдалось на 3 сутки – 4,0 [3,0;4,0] в основной группе и 1,0 [1,0;2,0] в контрольной группе ($p_u < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При гнойном перитоните в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы. Печень как орган детоксикации и активного биосинтеза

требует высокого уровня метаболического обеспечения этих процессов, в связи с чем, функционирование дыхательных комплексов митохондрий гепатоцитов является жизненно необходимым для энергетического обеспечения физиологических функций печени, а работа цитохромов в цитоплазме обеспечивает редокс баланс в клетках и, что очень важно при обширном гнойном процессе, метаболизм токсинов.

Митохондриальная дисфункция признана одним из основных механизмов реализации полиорганной недостаточности при септических процессах [21].

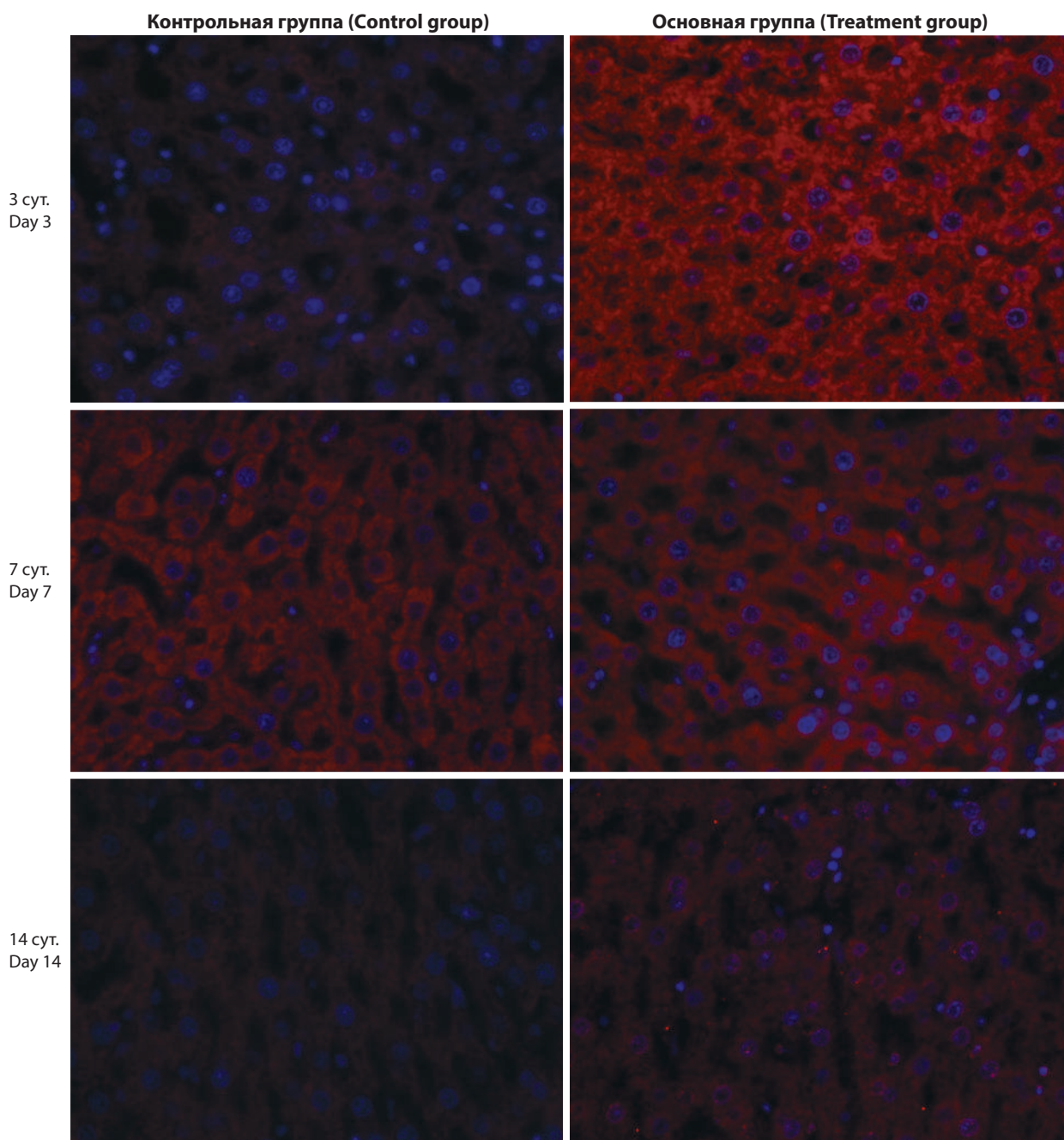


РИС. 3.
 Гистологическая картина печени экспериментальных животных контрольной, основной групп на 3, 7 и 14 сутки; иммунофлюоресцентное окрашивание с использованием первичных антител anti-OxPhos Complex IV subunit I monoclonal antibody, вторичных антител Alexa fluor 568 goat anti-mouse IgG, $\times 40$

FIG. 3.
 Histological picture of the liver of experimental animals of the control, treatment groups on days 3, 7 and 14; immunofluorescence staining using primary antibodies anti-OxPhos Complex IV subunit I monoclonal antibody, secondary antibodies Alexa fluor 568 goat anti-mouse IgG, $\times 40$

Нарушения в цепи передачи электронов, например, снижение активности IV комплекса, приводят к возрастанию АФК и перекисному окислению структур на внутренней мембране митохондрий. Это, в свою очередь, вызывает выход цитохрома С в цитоплазму и приводит к развитию каскада апоптотических реакций [22].

Дыхательная цепь митохондрий как мишень воздействия для предотвращения развития полиорганной недостаточности при гнойном перитоните рассматривалась в ряде исследований [2, 23].

Нарушения со стороны цитоплазматических цитохромов приводят к дефектам сопряжения редокс-систем в цитоплазме и митохондриях, а также нарушению трансформации токсинов и повреждению АФК цитоплазматических структур.

В свою очередь давно установлен факт активации сигнального пути p38 MAPK при повышении содержания АФК как одного из стрессовых факторов, а ингибирование активности p38 MAPK повышало шансы клетки на выживание и обновление [24].

ТАБЛИЦА 1
ИНТЕНСИВНОСТЬ ОКРАСКИ В ИЗУЧАЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 1
COLOR INTENSITY IN THE STUDIED GROUPS

	3 сутки	7 сутки	14 сутки
CYB5R3			
КГ	2,5 [2,0;3,0]	3,0 [2,0;3,0]	1,0 [1,0;1,0] ^{*/**}
ОГ	4,0 [3,5;4,0] [*]	3,5 [3,0;4,0] [*]	2,0 [2,0;3,0] ^{*/**/·}
Oxphos IV			
КГ	1,0 [1,0;2,0]	3,0 [3,0;3,0] [*]	2,0 [2,0;3,0] ^{*/**}
ОГ	4,0 [3,0;4,0] [*]	3,0 [3,0;4,0]	3,0 [2,0;3,0] [*]

Примечание: ** – значимые различия по критерию множественных сравнений с показателем в группе на 3-и сутки ($p < 0,05$); * – статистически значимые различия по критерию множественных сравнений с показателем в группе на 7-е сутки ($p < 0,05$), · – статистически значимые различия между КГ и ОГ по U-критерию Манна – Уитни ($p_u < 0,05$).

Как показывают проведенные нами исследования, подтверждаются опубликованные данные о нарушении со стороны белковых комплексов дыхательной цепи при гнойном перитоните [2, 12, 23]. При этом в данном исследовании в группе животных без лечения отмечается более выраженное угнетение экспрессии цитохром-b5-редуктазы 3 типа, которая прогрессивно снижается к концу наблюдения, и комплекса окислительного фосфорилирования IV с менее выраженной экспрессией в более ранние сроки патологического процесса.

Сохранение активности аэробной дыхательной цепи митохондрий, особенно терминальной оксидазы аэробной дыхательной цепи (комплекс IV), чрезвычайно важно для предотвращения запуска апоптоза и гибели клеток.

Локальное однократное применение блокатора MAPK при перитоните оказало положительное воздействие на сохранность ферментных систем. Это проявлялось в отношении IV комплекса, обеспечивающего перенос электронов на кислород для создания протонного градиента и обеспечения работы митохондриальной АТФ-синтазы в митохондриях гепатоцитов, с большей величиной эффекта в ранние сроки патологического процесса. И особенно выраженным этот протективный эффект был в отношении цитохром-b5-редуктазы 3 типа на всех сроках наблюдения.

Возможно, наблюдаемое к концу второй недели болезни снижение экспрессии IV комплекса и CYB5R3 в группе животных с лечением удастся предотвратить повторным локальным введением ингибитора p38 MAPK в конце первой недели от начала патологического процесса. Данная гипотеза потребует экспериментальной проверки с учетом клинической практики ведения пациентов с неотграниченным гнойным перитонитом.

Можно предположить, что стресс-активация рецепторов и сигнальных молекул, вызванная АФК, в случае ингибирования внутриклеточной передачи сигнала по пути p38 MAPK вызывает меньший эффект перестройки экспрессии генов, и синтез белков системы окислительного фосфорилирования и энергетического обмена за счет снижения. Однако уточнение механизма реализации эффекта блокатора MAPK

на сохранность ферментов дыхательной цепи митохондрий требует дополнительного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о резком снижении экспрессии IV комплекса окислительного фосфорилирования в гепатоцитах уже на ранних сроках патологического процесса при гнойном перитоните. Эти нарушения усугубляются последующим прогрессивным угнетением экспрессии цитохром-b5-редуктазы 3, необходимой для предотвращения роста концентрации АФК в цитоплазме.

Результаты в группе животных с использованием пролонгированной формы ингибитора p38 MAPK свидетельствуют о возможности сохранить экспрессию ферментных систем, необходимых для обеспечения энергетических потребностей и предотвращения роста АФК в клетках печени при гнойном перитоните. Это дополняет саногенетический эффект локального применения иммобилизованного блокатора p38 MAPK при гнойном перитоните, выявленный ранее в отношении энтеральной недостаточности, а также позволяет надеяться на значительное улучшение исходов лечения этой тяжелой патологии при локальном применении в брюшной полости блокаторов MAPK на ранних сроках заболевания.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

3. Сажин В.П., Карсанов А.Н., Маскин С.С., Ремизов О.В. Что такое сепсис: 25-летний опыт развития

- концепции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; 1: 82-87. [Sazhin VP, Karsanov AN, Maskin SS, Remizov OV. What is sepsis: 25 years of experience in concept development. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2017; 1: 82-87. (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia2017182-87
4. Власов А.П., Болотских В.А., Шейранов Н.С., Болушев П.О., Глушков В.М., Ганина М.В. и др. Оксидативный стресс и активизация фосфолипаз – факторы прогрессирования эндогенной интоксикации. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 4: 3. [Vlasov AP, Bolotskih VA, Shejranov NS, Bolushev PO, Glushkov VM, Ganina MV, et al. Oxidative stress and phospholipase activation are factors in the progression of endogenous intoxication. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 4: 3. (In Russ.)].
5. McBride HM, Neuspiel M, Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse. *Curr. Biol*. 2006; 16(14): R551-R560. doi: 10.1016/j.cub.2006.06.054
6. Chen W, Zhao H, Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Sig. Transduct. Target Ther*. 2023; 8(1): 333. doi: 10.1038/s41392-023-01547-9
7. Vercellino I, Sazanov LA. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2022; 23(2): 141–161. doi: 10.1038/s41580-021-00415-0
8. McClave SA, Wischmeyer PE, Miller KR, Zanten ARH. Mitochondrial Dysfunction in Critical Illness: Implications for Nutritional Therapy. *Curr. Nutr. Rep*. 2019; 8(4): 363–373. doi: 10.1007/s13668-019-00296-y
9. Supinski GS, Schroder EA, Callahan LA. Mitochondria and Critical Illness. *Chest*. 2020; 157(2): 310-322. doi: 10.1016/j.chest.2019.08.2182
10. Чепурных Е.Е., Богородская С.Л., Шурыгина И.А., Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Шурыгин М.Г. Динамика АТФ-азной активности и показателей перекисного окисления липидов в ткани печени при экспериментальном перитоните при использовании препарата «Серогард». *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(6): 228-238. [Chepurnyh EE, Bogorodskaya SL, Shurygina IA, Rodionova LV, Samojlova LG, Shurygin MG. Dynamics of ATP-ase activity and indicators of lipid peroxidation in liver tissue in experimental peritonitis using the drug “Serogard”. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(6): 228-238. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.23
11. Hu D, Prabhakaran HS, Zhang YY, Luo G, He W, Liou Y-C. Mitochondrial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic perspectives. *Crit. Care*. 2024; 28: 292. doi: 10.1186/s13054-024-05069-w
12. Jastroch M, Divakaruni AS, Mookerjee S, Treberg JR, Brand MD. Mitochondrial proton and electron leaks. *Essays Biochem*. 2010; 47: 53-67. doi: 10.1042/bse0470053
13. Yang X, Lu GP, Cai XD, Lu ZJ, Kissoon N. Alterations of complex IV in the tissues of a septic mouse model. *Mitochondrion*. 2019; 49: 89-96. doi: 10.1016/j.mito.2018.11.008
14. Choumar A, Tarhuni A, Letteron P, Reyl-Desmars F, Dauhoo N, Damasse J, et al. Lipopolysaccharide-induced mitochondrial DNA depletion. *Antioxid. Redox Signal*. 2011; 15(11): 2837-2854. doi: 10.1089/ars.2010.3713
15. Hall R, Yuan S, Wood K, Katona M, Straub AC. Cytochrome b5 reductases: Redox regulators of cell homeostasis. *J. Biol. Chem*. 2022; 298(12): 102654. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102654
16. Elahian F, Sepehrizadeh Z, Moghimi B, Mirzaei SA. Human cytochrome b5 reductase: structure, function, and potential applications. *Crit. Rev. Biotechnol*. 2014; 34(2): 134-143. doi: 10.3109/07388551.2012.732031
17. Dolado I, Swat A, Ajenjo N, De Vita G, Cuadrado A, Nebreda AR. p38α MAP kinase as a sensor of reactive oxygen species in tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2007; 11(2): 191-205. doi: 10.1016/j.ccr.2006.12.013
18. Keshari RS, Verma A, Barthwal MK, Dikshit M. Reactive oxygen species-induced activation of ERK and p38 MAPK mediates PMA-induced NETs release from human neutrophils. *J. Cell Biochem*. 2013; 114(3): 532-540. doi: 10.1002/jcb.24391
19. Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Фадеева Т.В., Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г. Использование блокаторов p38 MAPK в лечении экспериментального перитонита. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2024; 12(3): 32-39. [Chepurnyh EE, Shurygina IA, Fadeeva TV, Dremina NN, Shurygin MG. The use of p38-MARK blockers in the treatment of experimental peritonitis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya hirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo*. 2024; 12(3): 32-39. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-1198-2024-12-3-32-39
20. Шурыгин М.Г., Богородская С.Л., Чепурных Е.Е., Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Шурыгина И.А. Оценка протеолитических процессов по уровню низкомолекулярных белков при экспериментальном перитоните и в условиях применения препарата «Серогард». *Вестник Авиценны*. 2024; 26(3): 417-426. [Shurygin MG, Bogorodskaya SL, Chepurnykh EE, Rodionova LV, Samojlova LG, Shurygina IA. Assessment of proteolytic processes by the level of low molecular weight proteins in experimental peritonitis and under the conditions of using the drug “Serogard”. *Vestnik Avicenny*. 2024; 26(3): 417-426. (In Russ.)]. doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-417-426
21. Фадеева Т.В., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Ветохина А.В., Чепурных Е.Е., Шурыгин М.Г. Бактериальная транслокация при экспериментальном перитоните. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019; 4: 128-133. [Fadeeva TV, Shurygina IA, Dremina NN, Vetohina AV, Chepurnyh EE, Shurygin MG. Bacterial translocation in experimental peritonitis. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2019; 4: 128-133. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2019_4_128
22. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Чепурных Е.Е. Способ лечения энтеральной недостаточности при воспалительных и травматических повреждениях брюшины: Пат. No 2749435 Рос. Федерация; МПК А61К 31/5025, А61К 31/4174; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». 2021; (16). [Shurygina IA, Shurygin MG, Chepurnykh EE. Method for treating enteral insufficiency in inflammatory and traumatic injuries of the peritoneum: Patent No. 2749435 of the Russian Federation. 2021; (16). (In Russ.)].

23. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002; 360(9328): 219-223. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09459-X

24. Ромодин Л.А. Комплекс цитохрома С с кардиолипином. Часть 1. Цитохром С и кардиолипин (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2021; 28(3): 64-67. [Romodin LA. Cytochrome C complex with cardiolipin. Part 1. Cytochrome C and cardiolipin (literature review). *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2021; 28(3): 64-67. (In Russ.)]. doi: 10.24412/1609-2163-2021-3-64-67

25. Яроцкая Н.Н., Самсонова И.В., Косинец В.А. Влияние метаболических препаратов на интенсивность экспрессии цитохрома с при экспериментальном распространенном гнойном перитоните. *Новости хирургии*. 2016; 24(1): 62-69. [Yarockaya NN, Samsonova IV, Kosinec VA. The effect of metabolic drugs on the intensity of cytochrome C expression in experimental widespread purulent peritonitis. *Novosti hirurgii*. 2016; 24(1): 62-69. (In Russ.)]. doi: 10.18484/2305-0047.2016.1.62

26. Ito K, Hirao A, Arai F, Takubo K, Matsuoka S, Miyamoto K, et al. Reactive oxygen species act through p38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells. *Nat Med*. 2006; 12: 446-451. doi: 10.1038/nm1388

Сведения об авторах

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторного отдела ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: mshurygin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, профессор РАН, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Чепурных Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент, ученый секретарь ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

Дремина Наталья Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: drema76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

Information about the authors

Mikhail G. Shurygin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Scientific Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: shurygin@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Irina A. Shurygina – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for research of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Elena E. Chepurnikh – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Academic Secretary of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

Natalya N. Dremina – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of cell technologies and regenerative medicine of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: drema76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЛИНИЙ *Mycobacterium tuberculosis* В СИСТЕМЕ ГЕНОМНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

**Синьков В.В,
Огарков О.Б,
Жданова С.Н,
Савилов Е.Д**

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

Автор, ответственный за переписку:

**Синьков Вячеслав
Владимирович,**
e-mail: vsinkov@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Распространение лекарственно-устойчивого туберкулёза требует внедрения новых аналитических подходов для оценки эпидемиологических рисков на основе данных полногеномного секвенирования (*whole-genome sequencing, WGS*).

Цель. Разработать интегральный индекс эпидемиологической опасности (ИИЭО), учитывающий территориальные особенности распространения, а также биологические и генетические характеристики возбудителя, влияющие на формирование лекарственной устойчивости штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ).

Материалы и методы. В исследование включены 5538 геномов МБТ, охватывающих широкий спектр генотипов с территорий стран постсоветского пространства. Для каждого штамма рассчитывались мутационная нагрузка по генам устойчивости и частота распространения генотипа в популяции. Были применены методы логарифмической трансформации, нормализации и агрегирования показателей в единый интегральный индекс эпидемиологической опасности (ИИЭО). Прогностическая значимость индекса оценивалась с помощью ROC кривой.

Результаты. В настоящем исследовании представлен интегральный индекс эпидемиологической опасности (ИИЭО), одновременно учитывающий распространённость генотипов МБТ в человеческой популяции и уровень мутационной нагрузки в генах, ассоциированных с устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам.

Применение ROC подтвердило высокую прогностическую значимость ИИЭО ($AUC = 0,867$), а также устойчивость метода при анализе неоднородных популяционных данных.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют практическую применимость ИИЭО для ранней идентификации штаммов с высоким риском распространения в рамках геномного эпидемиологического надзора.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, геномный эпидемиологический надзор, риск-ориентированный эпидемиологический надзор, множественная лекарственная устойчивость, интегральный индекс эпидемиологической опасности (ИИЭО)

Статья поступила: 07.08.2025
Статья принята: 02.09.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Синьков В.В, Огарков О.Б, Жданова С.Н, Савилов Е.Д. Интегральная оценка эпидемиологической опасности генетических линий *Mycobacterium tuberculosis* в системе геномного эпидемиологического надзора. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 244-254. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.24

INTEGRAL ASSESSMENT OF THE EPIDEMIOLOGICAL RISK OF GENETIC LINEAGES OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* WITHIN THE GENOMIC EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE SYSTEM

**Sinkov V.V.,
Ogarkov O.B.,
Zhdanova S.N.,
Savilov E.D.**

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

Corresponding author:
Viacheslav V. Sinkov,
e-mail: vsinkov@yandex.ru

RESUME

Introduction. The spread of drug-resistant tuberculosis necessitates the implementation of novel analytical approaches for assessing epidemiological risks using whole-genome sequencing (WGS) data.

Objective. To develop an Integrated Epidemiological Risk Index (IERI) that accounts for regional patterns of strain distribution as well as biological and genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) associated with the development of drug resistance.

Materials and Methods. The study included 5538 MTB genomes representing a wide range of genotypes from countries of the post-Soviet region. For each strain, the mutational burden in resistance-associated genes and the relative frequency of the genotype in the population were calculated. Logarithmic transformation, normalization, and aggregation methods were applied to construct a unified Integrated Epidemiological Risk Index (IERI). The predictive value of the index was evaluated using ROC analysis.

Results. This study presents an Integrated Epidemiological Risk Index (IERI) that simultaneously incorporates the population prevalence of MTB genotypes and their mutational burden in genes associated with resistance to anti-tuberculosis drugs. ROC analysis confirmed the high predictive value of the IERI (AUC = 0.867) and the robustness of the method when applied to heterogeneous population datasets.

Conclusion. The findings demonstrate the practical utility of the IERI for early identification of high-risk strains in the context of genomic epidemiological surveillance.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, genomic epidemiological surveillance, risk-based epidemiological surveillance, multidrug resistance. Integrated Epidemiological Risk Index (IERI)

Received: 07.08.2025
Accepted: 02.09.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Sinkov V.V., Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., Savilov E.D. Integral Assessment of the Epidemiological Risk of Genetic Lineages of *Mycobacterium tuberculosis* within the Genomic Epidemiological Surveillance System. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 244-254. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.24

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулёз (ТБ) остается одной из ключевых угроз общественному здравоохранению, став в 2023 году ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний, обогнав COVID-19. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2023 году зарегистрировано 8,2 миллиона новых случаев ТБ, что стало самым высоким показателем с начала глобального мониторинга с 1995 года, а общее число заболевших оценивается в 10,8 миллиона. Смертность от ТБ составила 1,25 миллиона случаев, включая 161 000 человек с ВИЧ, что по-прежнему делает его одной из важнейших глобальных проблем здравоохранения, особенно в условиях роста лекарственной устойчивости и недофинансирования противотуберкулёзных программ [1].

В Российской Федерации, несмотря на снижение заболеваемости туберкулёзом до 31,1 случая на 100 000 населения в 2022 году, доля штаммов с лекарственной устойчивостью остается высокой и достигает 70 %, что требует повышенного внимания со стороны системы здравоохранения [2].

Современные достижения в области секвенирования нового поколения (NGS) создали условия для ускоренного развития национальных систем геномного эпидемиологического надзора, значительно расширив их потенциал в рамках мониторинга и противодействия эпидемическим угрозам [3].

В 2022 году под эгидой ВОЗ была представлена Глобальная стратегия геномного эпидемиологического надзора за возбудителями болезней с пандемическим и эпидемическим потенциалом, нацеленная на укрепление и расширение его применения. Данная стратегия направлена на обеспечение качества, своевременности и адекватности мер, реализуемых на уровне местных и глобальных систем эпиднадзора [3]. Этот подход уже подтвердил свою эффективность во время пандемии SARS-CoV-2 как на глобальном уровне, так и в Российской Федерации [4, 5].

Реализация данной стратегии в Европе обеспечила платформу обмена генетическими данными о возбудителях, включая туберкулёз со штаммами с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и уже охватывает 26 стран [6, 7].

На сегодняшний день в Российской Федерации отсутствует централизованная система молекулярного мониторинга штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Это ограничивает возможности наблюдения за пространственно-временными изменениями в популяции возбудителя и построения прогностических моделей распространения туберкулёза. В контексте глобального внедрения методологии геномного эпидемиологического надзора можно с обоснованным оптимизмом рассматривать перспективы развития аналогичных инициатив в России. Перспективы развития молекулярных методов эпидемиологического надзора за туберкулёзной инфекцией связаны с интеграцией эпидемиологических и клинических подходов, аналогично тем процессам, которые наблюдались в период пандемии COVID-19. Такой

междисциплинарный характер взаимодействия эпидемиологии с другими областями науки предполагает необходимость создания системы комплексного анализа молекулярных данных, включая полногеномное секвенирование (WGS), с целью оперативной трансляции полученных знаний в практику эпидемиологического надзора и клинического здравоохранения [8].

Следует отметить, что в настоящее время геномный эпидемиологический надзор эффективно интегрируется во все уровни системы эпидемиологического контроля: информационный, диагностический и управленческий [9, 10]. Однако, на наш взгляд, ключевую роль в этом процессе играет именно информационная подсистема, в рамках которой осуществляется сбор, учёт и систематизация данных о текущем состоянии и динамике эпидемического процесса, а также его детерминантах — биологических, социальных и природных факторах [5]. Что, в свою очередь, подчёркивает значение геномного надзора как инструмента предэпидемической диагностики в рамках риск-ориентированного эпидемиологического подхода [10].

Поэтому, на наш взгляд, особую значимость приобретает чёткое разграничение ключевых понятий, используемых при анализе эпидемиологических угроз: эпидемиологический риск, фактор эпидемиологического риска и эпидемиологическая опасность.

Под фактором эпидемиологического риска понимаются характеристики популяции или внешние воздействия, способствующие увеличению вероятности неблагоприятных изменений в уровне заболеваемости [11].

Эпидемиологический риск, в свою очередь, определяется как вероятность реализации такого влияния в конкретных пространственно-временных рамках, обусловленного действием внутренних и/или внешних факторов [12].

Эпидемиологическая опасность, в свою очередь, трактуется как непосредственный источник риска, например, возбудитель, обладающий определёнными биологическими свойствами, такими как патогенность, вирулентность и трансмиссивность [10].

В этом контексте геномный надзор за МБТ, по нашему мнению, в первую очередь должен быть ориентирован на оценку эпидемиологической опасности возбудителя и его роли в формировании популяционных рисков. Такой подход позволяет не только глубоко изучать биологически значимые свойства патогена, но и трансформировать полученные данные в эпидемиологически значимые показатели, применимые к конкретным пространственно-временным условиям.

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕЙ РАБОТЫ

Разработка интегрального индекса эпидемиологической опасности (ИИЭО), учитывающего как территориальные особенности распространения, так и генетические характеристики возбудителя, влияющие на формирование лекарственной устойчивости штаммов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 5538 геномных последовательностей МБТ, полученных из архива коротких прочтений (SRA, NCBI, США) и охватывающих широкий спектр биопроектов (например, PRJEB14806, PRJEB14942, PRJEB2138, PRJNA1074785 и др.) образцов с территорий стран бывшего Советского Союза: Российской Федерации, Республики Беларусь, Казахстана, Грузии, Украины и Эстонии. К анализу привлекались образцы, для которых в сопроводительных метаданных была указана дата выделения культуры.

На этапе предварительной обработки данных были удалены короткие и низкокачественные прочтения (с качественным порогом $Q < 20$), а также технические последовательности с помощью программы Cutadapt [13]. Отфильтрованные прочтения выравнивались на референсный геном *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (NC_000962.3) с использованием алгоритма Burrows – Wheeler Aligner (BWA) [14], после чего выполнялись сортировка, индексация и первичная обработка файлов при помощи утилит Samtools [15]. Генотипирование осуществлялось на основе международной схемы баркодирования *Mycobacterium tuberculosis* [16].

Анализ лекарственной устойчивости проводился *in silico* на основе идентификации мутаций в 46 генах, ассоциированных с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. В анализ включались только клинически значимые мутации, соответствующие рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [17]. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) определялась как одновременное наличие мутаций категории Resistant в генах *rpoB* (резистентность к рифампицину) и *katG* или *inhA* (резистентность к изониазиду).

Терминология МЛУ [18] в настоящем исследовании относилась исключительно к прогнозируемой на основе геномных данных устойчивости и не подтверждалась фенотипически.

Ассоциации между генотипами и МЛУ оценивались с помощью обобщенных линейных моделей с биномиальным распределением и логит-связью. Рассчитывались отношения шансов (odds ratio, OR) и 95% доверительные интервалы, с последующей коррекцией p -значений методом Бенджамини – Хохберга. Для непрерывных переменных (например, количества мутаций) применялись оценки средних значений с доверительными интервалами, построенными на основе t -распределения для оценки нормальности распределения.

Для оценки эпидемиологической опасности каждого генотипа мы использовали два ключевых показателя:

Среднее число мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, вычисленное по всем штаммам, принадлежащим данному генотипу и распространенность генотипа в общей выборке.

Среднее число мутаций вычислялось по формуле:

$$M_g = \frac{1}{N_g} \sum m_i [1]$$

где m_i — число мутаций у i -го штамма генотипа g , а N_g — количество штаммов генотипа g .

Распространенность генотипа определялась по формуле:

$$P_g = \frac{N_g}{N} [2]$$

где N — общее число штаммов в выборке.

Базовый риск определялся как произведение двух показателей: средней мутационной нагрузки на один штамм и распространённости генотипа. Это означает, что генотип, сочетающий высокое среднее число устойчивых мутаций и широкое территориальное распространение, обладает большей эпидемиологической опасностью.

Такой подход позволяет одновременно учитывать потенциальную клиническую значимость (через мутационную нагрузку) и эпидемиологическое воздействие на человеческую популяцию (через распространённость), обеспечивая более комплексную оценку риска.

Базовый риск вычислялся по формуле:

$$R_g^{Raw} = P_g \times m_g [3]$$

Пример:

Если у генотипа А в среднем на каждый штамм приходится 8 мутаций, и он составляет 10 % всех случаев, то его базовый риск = $8 \times 0.10 = 0.8$

У генотипа В — только 2 мутации, но он встречается в 40 % случаев: базовый риск = $2 \times 0.40 = 0.8$

Таким образом, оба генотипа получают одинаковую оценку исходного риска, но за счёт разных факторов: один более «агрессивен» по мутациям, другой — по распространённости.

Такой расчёт даёт базовую (raw) оценку, но она может быть чувствительна к выбросам. Чтобы уменьшить влияние крайних значений и сделать значения более сопоставимыми, мы применили логарифмическую трансформацию (с добавлением единицы, чтобы избежать логарифма от нуля). Это позволило «сжать» диапазон значений и уменьшить дисперсию.

Логарифмирование выполняли по формуле:

$$R_g^{log} = \ln(1 + R_g^{Raw}) [4]$$

После логарифмического преобразования значения риска подвергались нормализации с масштабированием в диапазон от 0.5 до 2.0. Данный диапазон был выбран для обеспечения положительных весов (минимум 0.5, был применен для исключения генотипов с экстремально низкими весами) с умеренным усилением генотипов с высоким риском (максимум

2.0, что соответствует 4-кратному увеличению вклада по сравнению с минимумом). Такой подход делает индекс интерпретируемым и позволяет сравнивать генотипы между собой на относительной шкале.

Нормализованный интегральный индекс эпидемиологической опасности (ИИЭИ, ERI — Epidemiological Risk Index) для каждого генотипа рассчитывался по следующей формуле:

$$ERI_g = 0.5 + 1.5 \times \frac{R_g^{log} - \min_k(R_k^{log})}{\max_k(R_k^{log}) - \min_k(R_k^{log})} \quad [5]$$

где $\min_k(R_k^{log})$ и $\max_k(R_k^{log})$ — минимальное и максимальное значения логарифмированного риска по всем генотипам.

Региональные значения риска рассчитывались аналогично, но с учётом распределения генотипов по регионам и соответствующего среднего числа мутаций.

Корреляции между основными показателями оценивались с помощью коэффициента Спирмена с коррекцией p -значений методом Бенджамини – Хохберга (уровень значимости $p < 0,01$).

Предсказательная значимость ИИЭО оценивалась с использованием ROC, с расчётом AUC и доверительных интервалов. Для оценки эффективности модели был использован пороговый критерий эпидемичности, выраженный в превышении 75-й перцентиля по региональному распределению любого из двух показателей: среднее число мутаций или распространенность. Метрики AUC оценивались методом DeLong, обеспечивающим асимптотические доверительные интервалы (95% CI), устойчивые при малых выборках. Для оценки обобщающей способности модели применялась трёхкратная стратифицированная кросс-валидация (пакет *caret*), при которой индекс опасности пересчитывался на обучающей подвыборке и проверялся на валидационной, после чего значения AUC усреднялись по всем подвыборкам.

Для оценки устойчивости индекса опасности проведён анализ чувствительности, включавший вариации трансформаций (*identity*, *log1p*, *Box-Cox*). Во всех сценариях значения AUC оставались стабильными (0.81; 95% CI: 0.55–1, метод DeLong), а ранжирование генотипов по индексу опасности показало существенное совпадение с базовой моделью (ρ Спирмена > 0.99), что подтверждает устойчивость предложенного подхода к вариациям параметров.

Необходимо отметить, что оценка AUC потенциально подвержена влиянию циклической зависимости, обусловленной использованием одних и тех же переменных. Тем не менее, в условиях отсутствия стандартизированных методов оценки эпидемичности генетических семейств *M. tuberculosis*, основанных на геномных данных, представленный подход можно рассматривать как первый шаг к интеграции молекулярных данных в систему риск-ориентированного эпидемиологического надзора.

В работе были использованы следующие пакеты программ для среды программирования R: *tidyverse*,

ggplot2, *ggtext*, *ggrepel*, *scales*, *viridis*, *pROC*, *ggstatsplot*, *deSolve*, *tidyr*, *gridExtra*, *dplyr*, *stats*, *broom*, *FSA*, *reshape2*, *patchwork*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Процесс формирования множественной лекарственной устойчивости представляет собой сложный эволюционный механизм, включающий как мутации, обеспечивающие резистентность, так и компенсаторные изменения, снижающие фитнес-издержки. Кроме того, повышенная мутационная активность в ряде геномных локусов (мутаторный фенотип) способствует ускоренному накоплению мутаций и развитию множественной лекарственной устойчивости [19].

В данной работе проведен сравнительный анализ мутационной изменчивости между различными филогенетическими линиями МБТ с целью изучения эволюционной вариабельности генома как инструмента оценки эпидемической опасности генотипов в рамках стратегии геномного эпидемиологического надзора.

Анализ распределения числа мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью выявил статистически значимую тенденцию (коэффициент Спирмена, $p < 0.001$) к снижению мутационной нагрузки от L2 к L4 семейству (рис. 1).

Однако для семейства L2 была установлена слабая положительная корреляция между частотой мутаций на геном и наличием множественной лекарственной устойчивости ($r = 0,025$; $p = 0,135$). Поскольку данная связь не достигла статистической значимости, основания для утверждения о наличии достоверной корреляционной зависимости между мутационной нагрузкой и статусом лекарственной устойчивости у штаммов этой линии отсутствуют.

В то время как для семейства L4 была выявлена умеренная, положительная и статистически значимая корреляционная связь между частотой мутаций на геном и наличием множественной лекарственной устойчивости ($r = 0,418$; $p < 0,001$). Это указывает на существенную взаимосвязь между уровнем мутационной нагрузки и устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам в пределах данной генетической линии. Несмотря на сходство средних значений частоты мутаций на геном между различными генетическими семействами, данный показатель не может рассматриваться как универсальный индикатор эпидемиологической значимости, поскольку между семействами наблюдаются значительные различия в распределении этого параметра.

Для оценки предсказательной способности ИИЭО был проведен его сравнительный анализ с другими соответствующими критериями, такими как распространенность генотипа, среднее число мутаций и общее число мутаций на геном. Установлено, что ИИЭО обладает наибольшей дискриминирующей способностью (AUC = 0,867), превосходя распространенность (AUC = 0,821), среднее число мутаций (AUC = 0,826) и общее число мутаций на геном (AUC = 0,763),

что подтверждает его высокую информативность при идентификации эпидемиологически значимых генотипов МБТ (рис. 2).

На основе проанализированного массива данных был выполнен расчёт ИИЭО генотипов по предложенной формуле с целью идентификации вариантов, представляющих наибольшую угрозу с точки зрения риска распространения. Максимальные значения индекса (ИИЭО = 2,00 и ИИЭО = 1,93) были получены для генотипов L2.2.M4.5 (B0/W148) и L2.2.M4.9.1 (CAO) соответственно. Эти подварианты имеют высокую эпидемиологическую значимость для стран постсоветского пространства, что обусловлено их широкой распространённостью (15,93 % и 16,83 %), чрезвычайно высоким уровнем мультирезистентности (96,6 % и 90,77 %) и выраженной мутационной нагрузкой (таб.).

Проведенный кластерный анализ показал, что ИИЭО целесообразно разделить на три относительно разнородных группы: низкую (0,50–0,62), среднюю (0,62–1,26) и высокую (1,26–2,00). Региональное распределение генотипов, отнесенных к этим категориям, демонстрирует различия в уровне риска, ассоциированного с одними и теми же генетическими вариантами в разных географических зонах (Рис. 3). Это указывает на вариативность эпидемиологической значимости одного и того же генотипа в зависимости от регионального распределения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании был разработан и применён метод оценки эпидемиологической опасности

генотипов *Mycobacterium tuberculosis* на основе интегрального показателя — ИИЭО (интегральный индекс эпидемиологической опасности), учитывающего как распространённость генотипа в человеческой популяции на конкретной территории, так и его среднюю мутационную активность в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью.

Такой подход, по нашему мнению, обеспечивает адекватное представление крупных и неоднородных популяционных данных в рамках геномного эпидемиологического надзора за туберкулёзом. Кроме того, предложенное решение снижает чувствительность метода к пропущенным данным, возникающим в результате технических ограничений секвенирования. Поскольку анализ точечных мутаций подвержен искажениям, обусловленным неполным покрытием целевых локусов, ошибками выравнивания и особенностями амплификации, интеграция информации по множеству локусов позволяет сгладить эти эффекты за счёт статистического усреднения, при котором случайные артефакты отдельных позиций взаимно компенсируются.

Кроме этого, в отличие от методов, основанных на определении точечных мутаций, агрегированная переменная не подвержена проблемам разреженности и позволяет применять более устойчивые методы многомерной статистики, включая логистическую регрессию и ROC-анализ.

Следует отметить, что с биологической точки зрения использование суммарной мутационной нагрузки является обоснованным, поскольку формирование лекарственной устойчивости МБТ имеет полигенный характер и обусловлено совокупным действием мутаций

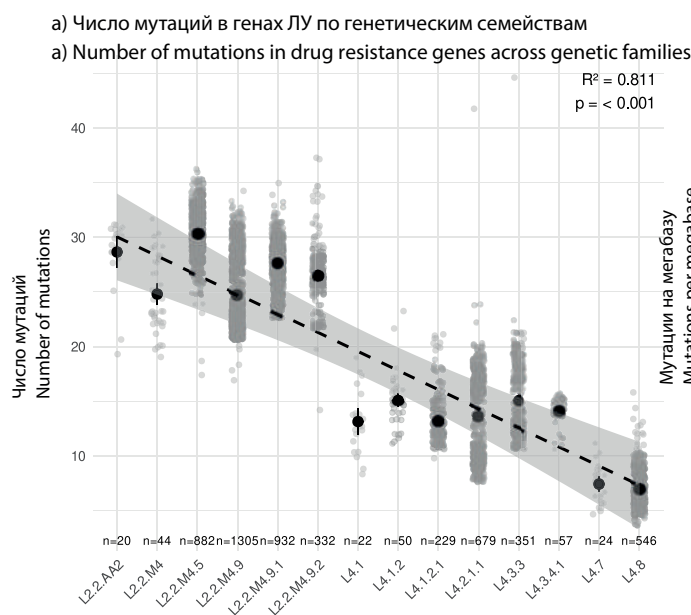


РИС. 1.
Число мутаций и частота мутаций в генах лекарственной устойчивости по генетическим семействам

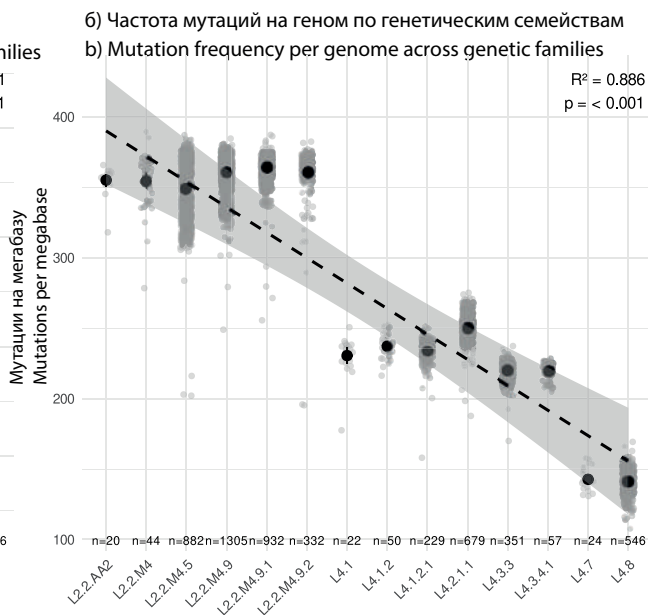


FIG. 1.
Comparison of mutation number and frequency in drug resistance genes across genetic families

ROC-анализ оценки индекса эпидемиологической опасности
Сравнение метрик для предсказания эпидемических генотипов

ROC analysis for assessing the epidemiological risk index
Comparison of metrics for predicting epidemic genotypes

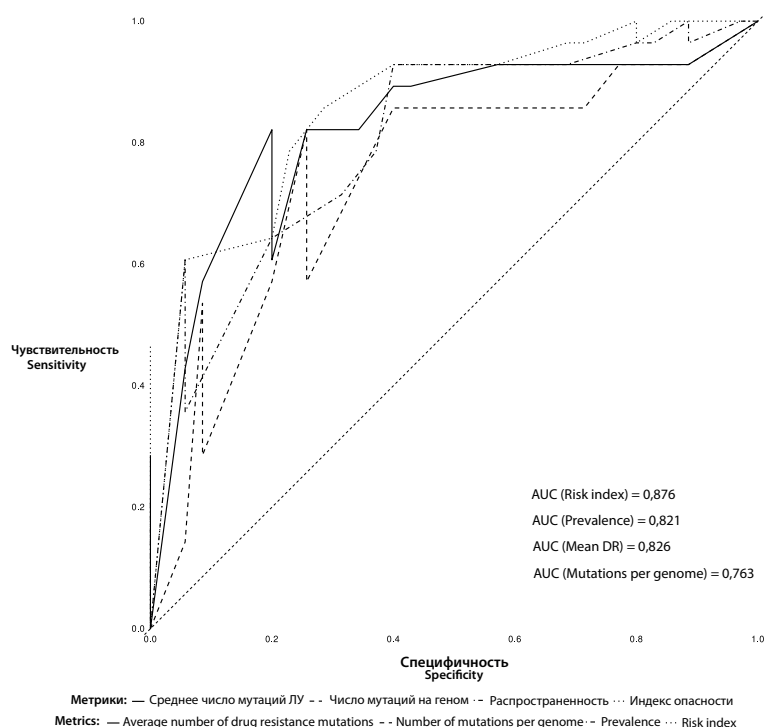


РИС. 2.

Сравнительный ROC-анализ метрик для прогнозирования эпидемиологической опасности генотипов

FIG. 2.

Comparative ROC analysis of metrics for predicting epidemiological risk of genotypes

в различных функциональных генах — как в основных мишенях антибиотиков, так и в компенсаторных генах. Таким образом, агрегированный показатель мутационной активности представляет собой реалистичный и воспроизводимый индикатор эпидемиологической опасности генетического семейства.

Методика расчёта индекса использует логарифмическое преобразование произведения распространённости и мутационной активности (базового риска) с последующей нормализацией по шкале от 0,5 до 2,0, что обеспечивает масштабирование значений с ранжированием по уровню эпидемиологической угрозы. Пороговая классификация, основанная на превышении третьего квартиля по мутационной нагрузке или распространённости, позволяет выделить эпидемиологически значимые генотипы, требующие приоритетного внимания.

Предложенный индекс опасности продемонстрировал наивысшую количественную предсказательную способность по сравнению с ключевыми эпидемиологическими показателями, такими как распространённость, среднее число мутаций в генах лекарственной устойчивости и общая частота мутаций на геном, что подтверждает его высокую эффективность для оценки эпидемиологического риска генотипов МБТ.

Кроме того, индекс учитывает как внутри-, так и межрегиональную циркуляцию штаммов, отражая географическую гетерогенность распространения генотипов

и обеспечивая адаптацию оценки риска к локальному эпидемиологическому контексту. Это, в свою очередь, открывает возможности для построения региональных карт риска, идентификации очагов циркуляции устойчивых штаммов и оценки эффективности мер контроля. В перспективе применение индекса может быть расширено за счёт интеграции транскриптомных и протеомных профилей, что позволит использовать его в прогностических моделях.

Преобладание генотипа L2.2.M4.9 (Central Asian/Russian) в Грузии и России, где индекс достигает максимальных значений (1,5–2,0), указывает на наличие общих исторических путей распространения. Аналогичная картина наблюдается на Украине, где высокие показатели индекса (1,5–2,0) характерны для L2.2.M4.9 (Central Asian/Russian) и L2.2.M4.9.1 (CAO), что также соответствует данным из Казахстана.

Линия L4 (Euro-American), представленная генотипами L4.2.1.1 (Ural) и L4.3.3 (LAM), характеризуется более умеренными значениями, при этом распределение этих генотипов варьирует между регионами. В Беларуси генотип L4.3.3 (LAM) занимает заметное место наряду с L2.2.M4.5 (B0/W148), что отличает эту страну от других регионов, где данный вариант менее распространён (например, в Молдове) [20]. В Молдове, помимо доминирующих генотипов L2.2.M4.9 (Central Asian/Russian) и L2.2.M4.5 (B0/W148), также отмечается высокая активность генотипа L4.2.1.1 (Ural), что подтверждается

результатами предыдущих исследований [21]. В Казахстане и Украине значения индекса для L4.2.1.1 (Ural) и других генотипов линии L4 сопоставимы, указывая на сходный эпидемиологический профиль, однако точные данные требуют дальнейшего уточнения.

В России, наряду с основными генетическими семействами, преобладает генотип L2.2.M4.9.2 (Clade A), чей вклад в эпидемиологические процессы и причины такого широкого распространения требуют дальнейшего углубленного изучения.

Несмотря на общее историческое наследие, способствовавшее широкому распространению ведущих эпидемических семейств, таких как L2.2.M4.9 (Central Asian/Russian) и L2.2.M4.5 (B0/W148), в отдельных регионах наблюдается уникальное преобладание отдельных генетических семейств, например L4.3.3 в Беларуси и L4.2.1.1 в Молдове.

Полученные данные, с одной стороны, отражают историко-географическую связанность через преобладание ведущих эпидемических семейств, а с другой

— указывают на существование скрытых, недостаточно изученных механизмов, влияющих на формирование региональных особенностей циркуляции МБТ. Это подчёркивает необходимость комплексного подхода к изучению эпидемиологии туберкулёза в человеческой популяции, включающего не только молекулярно-эпидемиологический анализ, но и учёт исторических, демографических и социальных факторов, определяющих структуру генетического разнообразия в пределах единого географического пространства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты расчёта интегрального индекса эпидемиологической опасности (ИИЭО) выявили значительные различия в распределении генетических семейств МБТ на постсоветском пространстве. Ключевыми семействами, ассоциированными с повышенными эпидемиологическими рисками, оказались

ТАБЛИЦА

ПОКАЗАТЕЛИ ИНДЕКСА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ СРЕДИ ОСНОВНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СЕМЕЙСТВ МБТ

TABLE

INDICATORS OF THE TUBERCULOSIS RISK INDEX AMONG MAJOR LINEAGES OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Генотип	Общее число штаммов	Распространенность (%)	Доля МЛУ (%)	Средняя плотность мутаций в генах ЛУ	Число мутаций на геном	Базовый риск	Лог. риск	ИИИЭО
L2.2.AA2	20	0,36	85	28,7	355,05	0,08	0,08	0,57
L2.2.M1.4	19	0,34	0	20,4	354,3	0	0	0,5
L2.2.M4	44	0,79	50	24,8	354,6	0,1	0,09	0,58
L2.2.M4.5	882	15,93	96,6	30,4	348,92	4,67	1,73	2
L2.2.M4.9	1305	23,56	34,56	24,8	360,5	2,02	1,11	1,46
L2.2.M4.9.1	932	16,83	90,77	27,7	364,24	4,22	1,65	1,93
L2.2.M4.9.2	332	5,99	88,25	26,5	360,88	1,4	0,88	1,26
L4.1	22	0,4	13,64	13,1	230,5	0,01	0,01	0,51
L4.1.2	50	0,9	0	15,1	237,14	0	0	0,5
L4.1.2.1	229	4,14	8,3	13,2	233,76	0,05	0,05	0,54
L4.2.1.1	679	12,26	54,2	13,6	250,24	0,9	0,64	1,06
L4.3.3	351	6,34	42,74	15,1	220,16	0,41	0,34	0,8
L4.3.4.1	57	1,03	0	14,2	219,54	0	0	0,5
L4.3.4.2	9	0,16	33,33	14,1	212,7	0,01	0,01	0,51
L4.4.1.1	18	0,33	44,44	12,7	203,96	0,02	0,02	0,51
L4.5	19	0,34	0	13,4	208,63	0	0	0,5
L4.7	24	0,43	0	7,4	142,67	0	0	0,5
L4.8	546	9,86	0,73	7	141,29	0,01	0,01	0,5

Распределение генотипов по индексу опасности с градацией кластеров по регионам
Genotype distribution according to risk index, with cluster shading indicating region

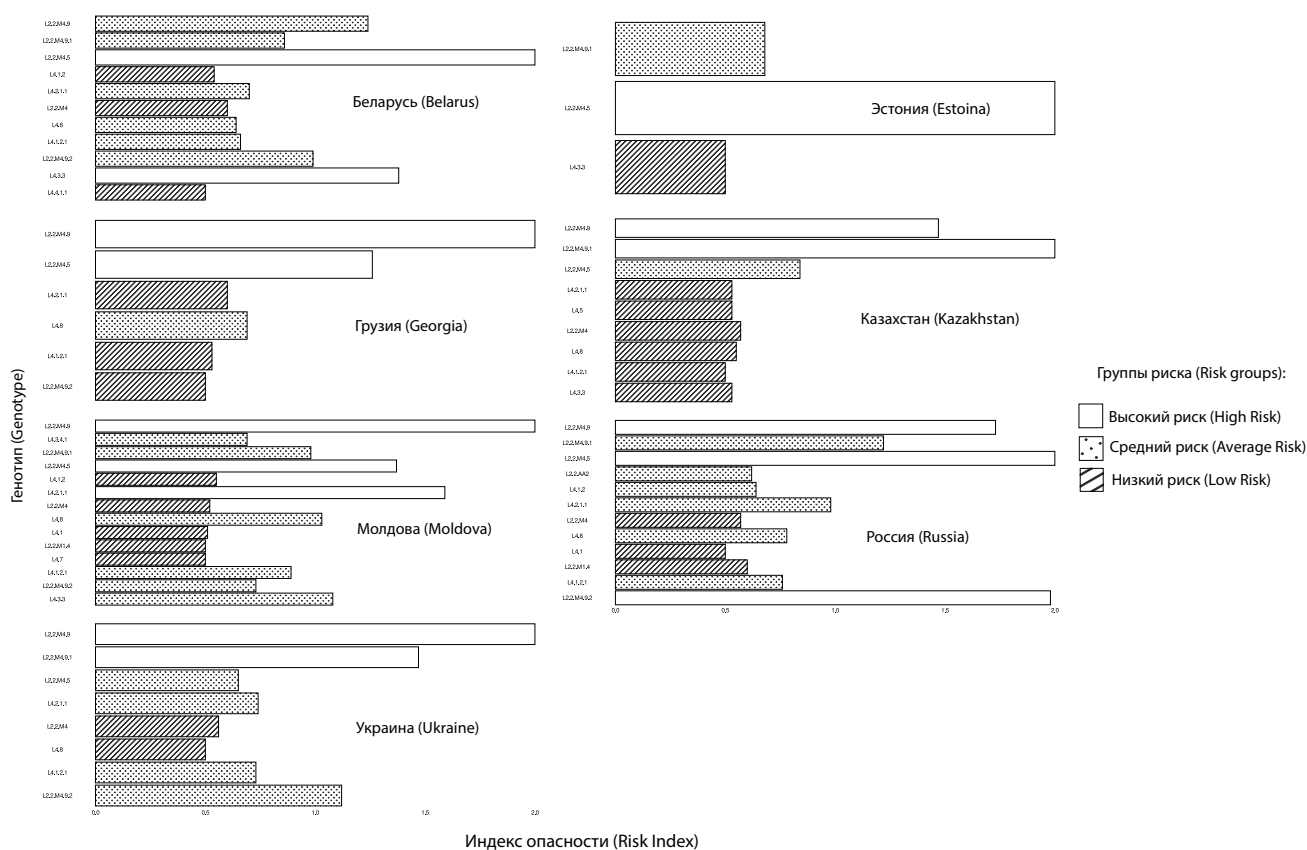


РИС. 3. Распределение генетических семейств МБТ по индексу эпидемиологической опасности в странах постсоветского пространства

FIG. 3. Distribution of Mycobacterium tuberculosis lineages by epidemiological risk index across Post-Soviet Countries

варианты азиатской линии L2 (Beijing): L2.2.M4.5 (B0/W148), L2.2.M4.9.1 (CAO), L2.2.M4.9 (Central Asian/Russian) и L2.2.M4.9.2 (Clade A). При этом значения ИИЭО для этих семейств варьируют между странами, что свидетельствует о значительном влиянии региональных факторов на эпидемиологические проявления туберкулезной инфекции.

Агрегированная оценка мутационной нагрузки в сочетании с популяционной распространённостью, реализованная в форме ИИЭО, продемонстрировала высокую информативность и воспроизводимость при анализе крупных и гетерогенных выборок. Полученные результаты подчёркивают практическую значимость индекса для систем геномного эпидемиологического надзора и обосновывают целесообразность его применения в региональных и национальных программах мониторинга лекарственно-устойчивого туберкулёза, а также при разработке стратегий по контролю его распространения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственной темы №121022500179-0 «Молекулярные, организменные и популяционные закономерности формирования эпидемического процесса антропонозных и трансмиссивных инфекций на территории Северной Азии и сопредельных территориях».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2023.
2. Александрова Г.А. и др. Здравоохранение в России. Москва: Росстат; 2023. [Aleksandrova GA, et al. Healthcare in Russia. Moscow: Rosstat; 2023. (In Russ.)].
3. Carter L, Yu MA, Sacks JA, Barnadas C, Pereyaslov D, Cognat S, Briand S, et al. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential 2022–2032. *Bull World Health Organ.* 2022; 100(4): 239–239A. doi: 10.2471/BLT.22.288220
4. Rambaut A, Holmes EC, O’Toole Á, Hill V, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages

to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* 2020; 5(11): 1403-1407. doi: 10.1038/s41564-020-0770-5

5. Акимкин В.Г. и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2024; 101(2): 163-172. [Akimkin VG, et al. Strategy of genomic epidemiological surveillance: Problems and prospects. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2024; 101(2): 163-172. (In Russ.).] doi: 10.36233/0372-9311-435

6. Andrés M, et al. Molecular and genomic typing for tuberculosis surveillance: A survey study in 26 European countries. *PLOS ONE.* 2019; 14(3): e0210080. doi: 10.1371/journal.pone.0210080

7. Struelens MJ, Brisse S. From molecular to genomic epidemiology: Transforming surveillance and control of infectious diseases. *Euro Surveill.* 2013; 18(4): 20386. doi: 10.2807/ese.18.04.20386-en

8. Огарков О.Б., Савилов Е.Д., Жданова С.Н. Эпидемиологический надзор за туберкулезом: от молекулярных методов к геномным исследованиям. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2023; 22(6): 155-161. [Ogarkov OB, Savilov ED, Zhdanova SN. Epidemiological surveillance of tuberculosis: From molecular methods to genomic studies. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023; 22(6): 155-161. (In Russ.).] doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-6-155-161

9. Котов И.А. и др. Геномный надзор за SARS-CoV-2 в Российской Федерации: возможности платформы VGARus. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2024; 101(4): 435-447. [Kotov IA, et al. Genomic surveillance of SARS-CoV-2 in the Russian Federation: Capabilities of the VGARus platform. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2024; 101(4): 435-447. (In Russ.).] doi: 10.36233/0372-9311-469

10. Симонова Е.Г., Сергевнин В.И. Предэпидемиологическая диагностика в системе риск-ориентированного эпидемиологического надзора над инфекционными болезнями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2018; 17(5): 31-37. [Simonova EG, Sergevnin VI. Pre-epidemic diagnostics in the system of risk-oriented epidemiological surveillance of infectious diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018; 17(5): 31-37. (In Russ.).] doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-31-37

11. Савилов Е.Д. и др. Риск — базовая концепция эпидемиологии. *Вестник Российской академии меди-*

цинских наук. 2019; 74(1): 54-60. [Savilov ED, et al. Risk as a basic concept of epidemiology. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019; 74(1): 54-60. (In Russ.).] doi: 10.15690/vramn1027

12. Shugaeva SN, Savilov ED. Risk in epidemiology: Terminology, main definitions and systematization of concepts. *Epidemiol Vaccine Prev.* 2017; 16(6): 73-78. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-73-78

13. Martin M. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. *EMBnet J.* 2011; 17(1): 10-12. doi: 10.14806/ej.17.1.200

14. Li H, Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics.* 2010; 26(5): 589-595. doi: 10.1093/bioinformatics/btp698

15. Daneczek P, Bonfield JK, Liddle J, Marshall J, et al. Twelve years of SAMtools and BCFtools. *GigaScience.* 2021; 10(2): gjab008. doi: 10.1093/gigascience/gjab008

16. Shitikov E, Bespiatykh D. A revised SNP-based barcoding scheme for typing Mycobacterium tuberculosis complex isolates. *mSphere.* 2023; 8(4): e00169-23. doi: 10.1128/msphere.00169-23

17. Walker TM, et al. The 2021 WHO catalogue of complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis. *Lancet Microbe.* 2022; 3(4): e265-e273. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00327-2

18. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4, Treatment: Drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129> [date of access: August 1, 2025].

19. Hlanze H, Mutshembele A, Reva ON. Universal lineage-independent markers of multidrug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Microorganisms.* 2024; 12(7): 1340. doi: 10.3390/microorganisms12071340

20. Mokrousov I, Vyazovaya A, Narvskaya O. Mycobacterium tuberculosis Latin American-Mediterranean family and its sublineages in the light of robust evolutionary markers. *J Bacteriol.* 2014; 196(10): 1833-1841. doi: 10.1128/JB.01485-13

21. Sinkov V, et al. New epidemic cluster of pre-extensively drug-resistant isolates of Mycobacterium tuberculosis Ural family emerging in Eastern Europe. *BMC Genomics.* 2018; 19(1): 762. doi: 10.1186/s12864-018-5133-3

Сведения об авторах

Синьков Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: vsinkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Жданова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, директор Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: obogarkov@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Савилов Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Information about the authors

Viacheslav V. Sinkov – Cand. Sc. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vsinkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Svetlana N. Zhdanova – Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher at the Laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Director of the Institute of epidemiology and microbiology, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: obogarkov@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Evgeny D. Savilov – Dr. Sc. (Med.), Chief Researcher at the Laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

ПАРАДИГМЫ И НАУЧНЫЕ РЕВОЛЮЦИИ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Савилов Е.Д.

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, ул. Тимирязева, 16, Иркутск, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (664049, м/н Юбилейный, 100, Иркутск, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Савилов Евгений Дмитриевич,
e-mail: savilov47@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В статье анализируются философские идеи американского историка и философа науки Томаса Куна, который ввёл в научный обиход такие ключевые понятия, как «парадигма» и «смена парадигм», являющиеся основой его подхода к развитию науки. Идеи Куна и его работа «The Structure of Scientific Revolutions» (1962), где изложены основные положения его учения, остаются одними из самых цитируемых в мировой науке. Однако в русскоязычной литературе, особенно в контексте медицинской науки, они освещены недостаточно. Согласно Куну, накопление знаний происходит постепенно лишь в периоды «нормальной науки», в то время как основное развитие науки происходит скачкообразно, через научные революции, которые связаны со сменой парадигм. Под парадигмой Кун понимает «признанные научные достижения, которые в течение определённого времени служат научному сообществу моделью для постановки задач и их решений». Вместе с тем, термин «научные революции», используемый Куном, охватывает все преобразования в науке, начиная от незначительных изменений до масштабных трансформаций, что не всегда логически обосновано. Российский философ В.С. Стёпин выделяет четыре крупных научных революции, охватывающих период становления современной науки с XVII века до наших дней. В статье предлагается интерпретировать глобальные научные изменения через классификацию Стёпина В.С., рассматривая смену парадигм (по Куну), происходящую в рамках этих крупных этапов, как «дискретные преобразования». В настоящей статье сделана попытка ознакомить отечественных специалистов с развитием науки как процесса смены парадигм, рассматриваемого в контексте эпидемиологических исследований.

Ключевые слова: парадигмы, смена парадигм, наука, эпидемиология, научные революции

Статья поступила: 10.08.2025
Статья принята: 04.09.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Савилов Е.Д. Парадигмы и научные революции в эпидемиологии. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 255-266. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.25

PARADIGMS AND SCIENTIFIC REVOLUTIONS IN EPIDEMIOLOGY

Savilov E.D.

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, (Timiryazev St., 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Yubileyny Microdistrict, 100, Irkutsk, 664049, Russian Federation)

Corresponding author:

Evgeny D. Savilov,

e-mail: savilov47@gmail.com

RESUME

The article analyses the philosophical ideas of the American historian and philosopher of science Thomas Kuhn, who introduced such key concepts as “paradigm” and “paradigm shift” into scientific usage. These concepts underpin his approach to the development of science. Kuhn’s ideas and his work “The Structure of Scientific Revolutions” (1962), which outlines the main provisions of his doctrine, remain one of the most quoted in world science. However, in the Russian language literature, especially in the context of medical science, they are not sufficiently covered. According to Kuhn, the accumulation of knowledge occurs gradually only in periods of “normal science”, the main development of science occurs abruptly, through scientific revolutions, which are associated with the change of paradigms. Under the paradigm, Kuhn understands “recognized scientific achievements that for a time provide model problems and solutions to a community of practitioner”. At the same time, the term “scientific revolutions” used by Kuhn covers all transformations in science – from minor changes to large-scale transformations, which is not always logically justified. Russian philosopher V.S. Styopin identifies four major scientific revolutions, covering the period of formation of modern science from the 17th century to the present day. The article proposes to interpret global scientific changes through V.S. Styopin’s classification, considering the change of paradigms (according to Kuhn), occurring within these main stages, as “discrete transformations”. The article attempts to familiarize domestic specialists with the development of science as a process of paradigm shift, considered in the context of epidemiological studies.

Key words: paradigms, paradigm shift, science, epidemiology, scientific revolutions

Received: 10.08.2025

Accepted: 04.09.2025

Published: 24.09.2025

For citation: Savilov E.D. Paradigms and scientific revolutions in epidemiology. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 255-266. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.25

ВВЕДЕНИЕ

Однажды, находясь на необъятных просторах Интернета, я наткнулся на оригинальное высказывание одного из модераторов зарубежной научной конференции, которое в наиболее общем виде выглядело следующим образом: «Если кто-нибудь из Вас хоть раз назовёт имя «Кун», или сошлётся на предложенное им понятие «парадигма», он тут же будет удалён из зала». Эта шутка показывает насколько Учение Куна вошло в плоть и кровь западной науки. Об этом, в частности, свидетельствует то, что термин «парадигма», предложенный её автором (Т. Кун), стал одним из самых цитируемых в дискуссиях, связанных с научными исследованиями. Изначально этот термин применялся в лингвистике и лишь после выхода в свет основной работы Т. Куна (1962 г.) стал преимущественно использоваться в философии науки.

Однако на моем профессиональном пути, который находится в основном в области эпидемиологии, эти понятия практически не встречались. Заинтересовавшись указанным парадоксом и не замахиваясь на всю Науку, а ограничившись лишь её медицинским разделом, я провёл анализ встречаемости термина «парадигма» по данным информационно-поисковой системы PubMed от первого появления этого понятия в указанной системе до 2023 года включительно. Тематико-хронологический поиск проведен с учетом научных

журнальных статей, в которых этот термин встречался в названиях и в ключевых словах с разделением англоязычных и русскоязычных публикаций (рис. 1).

Согласно представленным на рисунке данным, понятие «парадигма» в англоязычной научной литературе, начиная с двадцатых годов прошлого века, встретилось более 190 тысяч раз. При этом рост подобных публикаций, начиная с 90-х годов прошлого века, носил уже вид логарифмического распределения. В русскоязычной литературе отмечено лишь 315 статей соответствующей направленности.

Для дополнительной оценки использования понятия «парадигма» в отечественной литературе в рамках моей научной специализации, я просмотрел за последние годы основные русскоязычные книжные издания, связанные с эпидемиологией: учебники, учебные пособия, справочники, терминологические словари, и ни в одном из них не было приведено описания термина «парадигма» в единой связке с историей развития науки. И лишь в учебнике эпидемиологии В.В. Власова [1] отводится несколько строчек этому вопросу, которые, тем не менее, не раскрывают сути этой теории. Таким образом, указанная проблема активно обсуждается мировым научным сообществом, начиная уже со второй половины XX века, но крайне слабо отражена в отечественной литературе, связанной с вопросами медицинской науки.

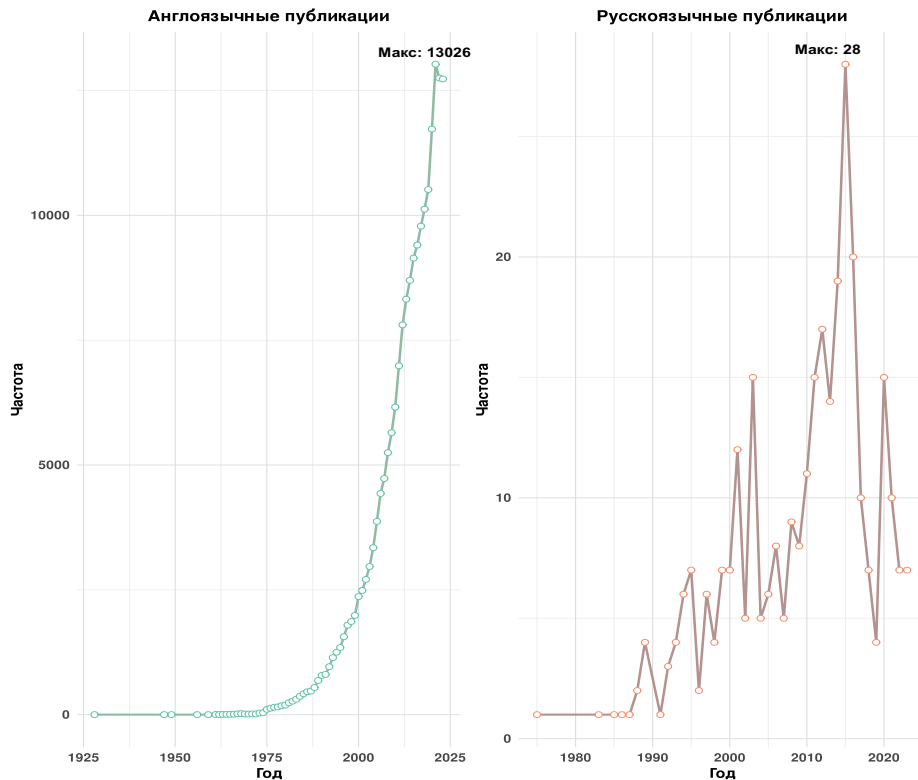


РИС. 1. Встречаемость термина «парадигма» по данным информационно-поисковой системы PubMed в англоязычной и русскоязычной научной литературе

FIG. 1. Occurrence of the term “paradigm” according to the PubMed information retrieval system in the English and Russian scientific literature

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить отечественным специалистам понимание развития науки по Т. Куну, основанное на смене парадигм, применительно к эпидемиологическим исследованиям.

Основные аспекты «парадигмы» и становление научных революций в концепции Т. Куна

Томас Сэмюэл Кун (1922–1996 гг.) — американский историк и философ науки (базовое образование физика), ввёл в современный научный оборот понятие «парадигма» и «смена парадигм», которые лежат в основе его подхода к развитию науки. Важнейшей работой Томаса Куна считается «The Structure of Scientific Revolutions» [2], выдержавшей за рубежом и в нашей стране несколько изданий. В представленной статье ссылок на цитирование исследований этого автора приводятся по русскоязычному переводу 2009 года «Структура научных революций» [3].

По определению Томаса Куна, научное знание развивается не постепенно и линейно, а скачкообразно, через научные революции. Эти революции представляют собой смену научным сообществом доминирующих парадигм. Понимание этого термина в представлении автора выглядит следующим образом: «Под парадигмами я подразумеваю признанные всеми научные достижения, которые в течение определённого времени дают научному сообществу модель постановки проблем и их решений» [3]. Или другими словами, по мнению Т. Куна, понятие парадигмы означает не текущую теорию, как это часто интерпретируется в отечественных публикациях, а общепризнанный образец для решения задач. Таким образом, в процессе развития науки происходят не только количественные изменения, но и принципиальные качественные преобразования в структуре научного знания. Отход от кумулятивного формирования науки, как это в основном представлялось ранее, вместе с развитием понятия «парадигма» и «смена парадигм» является базисом Учения Куна.

В представленной статье идеи Т. Куна излагаются в краткой форме, что позволяет специалистам из различных областей знаний получить первоначальное понимание его Теории, что, в свою очередь, будет стимулировать их на дальнейшее изучение работ этого автора. Понятно, что исходя из моей научной направленности, приводимые обобщения, как и отдельные примеры, будут касаться, прежде всего, эпидемиологии и других отдельных аспектов медицины, в частности.

Главной особенностью философских взглядов Куна на развитие научного знания является то, что он предлагает видение целостной картины развития науки, а не отдельных составляющих её направлений в различные периоды их формирования, то есть по существу раскрывает единый механизм движения научного знания. Согласно Куну, развитие науки не происходит постепенно через накопление знаний, а скорее посредством периодических революционных изменений или «скачков». Эти перемены достигаются за счёт замены

одной парадигмы другой. Его теория существенно отличается от широко распространённого мнения, согласно которому научные знания накапливаются и развиваются последовательно. В положениях Куна такого рода накопление знаний (эволюционные перестройки) происходят лишь на стадии межпарадигмальных периодов, названных автором нормальной наукой, более детальное описание которых будет приведено ниже.

Что же такое есть эти самые парадигмы по Т. Куну? Объяснение этого понятия наиболее ясно воспринимается на примере общемировых научных открытий, которые меняют как наше восприятие мира, так и понимание нашего места в нем. К таковым глобальным примерам можно отнести:

- гелиоцентрическую теорию Коперника (XVI век), которая пришла на смену геоцентрической системе Птолемея, являющейся до Коперника многовековой парадигмой;
- теорию эволюции Дарвина, который в 1859 году представил свои исследования в работе «О происхождении видов»;
- общую теорию относительности Эйнштейна, опубликованную в 1915 году;
- открытие Д. Уотсоном и Ф. Криком в 1953 году структуры ДНК, заложившее в дальнейшем важнейшие парадигмы в области биологии и генетики.

Примеры таких крупных парадигм можно продолжать и далее, однако понятно, что развитие науки определяется не только этими выдающимися обобщениями, но и парадигмами значительно более специализированными, чем названные выше. И таких парадигм «несть числа» и, соответственно, отсутствует возможность для их описания в виде отдельных примеров из различных областей знаний. И здесь следует также добавить, что такие отдельные революционные преобразования относятся в основном к той отрасли знания, чью парадигму они затрагивают. Например, открытие рентгеновских лучей является простым приращением знаний для астрономов, а в медицине этот вид излучения явился основанием для дальнейшего формирования такой парадигмы как различные виды лучевой диагностики и терапии.

Как отмечает Т. Кун, в большинстве случаев новые парадигмы сталкиваются с сопротивлением и критикой со стороны тех, кто придерживается старых взглядов. Это особенно верно, когда предлагаемые научные идеи революционны и бросают вызов устоявшимся представлениям о природе вещей. Сторонники предыдущих парадигм могут отрицать или отвергать новые теории, считая их неприемлемыми или не соответствующими имеющимся знаниям. Такое неприятие новых идей часто связано с тем, что они требуют радикального пересмотра существующих концепций и методов, что, в свою очередь, всегда вызывает страх и сомнения, поскольку люди в основе своей консервативны, боятся перемен, и чем более революционными являются предлагаемые научные знания, тем яростнее будет их неприятие. И лишь тогда, когда новые научные идеи получают широкое признание и становятся основой

традиционных исследований, они, согласно терминологии Куна, превращаются в «**нормальную науку**».

На стадии нормальной науки, согласно автору рассматриваемого учения, происходит накопление фактов и углубление знаний в рамках уже принятой парадигмы. Учёные сосредоточены на уточнении и расширении существующих теорий, а не на создании революционных новых идей. Этот период характеризуется тем, что исследователи не терпят конкуренции в области теории, так как считают, что парадигма сама по себе предполагает определённые знания и явления для исследования. Таким образом, кумулятивный рост знаний возможен только тогда, когда наука находится в нормальном состоянии.

Ремарка. Одним из наиболее ярких примеров непереносимого отношения врачебного мира к сменам парадигм представляет собой судьба венгерского врача-акушера Игнаца Филиппа Земмельвейса (1818–1865 гг.), являющегося основоположником асептики. Земмельвейс не знал этиологию госпитальных горячек, но введённое им в 1847 г. мытье рук персонала родильных домов и инструментов хлорной водой в центральной Венской больнице, способствовало снижению смертности рожениц сразу с 12 до 3 %, а в последующем – до 0,75 %. Несмотря на подготовленные им в дальнейшем серии статей и книги по профилактике родильной горячки, его взгляды встретили агрессивное сопротивление медицинского сообщества. Затравленный коллегами Земмельвейс был обманом помещён в психиатрическую лечебницу, где и умер в 1865 г. в возрасте 47 лет. Лишь в 1906 году в Будапеште на пожертвования врачей всего мира ему был поставлен памятник, на котором написано «Спасителю матерей». Этот яркий пример отторжения нового послужил основанием для появления такой метафоры как «эффект Земмельвейса», означающей практически непреодолимое отрицание новых знаний, которые противоречат устоявшимся представлениям, верованиям или парадигмам.

Продолжая сжатое рассмотрение теоретических воззрений Т. Куна, следует отметить, что развитие «нормальной науки» в рамках принятой парадигмы длится до тех пор, пока накопления новых фактов не начинают вступать в противоречие с устоявшимися на данном этапе науки теориями, а существующая парадигма утрачивает способность решать новые научные задачи, не укладывающиеся в её рамки. Это приводит к появлению альтернативных теорий, а исследования, направленные на преодоление кризиса, по терминологии Куна, становятся «экстраординарными» (**экстраординарная наука**). В результате этих переходных исследований происходит процесс накопления критической массы необъяснённых фактов, с созданием условий для нового скачка знаний и старая парадигма полностью или частично заменяется новой, которая несовместима с предыдущей. Этот процесс смены парадигм, согласно Куну, называется **научной революцией** или «сдвигом парадигмы».

Таким образом, устойчивое развитие науки согласно теоретическим взглядам Куна сопровождается

постоянными сменами следующих периодов: 1) **нормальная наука** с кумулятивным её развитием; 2) **экстраординарная наука**, имеющая кризисный характер с появлением альтернативных теорий; 3) **научная революция** – формирование научным сообществом новой парадигмы. Следовательно, с точки зрения Куна, процесс стабильного развития науки представляет собой постоянную смену «нормальной науки» и «научных революций».

Развитие современной эпидемиологии в свете смены парадигм

Зарождение эпидемиологии пришлось на истоки формирования медицины, которая изначально изучала две разнородные сущности: болезнь и заболеваемость, в соответствии с чем, она разделилась на два направления: клиническая медицина и эпидемиология.

Рассмотрение вопросов Учения Куна в рамках заявленной цели целесообразно начать с сопоставления и анализа исторических этапов (периодов) развития эпидемиологии с позиции отечественных и западных специалистов. Такой сравнительный подход позволит прийти не только к лучшему пониманию теории «парадигм» и «смены парадигм» в представлении Куна, но и более обоснованно представить различия в отдельных этапах этой науки.

Развитие этого профилактического раздела медицины, как и всего общества в целом, происходит все более быстрыми темпами, что связано с научными достижениями и технологическими инновациями, ускоряющими процесс понимания и управления болезнями. На сегодняшний день в отечественной практике выделяют три основных периода развития эпидемиологии [4]:

1. добактериологический (древние времена);
2. бактериологический (середина XIX в. – середина XX в.);
3. популяционный (настоящее время).

Нет причины останавливаться на обосновании и описании первых двух периодов, ибо эти вопросы уже давно и детально рассмотрены и смена парадигм в данном контексте не требует пояснений, и лишь развитие последнего этапа находится на стадии завершения и прекрасно иллюстрирует смену парадигм по Т. Куну.

Условной датой формирования текущей парадигмы в эпидемиологии (популяционный её этап) является начало 50-х годов прошлого века. В это время североамериканские эпидемиологи пришли к заключению, что использование популяционного подхода для изучения нарушений состояния здоровья населения может быть использовано не только при изучении инфекционных болезней, но и для неинфекционной патологии. Выдвинутое положение на уровне ВОЗ было одобрено большинством стран-участниц за исключением СССР, в связи с чем, отечественная эпидемиология продолжала оставаться в границах старой парадигмы (в рамках инфектологии), что, конечно же, послужило тормозом в её развитии, и лишь в первые годы XX века новый статус этой науки был официально признан и в нашей стране. Однако такое понимание коснулось прежде

всего теоретических основ этой парадигмы, и как отмечает Н.И. Брико [5], вплоть до настоящего времени: «к сожалению, такое целостное восприятие эпидемиологии как медицинской науки, предметная область которой включает всю патологию человека – и инфекционную, и неинфекционную – не нашло пока понимания и официального воплощения в практической деятельности эпидемиологов».

Тем не менее, продолжающееся развитие общественных отношений и мировой глобализации, а также исходя из историко-философского осознания развития науки и её революционных преобразований, следует уже в ближайшей перспективе ожидать очередную смену парадигм в отечественной эпидемиологии со становлением нового (междисциплинарного) её этапа [4, 6, 7]. Указанный переход опирается на теоретические разработки советского и российского философа В.С. Стёпина, обосновавшего становление постнеклассической науки, формирование которой пришлось на конец XX – начало XXI веков. Основным ядром этого положения становится общенаучное учение о междисциплинарных связях в проблемно-ориентированных научных исследованиях [8, 9], что более детально будет представлено ниже при анализе революционных преобразований в науке и эпидемиологии, в частности.

В отличие от отечественной школы, западная классификация периодов развития эпидемиологии, уже представлена четырьмя периодами [10]:

1. Санитарная статистика (первая половина XIX века): парадигма – миазмы;
2. Эпидемиология инфекционных заболеваний (конец XIX – первая половина XX века): парадигма – микробная теория;
3. Эпидемиология хронических заболеваний (вторая половина XX века): парадигма – «черный ящик»;
4. Экологическая эпидемиология (новая эра): парадигма – «китайские шкатулки».

Как видно из приведённой западной классификации периодов эпидемиологии, основное её отличие от отечественной группировки сводится к тому, что каждый из её этапов представлен в двуединой форме – наименование периода вместе с соответствующим ему понятием «парадигмы». Такой двуединый подход отсутствует в отечественной классификации, что, как уже было отмечено выше, может быть связано со слабым использованием теоретических положений Т. Куна в российской медицине.

В остальном сравниваемые варианты периодов (этапов) развития отечественной и западной эпидемиологии достаточно близки друг к другу, а их смысловые различия не существенны и имеют в основном временные и стилистические различия. Например, используемая в западной классификации парадигма «миазмы», «привязана» к XIX в., а в отечественной эпидемиологии это воззрение относится к древним временам. Такие же в целом непринципиальные несогласования относятся и к другим периодам.

Отдельного рассмотрения заслуживает сопоставление двух современных западных этапов становления

эпидемиологии. Вместо отечественного варианта «популяционный период» используется термин «эпидемиология хронических заболеваний», а в качестве парадигмы приводится термин, заимствованный у кибернетики – «черный ящик». При таком подходе изучаются реакции на внешние воздействия (входы), такие как окружающая среда, образ жизни, или какие-либо другие показатели, чтобы выявить их свойства, которые могут приводить к возникновению заболеваний или других медицинских показателей (выходы). Этот метод позволяет понять поведение системы, не раскрывая её внутренние механизмы, что обусловлено сложностью или закрытостью системы.

Дальнейшее развитие западной эпидемиологии показало [10, 11, 12], что эпоха «чёрного ящика» достигает своего предела и на смену ей приходит новая эра – «экологическая эпидемиология» со своей парадигмой, которая получила такое, весьма образное, название как «китайские шкатулки» [10]. Это метафора, в понимании которой каждая из вложенных друг в друга коробок, подобно матрёшкам, определяет свой уровень познания (социальные, биологические, географические и другие) и в переносном смысле являются трудной задачей, которую необходимо решить в рамках экологической эпидемиологии на разных уровнях организации.

В отечественной практике парадигме «китайские шкатулки» вполне соответствуют разработанное к настоящему времени теоретическое понимание междисциплинарных связей в рамках становления постнеклассической науки [9], а также социально-экологическая концепция эпидемического процесса [13]. Эти теоретические положения являются основой формирующегося современного (междисциплинарного) этапа отечественной эпидемиологии.

Переходя от темы становления периодов развития эпидемиологии к формированию её основ, связанных с инфекционными заболеваниями, следует отметить, что это направление во многом зародилось в России. Вклад отечественных исследователей в эту проблему несомненен, о чем свидетельствуют приведённые ниже важнейшие теоретические обобщения, сформулированные в XX веке [5]:

учение об эпидемическом процессе (Л.В. Громашевский);

- теория природной очаговости (Е.Н. Павловский);
- учение о сапронозах (В.И. Терских);
- теория саморегуляции паразитарных систем (В.Д. Беляков);
- теория соответствия и этиологической избирательности основных путей передачи шигеллёзов (В.И. Покровский, Ю.П. Солодовников);
- социально-экологическая концепция эпидемического процесса (Б.Л. Черкасский).

В рамках теоретических положений Т. Куна о скачкообразном развитии науки в виде постоянно происходящих в ней революционных преобразований, рассмотрим на основе разработок отечественных авторов переход от парадигмы внешней регуляции

эпидемического процесса, предложенной Л.В. Громашевским, к парадигме В.Д. Белякова, основанной на внутренних механизмах развития эпидемического процесса.

К 70-м годам прошлого века, в теории эпидемического процесса, построенной на основе многолетней парадигмы Громашевского (источник инфекции, механизм передачи и восприимчивость), наметился кризис. На смену этой теории пришло понимание того, что в основе указанного процесса находится не привычная триада, а взаимодействующие элементы паразитарной системы – популяции возбудителя и хозяина.

Пришедшее на смену старой парадигмы новое теоретическое обобщение явилось самым крупным достижением эпидемиологии второй половины XX века, которое в 1986 году получила статус научного открытия, с вручением её авторам (Беляков В.Д., Иванов К.Г., Остроумов П.Б., Ходырев А.П.) соответствующего диплома. В понимании теоретических постулатов Т. Куна эта формирующаяся парадигма относится к революционным преобразованиям в конкретной области знания.

Главное положение в представленном научном открытии сводится к тому, что эпидемический процесс представляет собой систему, подчиняющуюся внутренним саморегулирующимся процессам, которые основаны на межпопуляционном взаимодействии паразита и хозяина, включающие в себя четыре основных взаимосвязанных положения [14]:

1. «генотипическая и фенотипическая неоднородность (гетерогенность) популяций паразита и хозяина по признаку отношения друг к другу;
2. динамическая изменчивость взаимодействующих популяций;
3. самоперестройка популяций как основа фазности развития паразитарных систем;
4. основополагающая и регулирующая роль социальных и природных условий».

Согласно выдвинутой теории саморегуляции паразитарных систем [14], колебания уровня инфекционной заболеваемости в пространстве и во времени соответствуют четырём фазам развития эпидемического процесса, связанным с фазовыми изменениями популяций паразита:

«I – фаза резервации (межэпидемический, межсезонный период);

II – фаза эпидемического преобразования (предэпидемический период);

III – фаза эпидемического распространения (эпидемия);

IV – фаза резервационного преобразования (период спада эпидемии), переходящая затем в I фазу».

Таким образом, смена фаз эпидемического процесса обусловлена самоперестройкой популяции паразита (или в современной терминологии патогенного биологического агента) при взаимодействии с популяцией хозяина. Одним из важнейших постулатов теории саморегуляции паразитарных систем, носящей выраженный прикладной характер, является следующее положение [14]: «..... фазовые изменения в популяциях

паразита и хозяина опережают проявления заболеваемости и профилактика должна строиться на мероприятиях, проводимых заблаговременно в соответствии с этими данными».

Приведённое положение является базовым для всего рассматриваемого Учения, в соответствии с которым предупреждение формирования эпидемического варианта возбудителя носит профилактический характер, а мероприятия, проводимые в очагах инфекции, направлены на борьбу с его распространением. Таким образом, новая группировка профилактических и противоэпидемических мероприятий, соответствующие фазам развития эпидемического процесса, существенно отличается от принятой ранее парадигмы Громашевского, превентивные мероприятия в которой в основном были направлены на предупреждение распространения лишь эпидемического варианта возбудителя.

Как отмечает в своих обобщающих оценках Т. Кун [3], любая новая парадигма встречает сопротивление сторонников текущего учения, что в целом является частью процесса развития науки, который свидетельствует о её скорых грядущих изменениях. Именно поэтому начальное восприятие теории саморегуляции вызвало крайне негативную оценку и даже отторжение со стороны сторонников предыдущей парадигмы. При публичном обсуждении этой новой эпидемиологической теории (23 мая 1986 г.), материалы которой были полностью представлены в «Журнале микробиологии, эпидемиологии и иммунологии» (1987 г., № 10), её автор был подвергнут организованной «разборке». Чего только стоят такие высказывания как: «теория саморегуляции парализует нашу работу и обезоруживает нас, ... бесплодна в практическом отношении, ... вносит дезорганизацию в работу практических врачей, ... не может претендовать на статус теории, ... взгляды В.Д. Белякова неправильны и наносят вред, теория оторвана от практики ...». Ну и как тут не вспомнить «эффект Земмельвейса»?

Смена парадигм и формирование научных революций

Как ранее уже было отмечено, согласно теоретическим положениям Томаса Куна, развитие науки представляет собой циклический процесс с постоянной сменой периодов нормальной науки (время доминирующей в научном сообществе парадигмы) через экстраординарную (переходную) её часть, с завершением этих этапов научной революцией. В приведенной триаде Куна определённые сомнения вызывает терминологическая уместность, использованной автором понятия «научная революция».

Сам по себе термин «революция» крайне многогранен, требует отдельного самостоятельного анализа и помимо науки может быть соотнесён к практически любому виду деятельности человека (политика, экономика, техника, культура и др.). В наиболее обобщённом и сжатом виде понятие «революция» выглядит следующим образом: «коренной переворот, резкий

скачкообразный переход от одного качественного состояния к другому» [15]. Термин «научная революция» хотя и носит более ограниченное значение, тем не менее, несёт в себе разноплановые понятия, в связи с чем, признаки этого термина, как правило, достаточно размыты, а ссылки на это определение приходится в основном на дефиницию Куна, которая описывает научную революцию как «смену парадигм», или формирование новой парадигмы, представляя по сути одно определение (революция) через другое (парадигма). Такие описания, основывающиеся на отвлечённых рассуждениях, принято называть схоластикой.

Конечно, примеры глобальных парадигм, связанные с именами Коперника, Дарвина, Эйнштейна и других титанов прошлого, наверное, можно обозначать как революции в научном мире. Но это будет достаточно субъективный подход, ибо, где завершаются границы с перечнем гениальных теорий, так и революционных времён, которые у каждого исследователя (группы учёных) будут свои. Более того, как отмечает сам Кун: «Научные революции должны рассматриваться как научные преобразования только по отношению к той отрасли, чью парадигму они затрагивают» [3]. Однако в связи с этим, возникает вопрос, чем эта научная ниша определяется и чем ограничена? Можно, наверное, обойти это достаточно «скользкое место» и ввести разграничительные понятия о больших и малых революциях, или о локальных и глобальных изменениях, но такой подход также будет субъективен.

К этим рассуждениям вполне уместно добавить, что использовать понятие науки в её современном понимании по отношению к гениальным мыслителям древности в рассматриваемом контексте, все же не совсем корректно. Общепринято, и это отмечает в том числе Т. Кун [3], что основные принципы современной науки как социального института, в том числе и эпидемиологии, были заложены европейскими учёными в XVII в., в связи с чем, весь основной объём научного знания является результатом их деятельности за последние четыре века. Следовательно, наверное, более уместно говорить о научных революциях, опираясь на современный период развития науки, а её анализом, как и достижениями в древние и средние века должны заниматься, прежде всего, историки и философы этой системы знаний.

Исходя из изложенных соображений, наверное, более методически правильным было бы обозначать смену парадигм не как «научные революции», а используя терминологию самого же Куна, как дискретные преобразования (дискретные «скачки») науки после периодов нормального и экстраординарного её развития.

Следует отметить, что в своём видении развития науки через революционные преобразования Т. Кун (1922–1996 гг.) был не одинок. Например, выдающийся советский и российский философ В.С. Стёпин (1934–2018 гг.), внёсший основной вклад в теоретические положения этой концепции, выделяет четыре глобальные научные революции, охватывающие весь период

становления современной науки с XVII века по настоящее время [8, 9, 16]:

Первая революция – классическая наука (XVII – первая половина XVIII века). Становление классического естествознания. Мир рассматривается через призму механистического движения, главная наука – механика (физика).

Вторая революция – дальнейшее развитие классической науки (конец XVIII – первая половина XIX века) с переходом естествознания в дисциплинарно организованную науку, формирующуюся в этот период (химия, биология).

Третья революция – неклассическая наука (конец XIX – середина XX века). Становление неклассического естествознания с идеями новой физики (теории относительности А. Эйнштейна), биологии (молекулярная биология, генетика), освоение сложных саморегулирующихся систем.

Четвертая революция – постнеклассическая наука (конец XX – начало XXI века). Радикальные изменения научного знания и социального развития общества способствуют становлению проблемно-ориентированных научных исследований и междисциплинарных связей, которые приходят на смену монодисциплинарным изысканиям.

Понятно, что представленные стадии науки различаются по уровням сложности исследуемых объектов. Для классической науки характерны простые системы, включающие в себя до 10^3 элементов, в неклассической науке, представленной сложными саморегулирующимися системами, число таких элементов достигает до 10^6 единиц и, наконец, постнеклассическую науку определяют сложные, саморазвивающиеся системы с числом анализируемых элементов от 10^{10} до 10^{14} [17].

Таким образом, в настоящее время имеет место формирование следующего этапа в развитии эпидемиологии, который напрямую связан с философскими обоснованиями развития науки и характеризуется становлением междисциплинарного периода этой профилактической дисциплины [4]. Этот этап становления эпидемиологии способствует выявлению новых знаний за счёт перехода от внутродисциплинарных связей к междисциплинарным уровням обобщений.

Примером такого анализа может служить обоснование нового фактора риска в развитии болезни (заболеваемости) при оценке междисциплинарных связей при обосновании влияния техногенного загрязнения окружающей среды на проявления инфекционной патологии в виде дестабилизации многолетней заболеваемости, а также негативными проявлениями инфекционного и вакцинального процессов [18, 19, 20].

В рамках рассматриваемых воззрений Т. Куна (формирование новой парадигмы в эпидемиологии) можно говорить о переносе сформировавшихся ранее парадигмальных принципов из одной отрасли знания (в нашем случае гигиена, экология) в другую (в нашем случае эпидемиология). Выявлению новых знаний содействовал междисциплинарный

эпидемиологический анализ, соответствующий постнеклассическому развитию науки (четвертая научная революция по В.С. Стёпину) или происходящий сдвиг парадигм по Томасу Куну.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из практически слабо отражённых вопросов в отечественной науке о развитии научных исследований в области медицины и эпидемиологии, в частности, являются философские взгляды американского историка и философа науки Томаса Куна. Этот исследователь ввёл в современный научный оборот понятия «парадигма» и «смена парадигм», и показал, что научное знание развивается скачкообразно, посредством революционных преобразований за счёт смены парадигм, а не эволюционным путём, как постулировалось ранее. Выраженный рост числа публикаций, с использованием термина «парадигма», носит логарифмический характер с максимальными значениями в годы становления постнеклассического периода развития науки. Однако эти публикации пришлись в основном на англоязычные источники. В русскоязычных изданиях - единичное количество, и во многих случаях понятие «парадигма», как и «смена парадигм», понималось лишь как появление (разработка) теорий «сегодняшнего дня».

Анализ историко-философских воззрений на развитие науки традиционно отражён во многих исследованиях. Исходя из направленности настоящей статьи, следует выделить имена двух современных философов. К ним относятся Т. Кун, представивший революционное развитие науки с древнейших времен и до настоящего времени в виде последовательных качественных скачков, и В.С. Стёпин, описавших четыре глобальных научных революции в современный период её развития (от XVII в. до настоящего времени). Однако анализ их работ, посвященных перестройке оснований науки, ограничивался в основном примерами из физики и других естественных наук, обходя, как правило, медицину. Одним из немногих отечественных теоретических обобщений последних лет, посвящённых научным революциям в медицине, следует отметить вышедшую в 2020 г. монографию В.С. Стёпина, А.М. Сточика, С.Н. Затравкина [16].

Тем не менее, формирование теоретических основ медицины вписывается в общее направление развития науки. Например, в середине XX века имело место формирование в эпидемиологии третьего (популяционного) периода её развития [4, 7] и становление понятия коморбидности при заболеваниях самого разного генеза, в том числе и на популяционном уровне [20, 21]. Понятно, что развитие этих направлений подготовило фундамент для дальнейшего развития эпидемиологии в рамках постнеклассического периода общенаучного формирования науки, которое характеризуется становлением изучения междисциплинарных связей вместо монодисциплинарных изысканий.

На возможность такого направления в развитии эпидемиологии указывают как отечественные [4, 6, 7],

так и иностранные авторы [10, 11, 12]. Парадигмами, на которых строится современный период становления этой профилактической медицины (как для отечественного, так и западного вариантов), могут являться общенаучное учение о междисциплинарных связях в рамках постнеклассической науки (В.С. Стёпин), а также социально-экологическая концепция эпидемического процесса, представляющая собой многоуровневую систему – от молекулярного до глобального (Б.Л. Черкасский). В зарубежных странах современный процесс становления междисциплинарного подхода в популяционных исследованиях представлен как период «экологической эпидемиологии» в единой связке с его парадигмой под названием «китайские шкатулки» [10].

Итак, исходя из теоретических положений Томаса Куна, можно полагать, что эпидемиология находится на пороге новой научной революции. Однако восприятие этого термина применительно к рассматриваемой проблеме (научная революция и эпидемиология), находится в диссонансе с обобщённым понятием «революция», которое выглядит следующим образом: «коренной переворот, резкий скачкообразный переход от одного качественного состояния к другому» [15]. Кун при представлении своих теоретических положений опирается именно на такое понимание научной революции, однако далеко не во всех случаях это уместно, да и просто-напросто противоречит как логике, так и основополагающей дефиниции. Ссылки же на ключевые (общемировые) достижения в науке в этом контексте не всегда отражают рассматриваемый материал, ибо они в определённой степени являются «выскакивающими величинами» в процессе развития науки и подлежат отдельному анализу, в том числе историками и философами науки.

Сопоставление приведённых материалов позволяет разграничить и одновременно объединить подходы к пониманию и адекватному использованию понятия «научной революции» в эпидемиологической практике. Такое представление может выглядеть следующим образом.

Систематизация глобальных научных революций современного периода (последние четыре века) является несомненным приоритетом В.С. Стёпина, а отдельные «скачки» научных знаний с новым качественным содержанием внутри этих глобальных периодов (после стадий/фаз нормальной и экстраординарной науки), могут быть представлены по Т. Куну как «дискретные преобразования» при монодисциплинарных или междисциплинарных парадигмальных перестройках.

Конечно же, введённое Куном понимание научных революций, связанное со сменами парадигм, останется в научной литературе, как и сам термин «парадигма», подвергающийся ранее многократной критике, но оставшийся без изменений, что свидетельствует о принятии этого Учения научным сообществом. Однако понимание такого несогласования надо учитывать, а может быть и применять в отечественных публикациях.

Например, целесообразно для использования понятия «научной революции» применять классификацию В.С. Стёпина, а более частные научные

перестройки в виде смены парадигм внутри или вне этих глобальных периодов (после завершения нормального и экстраординарного развития науки), обозначать как «дискретные преобразования» в понимании Куна.

Философское обоснование рассмотренных в статье положений основано на том, что парадигмы предыдущих этапов развития эпидемиологии базировались в основном на внутридисциплинарных исследованиях знаний, а в современную эпоху, характеризующуюся усложнением изучаемых систем, происходит выраженное усиление роли междисциплинарных связей, с участием специалистов различных областей знания. Это кардинальное отличие позволяет обнаруживать в сложных системах новые связи и явления, которые при узкодисциплинарном подходе могут и не выявляться. Таким примером является обоснование в эпидемиологических изысканиях нового фактора риска инфекционной патологии в условиях техногенного загрязнения окружающей среды как на организменном, так и на популяционном уровнях [18, 19].

Однако увеличение сложности рассматриваемых объектов уже приводит к разрыву между теоретическими вопросами эпидемиологии как науки и эпидемиологией, занимающейся практической деятельностью в области общественного здоровья, на что указывают отечественные [5] и зарубежные [12] исследователи.

Одним из достаточно убедительных примеров такого рода может являться теория саморегуляции паразитарных систем, которая пока так и не заменила господствующую парадигму Громашевского в практическом здравоохранении.

Этот кажущийся парадокс связан с тем, что теория саморегуляции, как любое принципиально новое Учение, во многом опередила своё время, в связи с чем, для её внедрения в практику требуются доработки в рамках «нормальной науки». Что имеется в виду? Согласно базисным основам этой парадигмы активные противоэпидемические мероприятия необходимо проводить не в фазе эпидемического распространения вирулентного штамма возбудителя, как это было принято ранее согласно парадигме Громашевского, а в предыдущие периоды развития эпидемического процесса.

Но здесь возникает закономерный вопрос, а что значит проводить превентивные мероприятия заблаговременно, а когда же именно? Но предложенная в своё время авторами новая парадигма развития эпидемического процесса не отвечает на этот вопрос. И в таких случаях, согласно теоретическим положениям Куна, дальнейшее развитие принятых парадигм приходится на «нормальную науку», которая должна обосновывать практическую составляющую новых теоретических положений.

Важнейшим вопросом для решения основных подходов к устойчивости любой биологической системы является выяснение её уязвимого звена. Проведённые в этом направлении эпидемиологические исследования в рамках нормальной науки [22, 23]

позволяют заключить, что наиболее уязвимым периодом такой социобиологической системы как эпидемический процесс является его минимальный уровень, как во внутригодовой, так и в многолетней динамике (сезонность и цикличность соответственно). Следовательно, профилактическое воздействие должно приходиться именно на этот период эпидемического процесса, который соответствует стадии резервации популяции паразита, или в современной терминологии патогенного биологического агента.

Для проверки выдвинутого положения в нескольких городах Восточной Сибири на примере дизентерии был проведён эпидемиологический эксперимент, при котором специфическое воздействие профилактических мероприятий (поливалентный дизентерийный бактериофаг) пришлось на два месяца минимального развития эпидемического процесса. Показано, что такое воздействие, проводимое в основных возрастных группах риска (организованные дети дошкольного возраста), является эффективным на фазах, как циклического роста, так и особенно снижения заболеваемости дизентерией с наиболее значимыми проявлениями в периоды сезонных подъёмов [22, 23].

Следующим «слабым местом», тормозящим внедрение теории В.Д. Белякова в практическое здравоохранение, являлось отсутствие, в период разработки этой теории, наличия массовых экспресс методов для оценки фазовых изменений популяций патогенных биологических агентов.

Однако буквально на наших глазах происходит смена вековой парадигмы, когда дальнейшее развитие генетических и молекулярно-биологических методов способствует переводу лабораторной диагностики инфекционных заболеваний на качественно новый уровень. Можно ожидать, что основной этиологический диагноз будет представлен в любом биологическом образце в виде полимикробного сообщества разного генеза с последующей его идентификацией и с указанием на доминирование какого-либо отдельного патогенного штамма [5, 24, 25, 26]. При широком внедрении наработок «нормальной науки» таких диагностических процедур, новая парадигма должна занять предназначенное ей место. Иллюстрацией реального перехода к таким возможностям является относительно быстрое купирование острой фазы пандемии COVID-19, чему, безусловно, способствовало не только проводимая вакцинация, но и внедрение массовых специфических методов экспресс диагностики.

Рассмотренный частный пример преодоления разрывов между теоретическими наработками в области эпидемиологии и их использованием в практическом здравоохранении указывает возможный путь преодоления возникающих проблем. И хотя такой подход несёт за собой значительные организационные трудности, но, тем не менее, может повлиять на политику и практику общественного здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие наших знаний, как и снятие ограничений в рамках существующего мышления, способствуют существенным преобразованиям основ науки и приводят к постоянной смене имеющихся парадигм, что в полной мере относится и к эволюции современной эпидемиологии. Мы стоим на пороге новой эры этого раздела профилактической медицины, в которой на передний план выступают междисциплинарные взаимодействия не только её различных направлений, но возможно и в популяционных обобщениях частных разделов клинической медицины. При таком анализе разнородной информации безусловным подспорьем могут оказаться теоретические воззрения Т. Куна, позволяющие «нащупать» качественные переходы в развитии науки в виде её «дискретных преобразований». Однако, в настоящее время, в отечественной практике отсутствует традиция использовать обобщающие характеристики новым направлениям в эпидемиологии в виде парадигм. Тем не менее, такой подход мог бы быть весьма полезен для подобных разработок в области общей эпидемиологии, ибо может способствовать более совершенному пониманию и осмыслению составляющих её основ.

Принимать или не принимать идеи философа и историка науки Т. Куна за истину – личный выбор каждого. Однако понять его точку зрения необходимо, чтобы сделать собственный вывод относительно формирования и дальнейшего развития науки, что в полной мере относится и к такому её фундаментальному направлению как эпидемиология.

Полагаю, что завершить представленный материал вполне допустимо таким классическим афоризмом как: «Нет ничего практичнее хорошей теории».

Финансирование

Работа выполнена и подготовлена к печати в рамках госбюджетной темы № 121022500179-0 «Молекулярные, организменные и популяционные закономерности формирования эпидемического процесса антропонозных и трансмиссивных инфекций на территории Северной Азии и сопредельных территориях».

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Выражение признательности

Выражаю благодарность: кандидату философских наук А.И. Круликовскому за консультативное сопровождение философской составляющей статьи;

кандидату медицинских наук В.В. Синькову за критические замечания, высказанные им при обсуждении рукописи настоящей работы;

кандидату медицинских наук Н.Н. Чемезовой за тщательное техническое оформление статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Власов В.В. Эпидемиология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Vlasov VV. Epidemiology. M.: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.).]
2. Kuhn T. The Structure of Scientific Revolutions. Chicago: University of Chicago Press; 1962.
3. Кун Т. Структура научных революций. М.: АСТ; 2009. [Kuhn T. The Structure of Scientific Revolutions. M.: AST; 2009. (In Russ.).]
4. Брико Н.И., Савилов Е.Д. Периодизация истории эпидемиологии и становление междисциплинарного этапа в развитии этой профилактической дисциплины. *Вестник РАМН*. 2024; (3): 281–288. [Briko NI, Savilov ED. Periodization of the history of epidemiology and the formation of an interdisciplinary stage in the development of this preventive discipline. *Vestnik RAMN*. 2024; (3): 281-288. (In Russ.). doi:10.15690/vramn17190]
5. Брико Н.И. Основные постулаты современной парадигмы эпидемиологии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017; 5(22): 28-33. [Briko NI. The main postulates of the modern paradigm of epidemiology. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2017; 5(22): 28-33. (In Russ.). doi: 10.24411/2305-3496-2017-00081]
6. Савилов Е.Д., Брико Н.И., Круликовский А.И. Становление междисциплинарного взаимодействия эпидемиологии и патологической физиологии в период постнеклассического развития науки. *Вестник РАМН*. 2022; 77(3): 230-237. [Savilov ED, Briko NI, Krulikovskij AI. Formation of interdisciplinary interaction of epidemiology and pathological physiology in the period of post-classical development of science. *Vestnik RAMN*. 2022; 77(3): 230-237. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn2011]
7. История эпидемиологии: Учебное пособие под ред. Н.И. Брико. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. [History of Epidemiology: Study Guide ed. Briko NI. M.: GEOTAR-Media; 2024. (In Russ.). doi: 10.33029/9704-8199-8-EYP-2024-1-112]
8. Степин В.С., Горохов В.Г., Розов М.А. *Философия науки и техники: Учебное пособие*. М.: Гардарика; 1996. [Stepin VS, Gorohov VG, Rozov MA. *Philosophy of Science and Technology: A Study Guide*. M.: Gardarika; 1996. (In Russ.).]
9. Степин В.С. *Философия и методология науки*. Избранное. М.: Альма матер; 2015. [Stepin VS. *Philosophy and methodology of science*. Favourites. M.: Alma mater; 2015. (In Russ.).]
10. Susser M, Susser E. Choosing a future for epidemiology: II. From Black Box to Chinese Boxes and Eco-Epidemiology. *Am. J. Public Health*. 1996; 86(5): 674-677. doi: 10.2105/ajph.86.5.674
11. Susser M, Susser E. Choosing a future for epidemiology: I. Eras and Paradigms. *Am. J. Public Health*. 1996; 86(5): 668-673. doi: 10.2105/ajph.86.5.668
12. Bhopal R. Paradigms in Epidemiology. Textbooks: In the Footsteps of Thomas Kuhn. *Am. J. Public Health*. 1999; (89): 1162-1165. doi: 10.2105/ajph.89.8.1162
13. Черкасский Б.Л. *Руководство по общей эпидемиологии*. М.: Медицина; 2001. [Cherkasski BL. *General Epidemiology Guidelines*. M.: Medicina; 2001. (In Russ.).]

14. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. *Саморегуляция паразитарных систем (молекулярно-генетические исследования)*. Л.: Медицина; 1987. [Belyakov VD, Golubev DB, Kaminski GD, Tec VV. *Self-regulation of parasitic systems (molecular genetic studies)*. L.: Medicina; 1987. (In Russ.)].
15. Ожегов С.И., Шведова Н.Ю. *Толковый словарь русского языка*. М.: Азъ, 1994. [Ozhegov SI, Shvedova NU. *Explanatory Dictionary of the Russian Language*. M.: Az, 1994. (In Russ.)].
16. Степин В.С., Сточик А.М., Затравкин С.Н. *История и философия медицины. Научные революции в медицине XVII-XXI вв.* М.: Академический проект; 2020. [Stepin VS, Stochik AM, Zatravkin SN. *History and philosophy of medicine. Scientific revolutions in medicine of the XVII-XXI centuries*. M.: Akademicheskij proekt, 2020. (In Russ.)].
17. Степин В.С. Саморазвивающиеся системы и постнеклассическая рациональность. *Вопросы философии*. 2003; (8): 5-17. [Stepin VS. Self-developing systems and post-classical rationality. *Voprosy filosofii*. 2003; (8): 5-17. (In Russ.)].
18. Савилов Е.Д. Техногенное загрязнение окружающей среды – новый фактор риска инфекционной патологии. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011; (2): 4-8. [Savilov ED. Technogenic environmental pollution is a new risk factor for infectious pathology. *Epidemiology and infectious diseases*. 2011; (2): 4-8. (In Russ.)].
19. Савилов Е.Д., Брико Н.И., Колесников С.И. Эпидемиологические аспекты экологических проблем современности. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(2): 134-139. [Savilov ED, Briko NI, Kolesnikov SI. Epidemiological aspects of environmental problems of the present. *Hygiene and Sanitation*. 2020;99(2):134-139. (In Russ.)]. doi: 10.33029//0016-9900-2019-99-2-134-139
20. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии – новый тренд в исследованиях общественного здоровья. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2016; (4): 66-75. [Savilov ED, Kolesnikov SI, Briko NI. Comorbidity in epidemiology – new trend in public health research. *Zh mikrobiol*. 2016; (4): 66-75. (In Russ.)].
21. Шкарин В.В., Благонравова А.С. *Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций*. Н.: НГМА, 2017. [Shkarin VV, Blagonravova AS. *Epidemiological features of co-infections*. N.: NGMA, 2017. (In Russ.)].
22. Савилов Е.Д. Управление инфекционной заболеваемостью на основе воздействия превентивных мероприятий на уязвимый период в циклическом развитии эпидемического процесса. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021; 76(1): 20-27. [Savilov ED. Infectious disease management based on the impact of preventive measures on the vulnerable period in the cyclical development of the epidemic process. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2021; 76(1): 20-27. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn1349
23. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Мамонтова Л.М., Володин Ю.Ф. *Эпидемиологические особенности дизентерии в Восточной Сибири*. Н.: Наука, 1994. [Savilov ED, Astafev VA, Mamontova LM, Volodin YuF. *Epidemiological features of dysentery in Eastern Siberia*. N.: Nauka; 1994. (In Russ.)].
24. Андруков Б.Г., Ляпун И.Н. Лабораторные стратегии диагностики COVID-19: современные технологии и тенденции развития (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(12): 757-766. [Andrukov BG, Lapun IN. Laboratory strategies for the diagnosis of COVID-19: current technologies and development trends (literature review). *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2020; 65(12): 757-766. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-12-757-766
25. Harrison F, Allan RN, Maddocks SE. Editorial: Polymicrobial Biofilms in Chronic Infectious Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 628584. doi: 10.3389/fcimb.2020.628584
26. Lamont RJ, Hajishengallis G, Koo H. Social networking at the microbiome-host interface. *Infect Immun*. 2023; 91(9): e0012423. doi: 10.1128/iai.00124-2

Сведения об авторах

Савилов Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека»; заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Information about the author

Evgeny D. Savilov – Dr. Sc. (Med.), professor, chief researcher at the Laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; head of the department of epidemiology and microbiology of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

СПИСОК ОПЕЧАТОК ERRATUM

ERRATUM: ЖДАНОВА С.Н., ВИНОКУРОВА М.К., КОНДРАТОВ И.Г., ЕВДОКИМОВА Н.Е., СИНЬКОВ В.В., АЛЕКСЕЕВА Г.И., КУЛИНИЧ С.В., ЗОРИНА С.П., КОНДРАТЬЕВА О.Д., ПРОКОПЬЕВ Е.С., ОГАРКОВ О.Б., РЫЧКОВА Л.В., КОЛЕСНИКОВА Л.И. ИЗМЕНЕНИЯ В МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИИ) ЗА 2009–2024 ГОДЫ: РАСПРОСТРАНЕНИЕ СУБТИПА BEIJING B0/W148. ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2025;10(2):239-248. [HTTPS://DOI.ORG/10.29413/ABS.2025-10.2.24](https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.2.24)

ERRATUM: ZHDANOVA S.N., VINOKUROVA M.K., KONDRATOV I.G., EVDOKIMOVA N.E., SINKOV V.V., ALEKSEEVA G.I., KULINICH S.V., ZORINA S.P., KONDRATIEVA O.D., PROKOPYEV E.S., OGARKOV O.B., RYCHKOVA L.V., KOLESNIKOVA L.I. CHANGES IN THE MOLECULAR GENETIC STRUCTURE OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN REPUBLIC SAKHA (YAKUTIA) IN 2009–2024: SPREAD OF BEIJING B0/W148 SUBTYPE. ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2025;10(2):239-248. (IN RUSS.) [HTTPS://DOI.ORG/10.29413/ABS.2025-10.2.24](https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.2.24)

Настоящим информируем читателей о том, что в статью «Изменения в молекулярно-генетической структуры *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутии) за 2009–2024 годы: распространение субтипа Beijing B0/W148», опубликованную в Т. 10 № 2 (2025) журнала «Acta biomedica scientifica» (с. 239-248, <https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.2.24>), по просьбе авторов статьи внесены изменения в название:

Жданова С.Н., Винокурова М.К., Кондратов И.Г., Евдокимова Н.Е., Синьков В.В., Алексеева Г.И., Кулинич С.В., Зорина С.П., Кондратьева О.Д., Прокопьев Е.С., Огарков О.Б., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. **Изменения в молекулярно-генетической структуре *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутии) за 2009–2024 годы: распространение субтипа Beijing B0/W148.** Acta Biomedica Scientifica. 2025;10(2):239-248. <https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.2.24>

Zhdanova S.N., Vinokurova M.K., Kondratov I.G., Evdokimova N.E., Sinkov V.V., Alekseeva G.I., Kulinich S.V., Zorina S.P., Kondratieva O.D., Prokopyev E.S., Ogarkov O.B., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I. **Changes in the molecular genetic structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Republic Sakha (Yakutia) in 2009–2024: spread of Beijing B0/W148 subtype.** Acta Biomedica Scientifica. 2025;10(2):239-248. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.2.24>

Формат А4 (60x84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 01.09.2025.
Подписано в печать 15.09.2025, дата выхода в свет 24.09.2025.
Печ. л. 34. Усл. печ. л. 33,5. Уч. изд. л. 28,9. Зак.№19109. Тир. 500.

Отпечатано в в типографии ООО «Репроцентр+».
Адрес типографии: 664043, Иркутск, ул.Сергеева 3/1
Тел. +7 (3952) 540-940. E-mail: 540940a1@mail.ru

