

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Том 10
№ 5
2025



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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Том 10
№5
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)

Шуко А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Ответственный секретарь

Жовклава Н.А. (РФ, Иркутск)

Редакционная коллегия

Аль-Джефут М., доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)

Гржибовский А.М., д.м.н., профессор (РФ, Архангельск)

Колесникова Л.И., академик РАН (РФ, Иркутск)

Мадаева И.М., д.м.н. (РФ, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)

Нямдаваа К., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Семёнова Н.В., д.б.н. (РФ, Иркутск)

Шпрах В.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Юров И.Ю., д.м.н., профессор (РФ, Москва)

Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Янагихара Р., доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Айзман Р.И., д.б.н. (РФ, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Ахутина Т.В., д.психол.н., профессор (РФ, Москва), Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (РФ, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (РФ, Томск); Бывальцев В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Даниниова 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); Сэргээн 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 ВИНИТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory». Журнал индексируется в таких базах данных, как РИНЦ, Scopus, DOAJ и др.

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

Подписной индекс 243447. Свободная цена.

ISSN 2541-9420 (Print)

ISSN 2587-9596 (Online)

Ключевое название: *Acta Biomedica Scientifica*

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 10
Nº5
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)

Yurov I. Yu., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow)

Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council

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

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

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

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

Тел.: (3952) 20-90-48

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

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

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

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

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

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

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

Subscription index is 24347 in Russia. Open price

ISSN 2541-9420 (Print)

ISSN 2587-9596 (Online)

Key title: Acta Biomedica Scientifica

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 5 (2025)

**Колесников
Сергей Иванович**

Академик РАН

Из опубликованных в этом номере работ я бы выделил работу Белогоровой Т.А. и др. (Иркутск) под руководством члена-корреспондента РАН Рычковой Л.В., в которой проведена успешная апробация нового медицинского тренажера для коррекции спастичности рук «Перчатка» для лечения распространенного спастического синдрома у детей.

Ряд работ посвящен **COVID-19 и постковидному синдрому**. Ишутина Н.А. и Андриевская И.А. (Благовещенск) выявили, что COVID-19 у беременных во втором триместре приводит к изменениям содержания фосфолипидов, арахидоновой кислоты и оксилипинов в сыворотке крови, что делает необходимым оптимизацию терапии. Жданова Е.В., Рубцова Е.В. (Тюмень, Курган) выявили иммунокомплексный механизм в патогенезе артрита, артрита и дебюта остеоартропатии при постковидном синдроме с активным участием IgE. Следует обратить внимание на исследование Черевиковой И.А. с соавторами (Иркутск), показавших у девочек с постковидным синдромом наличие постковидной депрессивной симптоматики на протяжении 6-12 месяцев: повышенную тревожность, сниженную активность. Отмечен повышенный уровень ТТГ и кортизола 19.

Тема инфекций получила развитие в нескольких клинических и экспериментальных работах. В работе Гордеевой О.М., Тихоновой А.М. и Карпиной Н.Л. (Москва) приводятся оптимистичные данные по пересадке почки и назначении иммуносупрессивной терапии **без реактивации туберкулеза** в течение года у 6 из 7 больных туберкулезом. Сметанникова Н.А. и др. (Новосибирск, Хабаровск) на основе исследования летального случая выдвинули две гипотезы формирования третьего городского очага Ортохантавируса Сеул в Хабаровске, а Баянова Т.А. (Иркутск) провела ретроспективный анализ заболеваемости коклюшем, корью, ветряной оспой, менингококковой инфекцией в Иркутской области в период 1955–2023 гг.

В работе Пятидесятниковой А.Б. и др. (Иркутск) продемонстрирована способность нового селенсодержащего препарата повышать иммуногенность вакцинного штамма *Y. pestis* EV независимо от дозы. В еще одной экспериментальной работе Ляпуновой Н.А. и др. (Иркутск) при исследовании культуры клеток почки *M. sibiricus*, где наблюдается только фоновая экспрессия *IFN-β*, опровергнута гипотеза о постоянно «включенной» активности белков интерферонового пути у рукокрылых.

Серия работ посвящена практическим **вопросам офтальмологии**: крилонебной блокаде после трансплантации донорской роговицы (Олещенко И.Г. и Юрьева Т.Н., Иркутск); повышению эффективности комбинированного лечения ретинита Коатса с применением анти-VEGF препаратов в качестве неoadьювантной терапии (Букина В.В. и др., Иркутск); описанию клинического случая язвы роговицы как первому проявлению ВИЧ-инфекции (Матненко Т.Ю. и др., Омск); расширению диагностических возможностей с использованием компьютерной аккомодографии (Зеленцов Р.Н. и др., Архангельск).

Клинико-биохимические работы. Есимовой И.Е. и др (Томск) установлено, что у подростков с ожирением 1–3 степеней в крови регистрируются повышенные уровни инсулина и С-пептида, снижение концентрации GLP-2 и жирнокислотный дисбаланс (снижение доли GLA, DGLA, DPA, DHA, AA и повышение содержания ALA, OA, POA, BA, MA, PA, MAA), а также низкоинтенсивная субинтимальная воспалительная реакция. Яцков И.А. и др. (Крым)

доказали значимое влияние липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), бактерицидного белка, повышающего проницаемость (ВРІ) и *sCD14*, а также маркера системного воспаления – СРБ на риск развития макро- и микрососудистых осложнений при сахарном диабете 1 типа.

Смирнова О.В. и др. (Красноярск) выявили связь разных полиморфизмов генов *PNPLA3*, *HFE* и *UCP2* с дисбалансом в системе «ПОЛ-АОЗ», что может быть вызвано нарушением уровня железа и изменением антиоксидантной активности белка *UCP2*.

Как морфолога меня очень заинтересовала статья авторов из Италии и России Зенина О.К., Кафарова Э.С., Милтиадиса И. (Пенза, Грозный, Палермо-Италия), которые по результатам морфометрии коррозионных препаратов венечных артерий сердца человека установили расхождение их реальных данных с традиционно используемыми уравнениями, предложенными ранее Mette S. Olufsen и G. Finet, что ставит под сомнение правомерность их применения и численного моделирования реалистичной геометрии русла.

Две работы посвящены **психологии**. Маракшина Ю.А и др. (Екатеринбург) доказали правомерность применения «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS) для скрининга эмоционального дистресса у русскоязычных студентов. Мартынова А.А. и др. (Апатиты) при оценке качества жизни и психоэмоционального состояния беременных женщин показали, что в первую очередь на психоэмоциональное состояние беременной оказывает влияние физическое функционирование, взаимосвязь между психоэмоциональным состоянием и семейным статусом, количеством детей и среднедушевой доход.

В номер также вошла **экспериментальная работа** – Колесник В.Я., Пахомовой Р.А. и Колесник А.А. (Москва), – в которой показано, что наиболее эффективным для сохранения трансплантата жировой ткани оказался раствор с мембранопротектором диметилоксбутилфосфонилдиметилатом.

Читателей, несомненно, заинтересуют обзорные статьи, посвященные беременности: Зиганшин А.М. и др. (Уфа, Санкт-Петербург) по использованию масс-спектрометрии для исследования роли посттрансляционных модификаций белков при невынашивании беременности, что дает новые возможности для диагностики и прогноза, а также обзор Таскиной Е.С., и др. (Чита) по дисфункции гематоэнцефалического барьера при преэклампсии.

Совместный обзор Макаровой О.А. и др. (Иркутск, Санкт-Петербург) раскрывает потенциальные возможности прогнозирования ряда заболеваний по анализу групп крови, а работа Заранайна Р.-Л. и др. (Москва, Долгопрудный) описывает характеристики *Piper betle* семейства перечных *Piperaceae* как перспективного объекта для дальнейших исследований в области фитофармакологии.

Для цитирования: Колесников С.И. Предисловие главного редактора к № 5 (2025). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 5-8. doi:10.29413/ABS.2025-10.5.1

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 5, 2025

Sergey I. Kolesnikov

Member of the RAS

From the articles published in this issue, I would single out the work of T.A. Belogorova and others (Irkutsk) under the guidance of corresponding member of the RAS L.V. Rychkova, which successfully tested a new medical simulator "Glove" for correcting hands spasticity in treatment of common spastic syndrome in children.

A number of studies continue to focus on **COVID-19 and post-COVID-19 syndrome**. N.A. Ishutina and I.A. Andrievskaya (Blagoveshchensk) found that COVID-19 in second trimester of pregnancy leads to changes in the content of phospholipids, arachidonic acid and oxylipins in the blood serum, which makes it necessary to optimize therapy. E.V. Zhdanova, E.V. Rubtsova (Tyumen, Kurgan) revealed an immunocomplex mechanism in the pathogenesis of arthralgia, arthritis, and the onset of osteoarthropathy in post-COVID syndrome with active participation of IgE. Attention should be paid to I.A. Cherevikova and co-authors (Irkutsk) study, which showed depressive symptoms, increased anxiety, and reduced activity in girls with post-COVID syndrome for 6–12 months after COVID-19. Elevated TSH and cortisol levels were noted.

The **topic of infections** has been developed in several clinical and experimental studies. The work of O.M. Gordeeva, A.M. Tikhonov and N.L. Karpina (Moscow) provides optimistic data on kidney transplantation and the appointment of immunosuppressive therapy **without reactivation of tuberculosis** within a year in 6 out of 7 patients with tuberculosis. N.A. Smetannikova et al. (Novosibirsk, Khabarovsk) based on the study of a fatal case, two hypotheses were put forward for the formation of a third urban focus of Orthohantavirus Seoul in Khabarovsk, and T.A. Bayanova (Irkutsk) conducted a retrospective analysis of the incidence of whooping cough, measles, chickenpox, and meningococcal infection in the Irkutsk region in 1955–2023.

The work of A.B. Pyatidesyatnikova et al. (Irkutsk) demonstrated the ability of a new selenium-containing drug to increase the immunogenicity of the vaccine strain *Y. pestis* EV regardless of the dose. In another experimental work by N.A. Lyapunova et al. (Irkutsk) about the culture of *M. sibiricus* kidney cells, where only background expression of *IFN-β* is observed, refuted the hypothesis about the constantly "switched on" activity of interferon pathway proteins in bats.

A series of works is devoted to practical **issues of ophthalmology**: pterygo-palatine blockade after donor corneal transplantation (I.G. Oleshchenko and T.N. Yuryeva, Irkutsk); improving the effectiveness of combined treatment of Coates retinitis with anti-VEGF drugs as neoadjuvant therapy (V.V. Bukina et al., Irkutsk); description of a clinical case of corneal ulcer as the first of HIV infection (T.Yu. Matnenko et al., Omsk); expansion of diagnostic capabilities using computer accommodation (R.N. Zelentsov et al., Arkhangelsk).

Clinical and biochemical work. I.E. Esimova and others (Tomsk), it was found that adolescents with grades 1–3 obesity have elevated levels of insulin and C-peptide in their blood, a decrease in the concentration of GLP-2 and a fatty acid imbalance (a decrease in the proportion of GLA, DGLA, DPA, DHA, AA and an increase in the content of ALA, OA, POA, BA, MA, PA, MAA), as well as low-intensity sub-optimal inflammatory response. I.A. Yatskov et al. (Crimea) demonstrated a significant effect of lipopolysaccharide-binding protein (LSD), bactericidal permeability – enhancing protein (BPI), and sCD14, as well as a marker of systemic inflammation (CRP) on the risk of macrovascular and microvascular complications in type 1 diabetes mellitus.

In the study of O.V. Smirnova and others (Krasnoyarsk) was found that different polymorphisms of the *PNPLA3*, *HFE*, and *UCP2* genes are associated with an imbalance in the LPO-AOD system, which can be caused by a violation of iron levels and a change in the antioxidant activity of the UCP2 proteinUCP2.

As a morphologist, I was very interested in the article by the authors of both Italy and Russia O.K. Zenin, E.S. Kafarov, I Miltiadis (Penza, Grozny, Palermo-Italy) who, based on the results of morphometry of corrosion preparations of the coronary arteries of the human heart, established a discrepancy between their real data and the traditionally used equations proposed by Mette S. Olufsen and G. Finet, this calls into question the validity of their use of AI for numerical modeling of realistic riverbed geometry.

Two works are devoted **to psychology**. Yu.A Marakshina and others (Yekaterinburg), proved the validity of using the "Hospital Scale of Anxiety and Depression" (HADS) for screening emotional distress in Russian-speaking students. A.A. Martynova et al. (Apatite) assessing the life quality of pregnant women, it was shown that, first of all, the psychoemotional state of a pregnant woman is influenced by physical functioning, the relationship exist between psychoemotional state and family status, the number of children and average per capita income.

Another **experimental work** of V.Ya. Kolesnik, R.A. Pakhomova and A.A. Kolesnik (Moscow), showed that the solution with the membrane protector dimethyloxobutylphosphonyl dimethylate was the most effective for preserving adipose tissue graft.

Readers will undoubtedly be interested in several review articles, including those devoted to pregnancy: A.M. Ziganshin et al (Ufa, St. Petersburg) on the use of mass spectrometry to study the role of posttranslational protein modifications in miscarriage, which provides new opportunities for diagnosis and prognosis, and review by E.S. Taskina et al. (Chita) on blood-brain barrier dysfunction in preeclampsia.

A joint review by O.A. Makarova et al. (Irkutsk, St. Petersburg) reveals the potential for predicting a number of diseases based on blood group analysis, and a study by R.-L. Zarainina et al. (Moscow, Dolgoprudny) describes the characteristics of *Piper betle* of the peppercorn family *Piperaceae* as a promising object for further research in the field of phytopharmacology.

For citation: Kolesnikov S.I. Editor-in-Chief's preface to Issue 5, 2025. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ,
НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

Опыт применения нового медицинского тренажера для коррекции спастичности верхней конечности в комплексной реабилитации детей с гемиплегической формой церебрального паралича. Белогорова Т.А., Машанская А.В., Власенко А.В., Михнович В.И., Литвинцева О.М., Бердина О.Н., Бугун О.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В. Polyakov V.M.

5

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Патогенетические механизмы дисфункции гематоэнцефалического барьера при преэклампсии. Таскина Е.С., Цыбиков Н.Н., Кибалина И.В., Мудров В.А., Давыдов С.О.

12

Посттрансляционные модификации белков и их роль в привычном невынашивании беременности: прогнозы и диагностика. Зиганшин А.М., Дикке Г.Б., Мусина А.М., Баянова Р.Р., Фролов А.Л.

24

При каких условиях миома матки у женщин репродуктивного возраста ассоциирована с приемом комбинированных оральных контрацептивов? Бабаева Н.И., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Егорова И.Ю., Аталаян А.В., Игумнов И.А., Иевлева К.Д., Сутурина Л.В.

38

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

The influence of blood groups on predisposition to certain diseases: molecular mechanisms and clinical implications (Brief-Review). Makarova O.A., Filippseva E.E., Suslikova M.I., Darenetskaya M.A., Tirskaia O.I., Kazankova E.M., Makarova P.E., Suslikova T.A.

52

Роль циркулирующих иммунных комплексов в патогенезе постковидного суставного синдрома. Жданова Е.В., Рубцова Е.В.

60

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА

Взаимосвязь носительства вариантов генов *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) и *HFE* (rs1800562, rs1800730, rs1799945) с некоторыми показателями системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э., Лагутинская Д.В.

69

77

CONTENTS

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

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

5

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS
IN MEDICAL SCIENCE

Experience of using a new medical simulator for correcting spasticity of the upper limb in complex rehabilitation of children with hemiplegic cerebral palsy. Belogorova T.A., Mashanskaya A.V., Vlasenko A.V., Mikhnovich V.I., Litvintseva O.M., Berdina O.N., Bugun O.V., Polyakov V.M., Rychkova L.V.

12

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Pathogenetic mechanisms of blood-brain barrier dysfunction in preeclampsia. Taskina E.S., Tsybikov N.N., Kibalina I.V., Mudrov V.A., Davydov S.O.

24

Posttranslational modifications and its role in habitual miscarriage: prognosis, diagnosis and new approaches to therapy. Ziganshin A.M., Dikke G.B., Musina A.M., Bayanova R.R., Frolov A.L.

38

Under what conditions is uterine myoma in women of reproductive age associated with the use of combined oral contraceptives? Babaeva N.I., Nadeliaeva Ia.G., Danusevich I.N., Lazareva L.M., Egorova I.Yu., Atalyan A.V., Igumnov I.A., levleva K.D., Suturina L.V.

52

INTERNAL DISEASES

Влияние групп крови на предрасположенность к некоторым заболеваниям: молекулярные механизмы и клинические импликации (краткий обзор). Макарова О.А., Филиппцева Е.Е., Сусликова М.И., Даренская М.А., Тирская О.И., Казанкова Е.М., Макарова П.Е., Сусликова Т.А.

Circulating immune complexes in the pathogenesis of post-covid joint syndrome. Zhdanova E.V., Rubtsova E.V.

GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

Association between variants of *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) and *HFE* (rs1800562, rs1800730, rs1799945) genes and changes in the functioning of the lipid peroxidation – antioxidant defense system in plasma in non-alcoholic fatty liver disease patients. Smirnova O.V., Kasparov E.V., Kasparova I.E., Lagutinskaya D.V.

9

Contents

Содержание

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Летальный случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом, обусловленный заражением хантавирусом Сеул. Сметаникова Н.А., Яровенко В.В., Бахметьева С.В., Карташов М.Ю., Ковалевский А.Г., Яшина Л.Н.

86

Показатели иммунокомпетентных клеток крови экспериментальных животных, иммунизированных против чумы на фоне иммуномодуляции. Пятидесятникова А.Б., Дубровина В.И., Корытов К.М., Киселева Н.О., Балахонов С.В.

93

INFECTIOUS DISEASES

Fatal case of hemorrhagic fever with renal syndrome associated with hantavirus Seoul. Smetannikova N.A., Yarovenko V.V., Bakhmetyeva S.V., Kovalsky A.G., Kartashov M.Yu., Yashina L.N.

КАРДИОЛОГИЯ

Сравнительный анализ результатов морфометрии внутренних диаметров сегментов, составляющих бифуркацию коррозионных препаратов реальных венечных артерий сердца человека и современных методик их расчетов. Зенин О.К., Кафаров Э.С., Милтиадис И.

100

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Липополисахарид-связывающие системы в патогенезе сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Усенинова Р.Х., Репинская И.Н., Усаченко Ю.В.

107

Показатели фосфолипидов и некоторых оксилипинов в сыворотке крови беременных с COVID-19 во втором триместре. Ишутина Н.А., Андриевская И.А.

114

CARDIOLOGY

Comparative Analysis of Morphometric Data on Internal Diameters of Segments Forming Bifurcations in Corrosion Casts of Human Coronary Arteries and Their Calculation Using Contemporary Methods. Zenin O.K., Kafarov E.S., Miltiadis I.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Диагностические возможности компьютерной аккомодографии у лиц среднего (пресбиопического) возраста. Зеленцов Р.Н., Кузнецова Е.И., Поскотинова Л.В., Синайская М.А., Кудрявцев А.В.

122

Оценка эффективности комбинированного лечения ретинита Коатса. Букина В.В., Щуко А.Г., Жукова С.И., Юрьева Т.Н., Борисова А.В.

132

Эффективность крылонёбной блокады в постоперационном лечении пациентов после трансплантации донорской роговицы. Олещенко И.Г., Юрьева Т.Н.

143

Язва роговицы как первое проявление ВИЧ-инфекции: клинический случай. Матненко Т.Ю., Батаева С.А., Выходцева О.Г., Трофимова Е.И.

150

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Lipopolysaccharide-binding systems in the pathogenesis of vascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus. Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Useinova R.Kh., Repinskaya I.N., Usachenko Yu.V.

Serum phospholipid and selected oxylipin levels in second-trimester pregnant women with COVID-19. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A.

OPHTHALMOLOGY

Diagnostic capabilities of computer accommodography in middle-aged (presbyopic) individuals. Zelentsov R.N., Kuznetsova E.I., Poskotinova L.V., Sinayskaya M.A., Kudryavtsev A.V.

Evaluation of the effectiveness of combination treatment for Coats' retinitis. Bukina V.V., Shchuko A.G., Zhukova S.I., Iureva T.N., Borisova A.V.

Pterygopalatine block effectiveness in postoperative period after donor cornea transplantation. Oleshchenko I.G., Iureva T.N.

Corneal ulcer as the first manifestation of HIV infection: a clinical case. Matnenko T.Yu., Bataeva S.A., Vyhodtseva O.G., Trofimova E.I.

ПЕДИАТРИЯ

Оценка параметров жирнокислотного спектра сыворотки крови во взаимосвязи с показателями

PEDIATRICS

Assessment of the parameters of the fatty acid spectrum of blood serum in relation to hormonal status in

гормонального статуса у подростков с ожирением. <i>Есимова И.Е., Воронкова О.В., Самойлова Ю.Г., Подчиненова Д.В.</i>	155	obese adolescents. <i>Esimova I.E., Voronkova O.V. Samoilova Yu.G., Podchinanova D.V.</i>
Психоэмоциональное состояние и гормональный статус у девочек-подростков в постковидном периоде. <i>Черевикова И.А., Прохорова Ж.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В., Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В., Васильева Н.С.</i>	167	Psychoemotional state and hormonal status of adolescent girls in the post-covid period. <i>Cherevikova I.A., Prokhorova Zh.V., Polyakov V.M., Rychkova L.V., Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I., Labygina A.V., Vasileva N.S.</i>
ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ		
Анализ психометрических свойств Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) на выборке русскоязычных студентов. <i>Маракшина Ю.А., Павлова А.А., Исматуллина В.И., Лобаскова М.М.</i>	182	Psychometric properties analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) on a sample of Russian-speaking students. <i>Marakshina J.A., Pavlova A.A., Ismatullina V.I., Lobaskova M.M.</i>
Оценка качества жизни и психоэмоционального состояния беременной женщины. <i>Мартынова А.А., Пряничников С.В., Соловьевская Н.Л., Михайлов Р.Е.</i>	194	Analyzing the quality of life and emotional state of pregnant women. <i>Martynova A.A., Pryanichnikov S.V., Solovevskaya N.L., Mikhailov R.E.</i>
ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ		
Этнофармакологические характеристики <i>Piper betle</i> из индонезийско-азиатского региона и перспективы его использования в биомедицинских целях. <i>Заранайна Р.-Л., Суслина С. Н., Козлова Ю.К., Эбзееева А.М-А., Паевская О.А., Лисова П.А., Марусич Е.И.</i>	205	Ethnopharmacological characteristics of <i>Piper betle</i> from indonesian-asian region and prospects of its use in biomedical purposes. <i>Zaranaina R.-L., Sussina S.N., Kozlova Y.K., Ebzeyeva A.M-A., Paevskaya O.A., Liso-va P.A., Marusich E.I.</i>
ФТИЗИАТРИЯ		
Туберкулез – не преграда для трансплантации почки. <i>Гордеева О.М., Тихонов А.М., Карпина Н.Л.</i>	215	Tuberculosis is not an obstacle to kidney transplantation. <i>Gordeeva O.M., Tikhonov A.M., Karpina N.L.</i>
ХИРУРГИЯ		
Применение мембранопротекторов в процессе повышения жизнеспособности аутологичного жирового трансплантата. <i>Колесник В.Я., Пахомова Р.А., Колесник А.А.</i>	224	Application of membrane-protectant in the process of increasing the viability of autologous fat graft. <i>Kolesnik V.Ya., Pakhomova R.A., Kolesnik A.A.</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		
Количественное определение фоновой экспрессии интерферона бета в культуре клеток сибирской ночной морской лягушки (<i>Myotis sibiricus</i>). <i>Ляпунова Н.А., Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Соловаров И.С.</i>	233	Quantification of background expression of interferon beta in cell culture of Siberian bat (<i>Myotis sibiricus</i>). <i>Liapunova N.A., Khasnatinov M.A., Danchinova G.A., Solovarov I.S.</i>
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ		
Состояние заболеваемости по отдельным вакциноуправляемым инфекциям в иркутской области в разные периоды вакцинопрофилактики. <i>Баянова Т.А.</i>	244	Morbidity status for selected vaccine-preventable infections in the irkutsk region in different periods of vaccine prevention. <i>Bayanova T.A.</i>
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ		
Рукавишников Виктор Степанович 06.08.1949 – 23.10.2025	254	Viktor S. Rukavishnikov 06.08.1949 – 23.10.2025
PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY		
PHARMACOLOGY AND PHARMACY		
RHTHISIOLOGY		
SURGERY		
EXPERIMENTAL RESEARCHES		
EPIDEMIOLOGY		
HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES		

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТRENДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО МЕДИЦИНСКОГО ТРЕНАЖЕРА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СПАСТИЧНОСТИ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ГЕМИПЛЕГИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

Белогорова Т.А.¹,
Машанская А.В.^{1,2},
Власенко А.В.¹,
Михнович В.И.¹,
Литвинцева О.М.¹,
Бердина О.Н.¹,
Бугун О.В.¹,
Поляков В.М.¹,
Рычкова Л.В.¹

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Гемиплегическая форма детского церебрального паралича (ДЦП) является наиболее прогностически перспективной в отношении возможностей коррекции и социальной адаптации детей-инвалидов. Однако основным ограничением успешности реабилитации является выраженная спasticность мышц пораженной конечности, поэтому снижение мышечного гипертонуса является первоочередной задачей при данном заболевании.

Цель исследования. Оценить эффективность применения усовершенствованного способа коррекции спастичности верхних конечностей у детей с гемиплегической формой ДЦП.

Методы. Проведено открытое нерандомизированное проспективное сравнительное исследование с участием двух групп пациентов со спастической гемиплегией с преимущественным поражением рук, сопоставленных по типу случай-контроль. Контрольная группа детей ($n = 20$) была пролечена по стандартным методикам: медикаментозная терапия, лечебная физкультура, массаж, физиолечение; основной группе ($n = 20$) дополнительно были прописаны занятия на новом медицинском тренажере «Перчатка». Участники исследования в группах были сопоставлены по полу, возрасту и степени тяжести двигательных нарушений. Курс комплексной реабилитации составил 10 дней. Оценка эффективности усовершенствованного способа коррекции спастичности верхних конечностей проводилась за счет изучения динамики показателей двигательных функций по шкалам для оценки мышечного тонуса (модифицированная шкала Ашфорта) и мануальных навыков (тесты Френчай и ARAT, методика В.Г. Босых и Н.Т. Павловской).

Результаты. Дополнительное включение в программу реабилитации детей с гемиплегической формой ДЦП тренировок с помощью нового медицинского тренажера для коррекции спастичности рук «Перчатка» позволило достичь достоверно лучшего результата лечения со значимым снижением гипертонуса мышц, увеличением объема и точности движений, в том числе в разделе мелких дифференцированных актов, с устранением феномена «игнорирования» паретичной руки.

Заключение. Применение нового медицинского тренажера в комплексной терапии детей со спастической гемиплегией позволяет повысить ее эффективность относительно стандартных методик реабилитации. Однако вопрос о долгосрочности эффекта до сих пор остается открытым и требует более длительного применения тренажера в межстационарный период.

Ключевые слова: церебральный паралич, гемиплегия, верхняя конечность, спастичность, реабилитация, медицинские тренажеры, функциональная электростимуляция, дети

Автор, ответственный за переписку:
Бердина Ольга Николаевна,
e-mail: goodnight_84@mail.ru

Статья поступила: 16.09.2025
Статья принята: 06.11.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Белогорова Т.А., Машанская А.В., Власенко А.В., Михнович В.И., Литвинцева О.М., Бердина О.Н., Бугун О.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В. Опыт применения нового медицинского тренажера для коррекции спастичности верхней конечности в комплексной реабилитации детей с гемиплегической формой церебрального паралича. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.2

EXPERIENCE OF USING A NEW MEDICAL SIMULATOR FOR CORRECTING SPASTICITY OF THE UPPER LIMB IN COMPLEX REHABILITATION OF CHILDREN WITH HEMIPLEGIC CEREBRAL PALSY

Belogorova T.A.¹,
Mashanskaya A.V.^{1,2},
Vlasenko A.V.¹,
Mikhnovich V.I.¹,
Litvintseva O.M.¹,
Berdina O.N.¹,
Bugun O.V.¹,
Polyakov V.M.¹
Rychkova L.V.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazev str, 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Yubileinii dstr, 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author:

Olga N. Berdina,
e-mail: goodnight_84@mail.ru

RESUME

Background. The hemiplegic form of cerebral palsy (CP) is the most prognostically promising in terms of the possibilities of correction and social adaptation of disabled children. However, the main limitation of successful rehabilitation is severe limb muscle spasticity, because so reducing muscle hypertonicity is a priority task in this disease.

The aim. To evaluate the effectiveness of improved method for correcting of upper limb spasticity in children with the hemiplegic form of CP.

Materials and methods. An open, non-randomized, prospective, comparative study was conducted involving two groups of patients with spastic hemiplegia with predominant damage to the upper limb, compared to the case-control type. The control group of children ($n = 20$) was treated using standard methods – drug therapy, exercise therapy, massage, physiotherapy; the main group ($n = 20$) was additionally prescribed exercises on the new medical simulator "Glove". The study participants in the groups were compared by gender, age and severity of motor impairment. The course in comprehensive rehabilitation lasted 10 days. The effectiveness of the improved method for correcting upper limb spasticity was assessed by studying the dynamics of motor function indices using scales for assessing muscle tone (modified Ashworth scale) and manual skills (Frenchai and ARAT tests, V.G. Bosykh and N.T. Pavlovskaya method).

Results. The additional inclusion of training using the new medical simulator for correcting upper limb spasticity "Glove" in the rehabilitation program for children with hemiplegic CP allowed achieving a significantly better treatment result with a significant decrease in muscle tonus, an increase in the volume and accuracy of movements, including in the section of small differentiated acts, with the elimination of the phenomenon of the «learned non-use» phenomenon.

Conclusions. The use of a new medical simulator in the complex therapy of children with spastic hemiplegia allows increasing its effectiveness relative to standard rehabilitation methods. However, the question of the long-term effect remains open and requires an assessment of longer-term use of the simulator in the interhospital period.

Keywords: cerebral palsy, hemiplegia, upper limb, spasticity, rehabilitation, medical simulators, functional electrical stimulation, children

Received: 16.09.2025
Accepted: 06.11.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Belogorova T.A., Mashanskaya A.V., Vlasenko A.V., Mikhnovich V.I., Litvintseva O.M., Berdina O.N., Bugun O.V., Polyakov V.M., Rychkova L.V. Experience of using a new medical simulator for correcting spasticity of the upper limb in complex rehabilitation of children with hemiplegic cerebral palsy. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.2

ВВЕДЕНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) является комплексом ненаследственных непрогрессирующих расстройств двигательных функций поддержания позы и равновесия, возникших вследствие поражения центральной нервной системы (ЦНС) в анте-, интра- или неонатальном периоде, вызывающих стойкое ограничение активности, часто сочетающейся с интеллектуально-мнестическими, речевыми, зрительными и пароксизмальными расстройствами [1]. Распространенность данной патологии в целом составляет по разным данным 2,5–3 человека на 1000 детей в год. В Российской Федерации этот показатель превышает распространенность в других странах и составляет 4–5 случаев на 1000 новорожденных [2]. Последствия ДЦП вносят значительный вклад в повышение показателей детской инвалидности по неврологическим заболеваниям. При этом ведущим клиническим проявлением ДЦП, вызывающим ограничение жизнедеятельности и необходимость в посторонней помощи для осуществления повседневных действий, является синдром двигательных расстройств [3, 4]. Распространенной формой ДЦП, занимающей второе место по поражаемости детского населения после классической диплегии (паралича Литтля), является спастическая гемиплегия, клинически проявляющаяся в нарушении функции движения правых или левых конечностей вследствие повышения тонуса и снижения силы мышц при поражении противоположного полушария головного мозга [5]. Ведущим симптомом при данной форме ДЦП является спастичность, которая формируется вследствие повреждения центральных мотонейронов и нарушает качество жизни пациентов. Такие дети нуждаются в постоянном уходе и помощи со стороны близких, длительных курсах дорогостоящей комплексной терапии, как в условиях стационара, так и в амбулатории. Несмотря на то, что гемиплегическая форма ДЦП является наиболее прогностически перспективной в отношении возможностей коррекции и социальной адаптации детей-инвалидов, выраженная спастичность мышц пораженной конечности является основным ограничением успешности реабилитационных мероприятий, поэтому снижение мышечного гипертонуса является первоочередной задачей при данном заболевании [6, 7]. Наиболее сложным аспектом реабилитации детей со спастической гемиплегией является восстановление двигательных функций верхней конечности из-за паретической установки кисти и пальцев, а также часто появляющегося феномена «игнорирования» паретичной руки – феномен «learned non-use» или «приученного неиспользования» [8, 9]. Необходимо отметить, что кисть является наиболее важной частью верхней конечности благодаря возможности совершения сложных и разнообразных двигательных актов, четко координируемых ЦНС [10]. Недостаточно только восстановить движения в таком парном органе, как верхняя конечность, необходимо еще выявить и преодолеть феномен «приученного неиспользования». Несмотря на высокую актуальность данной проблемы в современной неврологии

и педиатрии, развития науки и технологий, на сегодняшний день не существует единого консенсуса по реабилитации детей с двигательными нарушениями, в т.ч. со спастической гемиплегией и поражением функции верхней конечности, что обуславливает приоритетность и перспективность дополнительных научных исследований в данном направлении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения усовершенствованного способа коррекции спастичности верхних конечностей у детей с гемиплегической формой ДЦП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: открытое нерандомизированное проспективное сравнительное исследование в параллельных группах.

После проведения первичного обследования детей, включающего оценку клинико-анамнестических данных и неврологического статуса, был выставлен клинический и реабилитационный диагноз, определены краткосрочные и долгосрочные цели реабилитации, сформированы две группы пациентов с гемиплегической формой ДЦП с преимущественным поражением верхних конечностей, сопоставленные по типу случай-контроль, составлен реабилитационный план.

Субъектами исследования явились 40 детей в возрасте от 4 до 16 лет, 20 (8 девочек и 12 мальчиков) из которых составили основную группу (ОГ) и 20 человек (7 девочек и 13 мальчиков) – контрольную группу (КГ). При включении пациентов в группы их сопоставляли по полу, возрасту, клинической симптоматике и степени тяжести двигательных нарушений. Оценка общего уровня формирования моторики и выявление двигательных нарушений проводилось по качественной классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS). Для оценки двигательных функций верхней конечности использовали систему классификации мануальных способностей для детей с ДЦП (Manual Ability Classification System, MACS).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст пациентов от 4 до 16 лет;
- гемиплегическая форма ДЦП;
- умеренный уровень двигательных нарушений (GMFCS II-III и MACS II-IV);
- сохранный когнитивный статус;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- последствия тяжелых черепно-мозговых травм и нейроинфекций;
- врожденные пороки развития головного мозга с выраженным неврологическим дефицитом;

- низкий реабилитационный потенциал по тяжелым сопутствующим заболеваниям;
- непонимание пациентами/законными представителями целей и задачей исследования.

Критерии исключения из исследования:

- развитие или обострение сопутствующей патологии, острые инфекционные заболевания;
- отказ пациента/законного представителя от участия в исследовании на любом его этапе.

Условия проведения

Отбор пациентов в группы исследования и курс реабилитации проводился на базе отделения неврологии и отделения физиотерапии, лечебной физической культуры (ЛФК) и массажа Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск) в период с января 2024 г. по июль 2025 г. из числа больных, госпитализированных с диагнозом ДЦП, в соответствии с критериями включения/невключения.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования была ограничена временем госпитализации пациентов в неврологическое отделение для прохождения курса реабилитации и составила 10 дней (с перерывом в выходные дни). Оценку показателей двигательной сферы проводили в день госпитализации и в день выписки из стационара, учитывали исходный моторный статус и его динамику после окончания программы комплексной реабилитации.

Описание медицинского вмешательства

В соответствии с клиническими рекомендациями и протоколом исследования всем пациентам ОГ и КГ в день госпитализации были проведены инъекции а-ботулотоксина (БТА) под ультразвуковым контролем [11-14].

Со второго дня госпитализации всем пациентам осуществлялась интенсивная комплексная реабилитация, включающая стандартную медикаментозную терапию и комплекс физиотерапевтических процедур (ЛФК, физиолечение, массаж и рефлексотерапия). Все тренировки и процедуры по реабилитационной программе начинались через 1 ч после завтрака. Занятия ЛФК, в том числе с использованием медицинского тренажера, проводились квалифицированным врачом-инструктором и включали комплекс специальных упражнений, препятствующих развитию контрактур, гипотонии и/или атрофии мышц, а также формированию правильных двигательных паттернов и стимуляции предметно-манипулятивной деятельности. С целью снижения гипертонуса мышц верхних конечностей пациентам обеих групп применялся комплекс релаксационных упражнений в начале и в течение каждого занятия ЛФК (в том числе с использованием тренажера «Перчатка») в виде свободных покачиваний и встрихиваний рукой, хлопков по ровной поверхности расслабленной кистью руки, массажа кисти и пальцев [15]. Физиопроцедуры осуществлялись посредством сегментарного электроимпульсного воздействия на область шейного отдела позвоночника

с помощью аппарата «Лимфавижен» (N 10). В качестве медикаментозной терапии пациенты ОГ и КГ получали стандартную ноотропную и метаболическую в возрастных дозировках.

Пациентам ОГ дополнительно были назначены ежедневные тренировки с помощью нового медицинского тренажера «Перчатка» для дополнительной коррекции спастичности верхних конечностей (курс занятий составлял 10 дней, занятия проводились 5 раз в неделю продолжительностью 30–40 минут в зависимости от возраста и переносимости ребенком данной физической нагрузки) (рис. 1).

Реабилитационный тренажер «Перчатка» (собственная разработка совместно с ООО «Прототип» (г. Самара, Россия)) — это устройство для кинезиотерапии при спастичности верхних конечностей для повышения эффективности физических методов реабилитации (а именно, кинезиотерапии) пациентов с ДЦП как в амбулаторных (на базе поликлиник, отделений восстановительного лечения, санаториев и т.п.), так и в домашних, наиболее комфортных для пациента, условиях в период между госпитализациями в стационар. Данный портативный медицинский тренажёр позволяет ребенку в игровой форме выработать и закрепить навыки владения патетичной рукой, особенно кистью и пальцами, уменьшить выраженность частого феномена «приученного неиспользования», создавая положительный эмоциональный фон и дополнительную мотивацию в реабилитационном процессе. Встроенная функция электростимуляции срединного нерва, направленная на активацию поврежденных нервных путей и улучшение передачи импульсов к мышцам, помогает восстановить контроль над парализованными конечностями, усиливая активность сохранившихся нейронных связей, способствует предотвращению атрофии мышц и вторичных биомеханических осложнений [16].

Исходы исследования

Основной исход исследования: наличие различий между ОГ и КГ по оцениваемым показателям

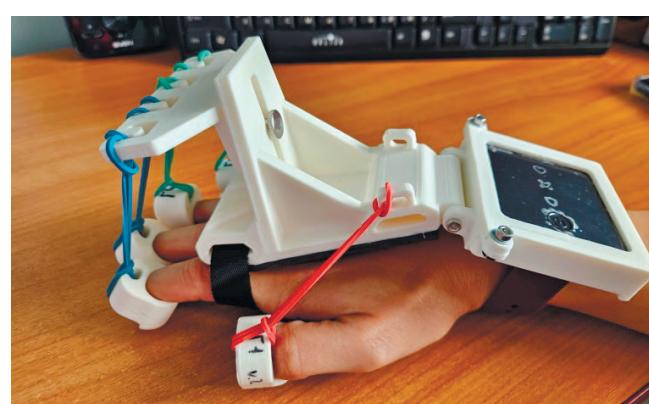


РИС. 1.

Медицинский тренажер «Перчатка» для коррекции спастичности верхней конечности

FIG. 1.

Medical simulator "Glove" for correcting of upper limb spasticity

двигательных навыков, тонуса и силы мышц верхней конечности в день госпитализации и после завершения курса интенсивной краткосрочной реабилитации.

Дополнительный исход исследования: предусмотрен не был.

Анализ в подгруппах: не проводился.

Методы регистрации исходов

Оценка эффективности усовершенствованного способа коррекции спастичности верхних конечностей проводилась на основании динамики показателей тонуса мышц, а также уровня двигательной активности и моторных навыков верхней конечности по следующим методикам и шкалам:

1) Модифицированная шкала Ашфорта для оценки мышечного тонуса. В 2020 году данная шкала была валидирована в Российской Федерации [17]. Результат тестирования оценивают в баллах:

0 баллов – нет повышения мышечного тонуса;

1 балл – легкое повышение мышечного тонуса и минимальное напряжение мышц в конце паттерна движения при сгибании или разгибании пораженной конечности;

2 балла – легкое повышение мышечного тонуса во время захватывания предметов, сопровождающееся минимальным сопротивлением;

3 балла – более выраженное повышение мышечного тонуса в большей части объема движения, пассивная двигательная активность ограничена;

4 балла – значительное мышечное напряжение с выраженным затруднением пассивных движений;

5 баллов – сгибательная или разгибательная контрактура конечностей.

2) тест Френчай для исследования жестикуляционно-коммуникативной функции верхней конечности (функция невербального общения) [8]. Методика включает 5 заданий: фиксацию предмета (линейки) рукой, способность взять в руку цилиндрические предметы различного диаметра, пользоваться щипковым захватом, а также дотронуться до макушки головы.

3) Модифицированный тест ARAT (Action Research Arm Test, тест моторной активности руки) для оценки двигательной активности пораженной конечности [18]. Эта международная шкала, дающая детальную оценку двигательной функции кисти и пальцев, позволяющая оценить различные виды захвата, а также крупные движения в суставах, состоит из 19 оцениваемых пунктов (заданий), которые подразделяются на четыре субтеста (субтест 1 – шаровой захват; субтест 2 – цилиндрический захват, сжатие предмета; субтест 3 – щипковый захват; субтест 4 – крупные движения руки – разгибание и сгибание в локтевом и плечевом суставах). Для выполнения процедуры тестирования предусмотрен стандартный набор предметов. Тест ARAT имеет высокую чувствительность уже при незначительных изменениях паттерна движений верхней конечности, особенно у пациентов со спастическими синдромами.

4) Методика В.Г. Босых и Н.Т. Павловской [19] предусмотрена для дополнительной оценки мануальных функций у детей с разными формами ДЦП в процессе

их повседневной деятельности. При обследовании моторных функций верхней конечности определяется объем движений в суставах, положение рук при ходьбе и выполнении мануальных навыков, наличие и степень спастичности, способность произвольно удерживать и отпускать предмет, сформированность основных видов захватов и их качество, возможность выполнения манипуляций с предметами, их качество и скорость выполнения, способность осуществлять изолированные движения пальцами рук, характеристика графических навыков. Каждая рука оценивается отдельно по пятибалльной шкале.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows» версии 10.0 (StatSoft, USA). Непрерывные данные представляли в виде медианы (Me) с верхними и нижними квартилями [25 и 75 перцентили] вследствие малого объема выборки в каждой группе (предварительная проверка групп на нормальность распределения не проводилось); качественные характеристики – как абсолютные величины и проценты наблюдений. Сопоставимость клинико-демографических показателей между ОГ и КГ оценивали по критерию Манна – Уитни (U-критерий). При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса (если число наблюдений в любой из ячеек < 10). В случае малого числа единиц наблюдения (до 5) использовали точный критерий Фишера. Оценку эффективности лечения по динамике мануальных функций в группах проводили с применением критерия Т Уилкоксона (W) для зависимых выборок. Все различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Соблюдение этических принципов и этическая экспертиза исследования

В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964 г. в редакции 2024 г. (изменения внесены на 75-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации, Хельсинки). Все процедуры исследования проводились только с информированного добровольного согласия (ИДС) пациентов (при достижении ребенком 15-летнего возраста и признании его дееспособным) и их законных представителей, подписанных в день госпитализации. Протокол исследования и прилагаемые документы (формы информационного листка и ИДС) были предварительно одобрены локальным Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Протокол № 5 от 05.06.2023).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы показатели двигательной сферы, а именно тонус мышц, моторные функции и навыки пораженной верхней конечности, у 40 больных

гемиплегической формой ДЦП, оцененных до и после проведения интенсивного краткосрочного курса реабилитации по протоколу настоящего исследования.

Характеристика групп сравнения

Перед началом процедур исследования ОГ и КГ пациентов с ДЦП были однородными по возрасту, полу, тяжести двигательных нарушений по GMFCS и MACS, а также характеру перинатальной патологии ЦНС. Распределение пациентов по стороне пораженной конечности выявило преобладание пареза правой руки в КГ (табл. 1).

Основные результаты исследования

При сравнении результатов модифицированной шкалы Ашфорта до лечения не было выявлено статистически значимых различий между ОГ и КГ. Спастичность мышц верхней конечности была выражена у всех пациентов в равной степени (Ме 3 балла [25–75%: 2–3] в ОГ против Ме 3 балла [25–75%: 2–4] в КГ, $p = 0,175$). После краткосрочного курса интенсивной комплексной

реабилитации у пациентов ОГ достигнута значимая положительная динамика показателей, что не отмечено в КГ (Ме 2 балла [25–75%: 1–2] и Ме 3 балла [25–75%: 2–4], соответственно, $p_w = 0,015$ и $p_w = 0,875$).

Сравнительная оценка эффективности программ комплексной реабилитации в двух группах пациентов со спастической гемиплегией приведена в Таблице 2 и на Рисунке 2.

Проведенный анализ динамики моторных функций после проведенного кратковременного курса интенсивной реабилитации у пациентов с ДЦП в условиях неврологического стационара показал, что улучшение двигательной активности и формирование новых моторных навыков отмечалось у пациентов обеих групп, повысилась частота использования альтернативных путей к движению и четкость выполнения манипуляций. При этом мотивация к бимануальному движению в КГ наблюдалась только при напоминании и очень была ограничена. Устойчивое повышение мотивации

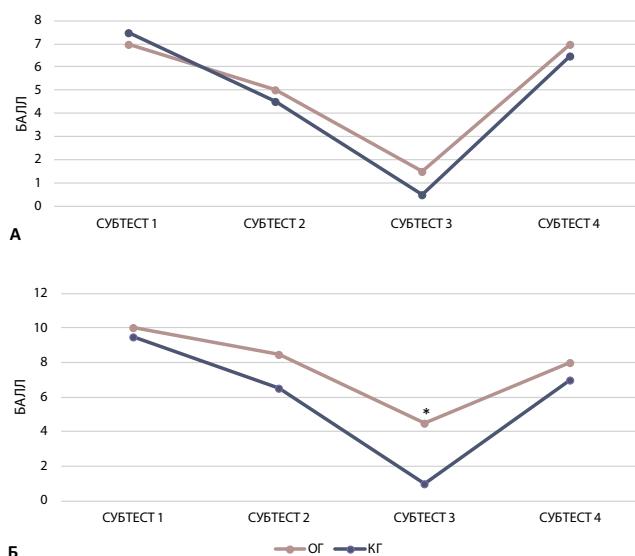
ТАБЛИЦА 1
ИСХОДНАЯ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1
INITIAL CLINICAL AND DEMOGRAPHIC
CHARACTERISTICS OF PATIENTS

Показатель	ОГ (n = 20)	КГ (n = 20)	p-уровень
Возраст, лет	10[7-12]	9,5[7-12,5]	0,989
Пол:			
девочки	8(40)	7(35)	1,000
мальчики	12(60)	13(65)	1,000
Латерализация поражения верхней конечности:			
правая рука	10(50)	15(75)	0,191
левая рука	10(50)	5(25)	0,191
<i>Степень тяжести двигательных нарушений</i>			
GMFCS:			
I	-	-	
II	15(75)	14(70)	1,000
III	5(25)	6(30)	1,000
IV	-	-	
V	-	-	
MACS:			
I	-	-	
II	4(20)	5(25)	1,000
III	12(60)	10(50)	0,525
IV	4(20)	5(25)	1,000
V	-	-	
<i>Виды перинатального органического поражения ГМ</i>			
Порэнцефалическая и другие кисты, гипоплазия мозолистого тела и других отделов ГМ	7(25)	6(30)	1,000
Перивентрикулярная лейкомалия	2(10)	2(10)	0,598
Адрено-, лейко-дистрофия, кистозноглиозные изменения	3(15)	3(15)	0,658
Гидроцефалия, вентрикуломегалия	5(25)	5(25)	0,715
ОНМК	2(10)	2(10)	0,598
Гипоксически-/токсико-ишемическое поражение ГМ	2(10)	3(15)	1,000
Сочетание патологий ГМ	5(25)	5(25)	0,715

Примечание: данные представлены в виде Ме [25%-75%] и абс. (%). ГМ – головной мозг; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; GMFCS – Gross Motor Function Classification System – классификация больших моторных функций; MACS – Manual Ability Classification System – классификация мануальных способностей. p -уровень статистической значимости различий в группах с учётом критерия: 1 – χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и 2 – точного критерия Фишера.

отмечено только у 10 % детей из КГ, в то время как этот показатель в ОГ достигал 55 % ($p = 0,007$), но преимущественно при легкой и умеренной степени тяжести двигательных нарушений (GMFCS и MACS II-III уровня). Подобное распределение пациентов ОГ и КГ было продемонстрировано и в отношении снижения частоты феномена «игнорирования» паретичной руки (10 % и 60 %, соответственно, $p = 0,003$). Однако эффективность движений улучшилась только у части пациентов



* – $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами по U-критерию.

РИС. 2.

Показатели субтестов теста ARAT в ОГ и КГ в баллах. А – до лечения; Б – после лечения

FIG. 2.

Indicators of ARAT's subtests in the main and control groups. A – pre-treatment; B – post-treatment

ТАБЛИЦА 2

АНАЛИЗ РАЗЛИЧИЙ ПО ШКАЛАМ ОЦЕНКИ МАНУАЛЬНЫХ НАВЫКОВ У ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

ОГ, но не в контроле. В целом, следует отметить, что динамика показателей двигательной активности пораженной верхней конечности в процессе комплексной реабилитации была более интенсивной при дополнительном использовании в программе ЛФК нового тренажера «Перчатка» за счет статистически достоверного снижения спастичности мышц руки и, в частности, кистей и пальцев, включая их дистальные отделы. Это позволило значимо улучшить мануальную активность (включая жестикуляционно-коммуникативную функцию верхней конечности по тесту Френчай) в разделе не только «крупных», «недифференцированных», «незрелых» движений, преимущественно за счет увеличения объема движений в крупных суставах, способности захватывать, удерживать и отпускать большой предмет (характерно для пациентов КГ), но и «мелких» моторных навыков, в том числе повысить качество и скорость цилиндрического и щипкового захвата предмета (рис. 2). Большинство пациентов со спастической гемиплегией, прошедших курс интенсивной реабилитации с применением усовершенствованного способа коррекции спастичности верхней конечности, также демонстрировали значимое улучшение способности осуществлять изолированные движения пальцами и характеристик графических навыков по дополнительной методике В.Г. Босых и Н.Т. Павловской.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Дополнительное включение в программу краткосрочной интенсивной реабилитации детей с гемиплегической формой ДЦП тренировок нового медицинского тренажера для коррекции спастичности рук «Перчатка» позволило достичь достоверно лучшего результата лечения в условиях неврологического отделения со значимым снижением гипертонуса мышц верхней конечности тонуса, увеличением объема

TABLE 2

ANALYSIS OF DIFFERENCES IN THE SCALES FOR ASSESSING MANUAL SKILLS IN PATIENTS OF THE MAIN AND CONTROL GROUPS BEFORE AND AFTER TREATMENT

Показатель	Период	ОГ ($n = 20$)	КГ ($n = 20$)	p_{u}	$p_w \text{ ОГ}/p_w \text{ КГ}$
Тест Френчай, балл	исходно после лечения	3[2-6,5] 6[5-8]	4[2-6,5] 5[3-8]	0,913 0,061	0,036/ 0,745
Тест ARAT, общий балл	исходно после лечения	23[7,5-27,5] 35,5[17,5-53,5]	21,5[8-34,5] 24,5[13-39,5]	0,924 0,116	0,017/ 0,528
Методика В.Г. Босых и Н.Т. Павловской, балл	исходно после лечения	21[19,5-28] 31,5[25,5-35]	25,5[21-31,5] 28,5[24-32,5]	0,171 0,328	0,027/ 0,354

Примечание: данные представлены в виде Me [25%-75%]. ARAT – Action Research Arm Test, тест моторной активности руки. p_{u} – уровень статистической значимости различий между ОГ и КГ по критерию манна-Уитни; p_w – уровень статистической значимости различий в группах по Т критерию Уилкоксона.

и точности движений, в том числе в разделе мелких дифференцированных актов, с устранением феномена «игнорирования» паретичной руки.

Обсуждение основного результата исследования

К настоящему времени разработано множество программ, методов и устройств для реабилитации двигательных функций при ДЦП, большинство из которых прочно зарекомендовали себя в медицинских и пациентских (родительских) сообществах благодаря высокой эффективности и снижению социально-экономической нагрузки на семью и государство. Однако лечебное действие многих из них нацелено преимущественно на развитие мышц нижней половины туловища и ног и выработку физиологического паттерна ходьбы [4, 20-22]. При этом актуальной и сложной задачей в науке и клинической неврологии детского возраста остаются теоретические и практические аспекты реабилитации детей с нарушением функции верхних конечностей. Следует отметить, что руки человека имеют важное значение на всех этапах онтогенеза для становления функций вертикализации и равновесия, что, в свою очередь, позволяет ребенку освободить верхние конечности для выполнения сложных манипуляций, формирования и совершенствования тонких дифференцированных двигательных актов (в том числе рисования и письма) и навыков самообслуживания [15]. В функциональном отношении кисть является наиболее важной частью верхней конечности [23]. Для детей с церебральным параличом патогномоничными симптомами являются установка предплечья в состоянии пронации, сгибательная контрактура дистального отдела верхней конечности и отсутствие возможности отведения большого пальца кисти, что затрудняет или исключает предметно-манипулятивную деятельность и, в свою очередь, осложняет процесс реабилитации и снижает ее эффективность [24]. При выраженной степени пареза и органическом поражении головного мозга данные двигательные нарушения сопровождаются феноменом «игнорирования» паретичной руки, как было продемонстрировано и в нашем исследовании. Исходя из высокой функциональной значимости верхней конечности в процессе повседневной деятельности, актуальной задачей является раннее и полное восстановление ее моторной активности.

Наше исследование не является пионерским в этой области, в том числе среди отечественных разработок реабилитационных тренажеров для восстановления функции верхней конечности. В обзорах Е.А. Бирюкова и соавт. (2022), Chen Y.P. et al. (2016) и Cardone D. et al. (2025) подчеркнуто значение современных реабилитационных технологий для улучшения функции верхней конечности [25-27]. Однако, изученные работы в этом направлении, у пациентов с ДЦП в основном демонстрируют применение роботизированных тренажеров и устройств, снабженных биологической обратной связью или компьютерным нейроинтерфейсом, где выработка правильного двигательного стереотипа верхней конечности осуществляется преимущественно за счет

пассивного режима тренировок и приобретения ребенком адаптивного сенсомоторного опыта. В нашей разработке отсутствуют роботизированные элементы, ребенку необходимо приложение произвольного усилия для выполнения активных действий верхней конечностью. Однако игровой характер тренировок помог повысить мотивацию к занятиям и их эффективность, подобно ранее созданным устройствам для реабилитации. Следует выделить 4 исследования, в которых пациенты, как и в нашей работе, страдали гемиплегической формой ДЦП и имели сходную тяжесть двигательных нарушений по GMFSC и MACS [9, 28-30], в одном из которых [29] кратность и экспозиция интервенции с помощью тренажера соответствовали заявленной нами (10 дней, по 30 мин. в день). Авторами получены сходные результаты в отношении улучшения мелких дифференцированных движений кисти и пальцев, скорости и точности манипуляций, и появление бимануальной активности, то есть снижения частоты феномена «приученного» неиспользования, как продемонстрировано и в данном исследовании у детей со спастической гемиплегией. Важность использования ФЭС (предусмотренной в разработанном устройстве) в комплексе с кинезиотерапией также подтверждена в работе Kim T-W. et al. (2016) для коррекции спастичности и стимуляции мышц-экстензоров запястья, и как следствие, улучшения разгибания кисти и показателей мелкой моторики кисти и пальцев [30].

Основной задачей нейрореабилитации пациентов с паралитическими синдромами является восстановление функции движения и предупреждение вторичных биомеханических осложнений. К сожалению, выраженная спастичность мышц при ДЦП нарушает качество жизни пациентов и их семей, препятствует формированию сложных двигательных актов, а также затрудняет осуществление реабилитационных мероприятий, при этом единого радикального способа ее коррекции не существует, что делает научные исследования и инновационные разработки в этом направлении приоритетными и обоснованными. Подобный вектор научных изысканий задан в выполненном исследовании.

Ограничения исследования

Основным ограничением нашего исследования явился малый объем выборки пациентов со спастической гемиплегией и численность участников в группах сравнения, что не позволяет однозначнотранслировать полученные результаты на общую популяцию больных с данной формой ДЦП. Следует отметить, что полученные нами результаты согласуются с гипотезой о том, что комплексные программы реабилитации, направленные на восстановление функции движения при ДЦП более эффективны у детей с легкой и умеренной степенью тяжести двигательных нарушений. Однако указанное ограничение исследования не позволило нам проанализировать эффективность усовершенствованного способа коррекции спастичности мышц верхней конечности у пациентов всех функциональных классов GMFCS (I-V). С другой стороны, получение желаемого результата лечения только у части пациентов диктует

необходимость включения в устройство разработанного тренажера опций для более эффективного процесса реабилитации, повышения мотивации и приверженности к лечению, а также программного анализа полученных данных, таких как биологическая обратная связь и КНИ. К ограничениям данного исследования можно отнести и отсутствие катамнестического наблюдения за пролеченными пациентами для оценки долгосрочных эффектов реабилитации. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности нового медицинского тренажера «Перчатка», разработка и клиническое применение обновленных моделей с учетом выявленных ограничений настоящей работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От рациональности подобранный комплексной реабилитации у детей с ДЦП зависит дальнейший прогноз заболевания с регрессом нарушенных моторных функций, либо трансформацией в стойкий двигательный дефект. Для разработки оптимальных сочетаний методов реабилитации и определения параметров процедур восстановительного лечения необходим анализ сравнительной эффективности и оценки непосредственных и отсроченных результатов применения лечебно-реабилитационных методов и устройств. В нашем исследовании применение усовершенствованного способа коррекции спастичности мышц верхней конечности у пациентов с гемиплегией показало положительную динамику в отношении снижения патологического тонуса мышц верхней конечности, увеличения объема и точности движений, в том числе в разделе мелких дифференцированных актов, с устранением феномена «игнорирования» паретичной руки. Таким образом, применение нового медицинского тренажера в комплексной терапии детей с гемипаретической формой ДЦП позволяет повысить ее эффективность относительно стандартных методик реабилитации. Однако вопрос о долгосрочности эффекта подобных тренировок остается открытым и требует оценки более длительного применения тренажера для самореабилитации в межстационарный период. В связи с этим, разработка лечебно-восстановительных программ, основанных на новых технологиях немедикаментозной коррекции нарушений двигательных функций у детей с паралитическими синдромами и ДЦП, обеспечивающих непрерывность реабилитационного процесса за счет преемственности между стационарным и амбулаторным этапами, и быстрая их трансляция в практическое здравоохранение, являются актуальными направлениями инновационных исследований и разработок в современной нейропедиатрии.

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы поисковых научных исследований «Прикладные аспекты реабилитации детей с неврологическими нарушениями» по государственному заданию ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Выражение благодарности

Авторы статьи выражают признательность врачам отделения неврологии Клиники ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ Дутовой Н.Я. и Таскаевой Т.В. за участие в сборе клинического материала, а также медицинскому персоналу отделения физиотерапии, ЛФК и массажа Клиники ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ за помощь в проведении реабилитационных процедур программы исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Детский церебральный паралич (ДЦП). Клинические рекомендации. *Вестник восстановительной медицины*. 2017; 3(79): 91-114. [Cerebral palsy (CP). Clinical guidelines. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2017; 3(79): 91-114. (In Russ.)].
2. Намазова-Баранова Л.С., Деев И.А., Кобякова О.С., Куликова К.В., Куликов Е.С., Желев В.А. и др. Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15(4): 140-149. [Namazova-Baranova LS, Deev IA, Kobyakova OS, Kulikova KV, Kulikov ES, Zhelev VA, et al. Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature). *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2016; 15(4): 140-149. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149
3. Дейнеко В.В., Крысюк О.Б., Сафонов Л.В., Шурыгин С.Н. Современные возможности и прогноз физической реабилитации детей с церебральным параличом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(6): 88-91. [Deineko VV, Krysyuk OB, Safonov LV, Shurygin SN. Modern opportunities and prognosis of physical rehabilitation of children with cerebral palsy. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120(6): 88-91. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202012006188
4. Бугун О.В., Машанская А.В., Атаян А.В., Михнович В.И., Белогорова Т.А., Власенко А.В. и др. Комплексная реабилитация пациентов с двигательными нарушениями при спастических формах ДЦП. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6(6-2): 82-91. [Bugun OV, Mashanskaya AV, Atalyan AV, Mihnovich VI, Belogorova TA, Vlasenko AV, et al. Comprehensive rehabilitation of patients with movement disorders with spastic forms of cerebral palsy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6(6-2): 82-91. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.9
5. Семенова Е.В., Клочкова Е.В., Коршикова-Морозова А.Е., Трухачёва А.В., Заблоцкис Е.Ю. Реабилитация детей с ДЦП: обзор современных подходов в помощь реабилитационным центрам. М.: Лепта Книга, 2018. [Semenova EV, Klochkova EV, Korshikova-Morozova AE, Truhachyova AV, Zablockis EYu, et al. Rehabilitation of children with cerebral palsy: review of modern approach-

es to help rehabilitation centers. M.: *Lepta Kniga*, 2018. (In Russ.)].

6. Лупандина-Болотова Г.С., Клочкова О.А., Жердев К.В., Игнатов Д.А., Намазова-Баранова Л.С., Поляков С.Д. и др. Оптимизация ранней физической реабилитации пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11(5): 104–108. [Lupandina-Bolotova GS, Klochkova OA, Zherdev KV, Ignatov DA, Namazova-Baranova LS, Polyakov SD, et al. Optimization of early physical rehabilitation of patients with spastic infantile cerebral palsies. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014; 11(5): 104-108. (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v11i5.1173

7. Бердина О., Михнович В., Белогорова Т., Власенко А., Больщакова С., Бугун О. и др. Реабилитация детей со спастическими формами ДЦП (новые технологии). *Врач*. 2019; 30(9): 52-56. [Berdina O, Mihnovich V, Belogorova T, Vlasenko A, Bolshakova S, Bugun O. Rehabilitation of children with spastic forms of cerebral palsy (new technologies). *Vrach*. 2019; 30(9): 52-56. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2019-09-10

8. Коваленко А.П., Камаева О.В., Полещук Ю.Р., Ковлен Д.В. Шкалы и тесты в реабилитации и лечении пациентов со спастичностью верхней конечности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 4: 107-114. [Kovalenko AP, Kamaeva OV, Poleshchuk YuR, Kovlen DV. Scales and tests in the rehabilitation and treatment of patients with spasticity of the upper limbs. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120(4): 107-114. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jneuro2020120041107

9. Лунина Н.В., Скорюкова К.С. Применение игровой биоуправляемой механотерапии в восстановлении моторных функций верхней конечности при гемипаретической форме детского церебрального паралича. *Современные вопросы биомедицины*. 2023; 7(1). [Lunina NV, Skoryukova KS. Application of game biocontrolled mechanotherapy in the restoration of motor functions of the upper limb in hemiparetic form of childhood cerebral palsy. *Sovremennye voprosy biomediciny*. 2023; 7(1). (In Russ.)]. doi: 10.51871/2588-0500_2023_07_01_19

10. Лысов П.К. *Анатомия*. М.: Физическая культура и спорт, 2010. [Lysov PK. *Anatomy*. M.: *Fizicheskaya kul'tura i sport*, 2010].

11. Бердина О.Н., Михнович В.И., Белогорова Т.А., Больщакова С.Е., Рычкова Л.В. Применение миорелаксантов в комплексной реабилитации детей со спастико-дискинетическими формами детского церебрального паралича. *Фарматека*. 2017; 11: 63-66. [Berdina ON, Mihnovich VI, Belogorova TA, Bolshakova SE, Rychkova LV. Use of muscle relaxants in complex rehabilitation of children with spastic-dyskinetic forms of cerebral palsy. *Farmateka*. 2017; 11: 63-66. (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s4.54-57

12. Rychkova L, Mikhnovich V, Belogorova T, Vlasenko A, Dutova N, Taskaeva T. Rehabilitation of children with spastic cerebral palsy after botulinum toxin therapy. *Arch Dis Childh*. 2017; 102(S2): A149-A150. doi: 10.1136/archdischild-2017-313273.388

13. Куренков А.Л., Клочкова О.А., Змановская В.А., Фальковский И.В., Кенис В.М., Владыкина Л.Н. и др. Обновленный и дополненный российский консенсус по применению многоуровневых инъекций аботулинумтоxin A у детей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024; 16(6): 125-133. [Kurenkov AL, Klochkova OA, Zmanovskaya VA, Falkovskij IV, Kenis VM, Vladykina LN, et al. Updated and revised Russian consensus on the use of multilevel injections of abobotulinumtoxin A in children. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. 2024; 16(6): 125-133. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jneviro2016116111121-130

14. Машанская А.В., Бугун О.В., Аталян А.В., Михнович В.И., Белогорова Т.А., Власенко А.В. и др. Опыт применения ботулиновтерапии и кинезиоплатформы-качелей в программе медицинской реабилитации детей. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2022; 28(1): 91. [Mashanskaya AV, Bugun OV, Atalyan AV, Mihnovich VI, Belogorova TA, Vlasenko AV, et al. Experience of using botulinum therapy and «kinesioplatform-swing» in the program of medical rehabilitation of children. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2022; 28(1): 91. (In Russ.)].

15. Легкая Е.Ф., Ходасевич Л.С., Полякова А.В. Лечебная физкультура для развития манипулятивной деятельности рук у больных детским церебральным параличом. *Медицинская сестра*. 2018; 2(20): 32-38. [Legkaya EF, Khodasevich LS, Polyakova AV. Exercise therapy for development of in-hand manipulation skills in patients with infantile cerebral palsy. *Meditinskaya sestra*. 2018; 2(20): 32-38. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25879979-2018-02-06

16. Бергер А.Б., Кончугова Т.В. Применение чрескожной электронейростимуляции на II этапе медицинской реабилитации при ишемическом инсульте: контролируемое рандомизированное исследование. *Вестник восстановительной медицины*. 2025; 24(3): 140-146. [Berger AB, Konchugova TV. Transcutaneous electrical neurostimulation at the second stage of medical rehabilitation in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2025; 24(3): 140-146. (In Russ.)]. doi: 10.38025/2078-1962-2025-24-3-140-146

17. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. *Состояние здоровья детей в современной России*; 2-е изд., доп. М.: ООО Изд-во «Педиатръ», 2020. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Albitskii VYu, Terletskaia RN, Antonova EV. The condition and problems of adolescents' health in Russia. M.: OOO Izd-vo «Pediatr», 2020. (In Russ.)].

18. Булекбаева Ш.А., Лисовский Е.В., Ризванова А.Р., Дарибаев Ж.Р. Диагностические шкалы и тесты в нейро-реабилитации: руководство для врачей. Астана: АО «Республиканский детский реабилитационный центр», 2015. [Bulekbaeva ShA, Lisovskij EV, Rizvanova AR, Daribaev ZhR. Diagnostic scales and tests in neurorehabilitation: a guide for doctors. Astana: AO «Respublikanskij detskij reabilitacionnyj centr», 2015. (In Russ.)].

19. Босых В.Г., Павловская Н.Т. Оценка тяжести двигательных нарушений при ДЦП в форме спасти-

ческой диплегии. *Специальная психология*. 2005; 1(3): 21–27. [Bosyh VG, Pavlovskaya NT. Assessment of the severity of movement disorders in cerebral palsy in the form of spastic diplegia. *Special'naya psihologiya*. 2005; 1(3): 21–27. (In Russ.)].

20. Лобзин Ю.В., Иванова М.В., Скрипченко Н.В., Пульман Н.Ф., Войтенков В.Б., Найдин Е.Ю. Опыт применения роботизированной механотерапии в реабилитации детей с двигательными нарушениями различного генеза. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2015; 1: 22–26. [Lobzin YuV, Ivanova MV, Skripchenko NV, Pulman NF, Vojtenkov VB, Najdin EYu. Experience of using robotic mechanotherapy in rehabilitation of children with motor disorders of various genesis. *Medicina ekstremal'nyh situacij*. 2015; 1: 22–26. (In Russ.)].

21. Мосина М.О., Батышева Т.Т., Тихонов С.В., Селиванова Е.А. Экзоскелеты в комплексной реабилитации детей с нарушением функции ходьбы. *Детская и подростковая реабилитация*. 2022; 1(46): 27–38. [Mosina MO, Batysheva TT, Tikhonov SV, Selivanova EA. Exoskeletons in comprehensive rehabilitation of children with walking disorders. *Detskaya i podrostkovaya reabilitaciya*. 2022; 1(46): 27–38. (In Russ.)].

22. Wang Y, Zhang P, Li C. Systematic review and network meta-analysis of robot-assisted gait training on lower limb function in patients with cerebral palsy. *Neurol Sci*. 2023; 44(11): 3863–3875. doi: 10.1007/s10072-023-06964-w

23. Воловец С.А., Бадалов Н.Г., Бородулина И.В., Яковлев М.Ю. Эффективность применения аппаратного комплекса с биологически обратной связью в реабилитации детей с нарушением функции верхних конечностей. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2022; 99(5): 37–47. [Volovec SA, Badalov NG, Borodulina IV, YAKOVLEV MYu. Efficiency of using a hardware complex with biological feedback in the rehabilitation of children with impaired upper limb function. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. 2022; 99(5): 37–47. (In Russ.)]. doi: 10.17116/kurort20229905137

24. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Тимонина О.В. *Детские церебральные параличи: ДЦП, ЛФК. Неврология*. М.: Книга по Требованию, 2013. [Badalyan LO, Zhurba LT, Timonina OV. *Cerebral palsy in children: CP, exercise therapy. Neurology*. M.: Kniga po Trebovaniyu, 2013. (In Russ.)].

25. Бирюков Е.А., Ястребцева И.П. Значение современных роботизированных реабилитационных технологий для улучшения функции верхней конечности. *Doktor.Ru*. 2022; 21(8): 39–43. [Biryukov EA, Yastrebtseva IP. The importance of modern robotic rehabilitation technologies for improving upper limb function. *Doktor.Ru*. 2022; 21(8): 39–43. (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-8-39-43

26. Cardone D, Perpetuini D, Di Nicola M, Merla A, Morone G, Ciancarelli I, et al. Robot-assisted upper limb therapy for personalized rehabilitation in children with cerebral palsy: a systematic review. *Front. Neurol*. 2025; 15: 1499249. doi: 10.3389/fneur.2024.1499249

27. Chen YP, Howard AM. Effects of robotic therapy on upper-extremity function in children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Neurorehabil*. 2016; 19(1): 64–71. doi: 10.3109/17518423.2014.899648

28. El-Shamy SM. Efficacy of Armeo® robotic therapy versus conventional therapy on upper limb function in children with hemiplegic cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018; 97(3): 164–169. doi: 10.1097/PHM.0000000000000852

29. Roberts H, Shierk A, Clegg NJ, Baldwin D, Smith L, Yeatts P, et al. Constraint induced movement therapy camp for children with hemiplegic cerebral palsy augmented by use of an exoskeleton to play games in virtual reality. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2020; 41: 150–65. doi: 10.1080/01942638.2020.1812790

30. Kim T-W, Lee B-H. Clinical usefulness of brain-computer interface-controlled functional electrical stimulation for improving brain activity in children with spastic cerebral palsy: a pilot randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci*. 2016; 28: 2491–2494. doi: 10.1589/jpts.28.2491

Сведения об авторах

Белогорова Татьяна Альбертовна – кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующая неврологическим отделением Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: belogorova.tat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8982-9282>

Машанская Александра Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач физической и реабилитационной медицины Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», доцент кафедры физической и реабилитационной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; e-mail: ale-mashanskaya@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1792-6822>

Власенко Анастасия Вячеславовна – кандидат медицинских наук, врач-невролог, физиотерапевт, заведующая отделением физиотерапии, ЛФК и массажа Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: clin.fizio@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-5474>

Михнович Ванда Иосифовна – кандидат медицинских наук, врач-невролог отделения неврологии Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: mihvini@irk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8421-7028>

Литвинцева Ольга Михайловна – врач ЛФК Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: litvintseva-o@mail.ru

Бердина Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории сомнологии и нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: goodnight_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Бугун Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе, главный врач Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: clinica@irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

Поляков Владимир Матвеевич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vmpolyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-9391>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, 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:

Tatiana A. Belogorova – Cand. Sc. (Med.), Head of the department of neurology of Clinic of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: belogorova.tat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8982-9282>

Alexandra V. Mashanskaya – Cand. Sc. (Med.), associate professor at the department of physical medicine and rehabilitation, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Reflexologist at the department of physiotherapy, physical therapy and massage of Clinic of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: ale-mashanskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1792-6822>

Anastasia V. Vlasenko – Cand. Sc. (Med.), head of the department of physical therapy and massage, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: clin.fizio@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-5474>

Vanda I. Mikhnovich – Cand. Sc. (Med.), neurologist at the department of neurology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: mihvini@irk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8421-7028>

Olga M. Litvintseva – physician of the exercise and occupation therapy at the Clinic, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: litvintseva-o@mail.ru

Olga N. Berdina – Dr. Sc. (Med.), leading researcher of the laboratory of somnology and neurophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: goodnight_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Vladimir M. Polyakov – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Psychoneurological Children's Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vmpolyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-9391>

Olga V. Bugun – Dr. Sc. (Med.), chief physician of the Clinic, Deputy Director for clinical work, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: clinica_zam1@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

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

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИСФУНКЦИИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Таскина Е.С.,
Цыбиков Н.Н.,
Кибалина И.В.,
Мудров В.А.,
Давыдов С.О.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (672000, Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Таскина Елизавета Сергеевна,
e-mail: taskins@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Гипертензивные расстройства во время беременности относятся к наиболее сложным и нерешенным проблемам современного акушерства. На сегодняшний день их частота составляет от 12 до 40 % и не имеет тенденции к снижению. Около 60–70 % материнских смертей при гипертензивных расстройствах происходят из-за церебральных осложнений, вследствие развития эклампсии, отека головного мозга и инсульта. Недооценка степени тяжести состояния, неадекватное лечение и запоздалое родоразрешение являются основной причиной материнской заболеваемости и смертности. Несмотря на значительные успехи в понимании основных этапов патогенеза преэклампсии, механизмы повреждения эндотелиальных клеток сосудов головного мозга, а также особенности локальной паракринной и аутокринной регуляции цереброваскулярного кровотока в провоспалительных и гипоксических условиях, остаются актуальными для дальнейшего изучения. Данный литературный обзор посвящен изучению основных механизмов нарушения и/или повреждения гематоэнцефалического барьера при преэклампсии. Проведен систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы с использованием информационных баз eLibrary, Scopus, PubMed, MEDLINE и Cochrane Library за период с января 2010 г. по декабрь 2024 г. Представлена информация о роли фактора роста эндотелия сосудов и системы его рецепторов в увеличении трансклеточного транспорта, а также белков плотных контактов в усилении параклеточного пути. Описаны механизмы нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, ведущие к развитию вазогенного отека головного мозга при преэклампсии и эклампсии. Понимание ключевых звеньев патогенеза повреждения гематоэнцефалического барьера при преэклампсии позволит в дальнейшем определить надежные и доступные ранние предикторы развития церебральной дисфункции при данном осложнении беременности.

Ключевые слова: преэклампсия, эклампсия, гипертензивные расстройства во время беременности, гематоэнцефалический барьер, цереброваскулярные осложнения, биомаркеры церебральной дисфункции

Статья поступила: 07.02.2025
Статья принята: 16.10.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Таскина Е.С., Цыбиков Н.Н., Кибалина И.В., Мудров В.А., Давыдов С.О. Патогенетические механизмы дисфункции гематоэнцефалического барьера при преэклампсии. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 24-37. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.3

PATHOGENETIC MECHANISMS OF BLOOD-BRAIN BARRIER DYSFUNCTION IN PREECLAMPSIA

**Taskina E.S.,
Tsybikov N.N.,
Kibalina I.V.,
Mudrov V.A.,
Davydov S.O.**

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

Corresponding author:
Elizaveta S. Taskina,
e-mail: taskins@yandex.ru

RESUME

Hypertensive disorders during pregnancy are the most difficult and unresolved problems of modern obstetrics. Today, their frequency ranges from 12 to 40 % and has no downward trend. About 60–70 % of maternal deaths in hypertensive disorders occur due to cerebral complications, due to the development of eclampsia, cerebral edema and stroke. Underestimating the severity of the condition, inadequate treatment and delayed delivery are the main causes of maternal morbidity and mortality. Despite significant advances in understanding the main stages of the pathogenesis of pre-eclampsia, the mechanisms of damage to cerebral vascular endothelial cells, as well as the features of local paracrine and autocrine regulation of cerebrovascular blood flow in proinflammatory and hypoxic conditions remain relevant for further study. This literature review is devoted to the study of the main mechanisms of disruption and/or damage to the blood-brain barrier in preeclampsia. A systematic analysis of modern Russian and foreign literature was carried out using the information databases eLibrary, Scopus, PubMed, MEDLINE and Cochrane Library for the period from January 2010 to December 2024. Information is provided on the role of vascular endothelial growth factor and its receptor system in increasing transcellular transport, as well as close contact proteins in enhancing the paracellular pathway. The mechanisms of impaired autoregulation of cerebral blood flow leading to the development of va-rogenic cerebral edema in preeclampsia and eclampsia are described. Understanding the key links in the pathogenesis of damage to the blood-brain barrier in preeclampsia will allow us to further identify reliable and accessible early predictors of the development of cerebral dysfunction in this complication of pregnancy.

Keywords: preeclampsia, eclampsia, hypertensive disorders during pregnancy, blood-brain barrier, cerebrovascular complications, biomarkers of cerebral dysfunction

Received: 07.02.2025
Accepted: 16.10.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Taskina E.S., Tsybikov N.N., Kibalina I.V., Mudrov V.A., Davydov S.O. Pathogenetic mechanisms of blood-brain barrier dysfunction in preeclampsia. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 24-37. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.3

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, преэклампсия определяется как осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности уровня артериального давления (≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт. ст.) в сочетании с протеинурией (потеря белка $> 0,3$ г/сутки или $> 0,3$ г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов) и/или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о развитии полиорганной недостаточности [1]. При отсутствии надлежащего лечения преэклампсия протекает с тяжелыми цереброваскулярными осложнениями, которые включают эклампсию (приступы судорог), геморрагический и ишемический инсульт, синдром задней обратимой энцефалопатии (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) и синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS) [2, 3, 4]. По данным магнитно-резонансной томографии, у 70–100 % пациенток с тяжелой преэклампсией обнаружен отек головного мозга с признаками повышения внутричерепного давления [5]. Цереброваскулярные изменения являются непосредственной причиной примерно 70 % материнских смертельных исходов [2, 6, 7].

Двухэтапная концепция развития преэклампсии предполагает, что нарушение плацентации вызывает хроническую ишемию плаценты и окислительный стресс, что приводит к выбросу в кровоток матери антиангиогенных факторов, свободных радикалов и окисленных липидов, способствующих развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции [8, 9]. Результаты доклинических и клинических исследований показали, что при преэклампсии существует дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами, характеризующийся повышением уровней циркулирующей растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (Soluble fms-like tyrosine Kinase 1, sFlt-1) и растворимого эндоглина (Soluble endoglin, sEng), при одновременном снижении концентрации фактора роста плаценты (Placental growth factor, PIGF) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (Transforming growth factor beta1, TGF- $\beta 1$) [10].

Согласно предложенной модели патогенеза преэклампсии, цереброваскулярные осложнения представляют собой один из вариантов мультисистемного повреждения эндотелия [2, 6, 7]. Однако данная концепция не в полной мере отражает патогенез дисфункции центральной нервной системы, поскольку примерно у трети женщин эклампсия развивается на фоне умеренных цифр артериальной гипертензии и без протеинурии, а церебральные осложнения могут возникать и после родов [8, 11].

В исследовании Too G. et al. (2018) сообщается, что риск развития инсульта в течение 60 дней после родов у женщин, имевших гипертензивные расстройства во время беременности, составляет 41,7 % [12]. Точная распространенность синдрома задней обратимой энцефалопатии не в полной мере изучена,

но ретроспективное исследование Liman T.G. et al. (2012) показало, что данный синдром присутствовал более чем у 90 % женщин с эклампсией и около 20 % – с преэклампсией [13]. Эклампсия остается серьезным осложнением беременности, однако надежных биомаркеров или клинических симптомов, позволяющих прогнозировать развитие судорог, в настоящее время не существует [14].

Долгосрочным осложнением преэклампсии и эклампсии является повреждение белого вещества головного мозга, наблюдаемое при магнитно-резонансной томографии через несколько лет после родов, что значительно повышает риск возникновения когнитивных нарушений и деменции в будущем [15, 16]. Несмотря на значительные успехи в понимании основных этапов патогенеза преэклампсии, механизмы повреждения эндотелиальных клеток сосудов головного мозга, а также особенности локальной паракринной и аутокринной регуляции цереброваскулярного кровотока в провоспалительных и гипоксических условиях остаются актуальными для дальнейшего изучения [2, 6, 7].

Оценка проницаемости гематоэнцефалического барьера при гипертензивных расстройствах во время беременности

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) представляет собой сосудисто-нервную единицу, отделяющую ткань головного мозга от системного кровообращения. Компоненты нейрососудистой единицы включают эндотелиальные клетки, перициты, периваскулярные нервы, гладкомышечные клетки, астроциты и прилежащие нейроны [17]. Клетки церебрального эндотелия обладают уникальными свойствами по сравнению с эндотелием периферических органов, поскольку они не имеют фенестраций, соединяясь друг с другом через сложную цепь плотных контактов с высоким электрическим сопротивлением, регулируют транспорт водорастворимых питательных веществ, метаболитов и газов. ГЭБ выполняет барьерную функцию, защищая головной мозг от нейротоксинов, нейротрансмиттеров и макромолекул [18].

Нарушение ГЭБ занимает центральное место в патогенезе церебральных осложнений у женщин с преэклампсией [6, 18, 19]. Отек мозга, часто наблюдаемый при тяжелой преэклампсии и эклампсии, вероятно, обусловлен дисфункцией эндотелиальных клеток микротирозинкиназы-1 (sFlt-1) и растворимого эндоглина (sEng), что приводит к увеличению их проницаемости и перфузии жидкости в паренхиму головного мозга [14]. Повышенная проницаемость ГЭБ при преэклампсии может быть обусловлена рядом патогенетических механизмов: увеличение трансклеточного транспорта без изменения механических свойств ГЭБ (реализуется через VEGF и систему его рецепторов); усиление параклеточного пути (изменение в экспрессии/функции белков плотных контактов (Tight junctions, TJs)); повышение микрососудистого давления, ведущего к образованию вазогенного отека головного мозга (нарушение ауторегуляции мозгового

кровотока) [6, 18]. На рисунке 1 схематично представлены основные патофизиологические механизмы повышения проницаемости ГЭБ.

Для характеристики патогенетических механизмов, участвующих в развитии цереброваскулярных осложнений преэклампсии, рядом автором были созданы экспериментальные модели на животных [20, 21]. Большая часть исследований, направленных на изучение изменений функциональности ГЭБ у человека, в основном проводится посредством МРТ-исследований головного мозга [22] и оценки уровней циркулирующих маркеров нейровоспаления, нейродегенерации и дисфункции эндотелия в различных биологических жидкостях (кровь, ликвор, моча, слезная жидкость) [19, 23, 24]. Выявлено, что уровни нейроспецифических маркеров могут отражать поражение головного мозга до появления выраженной неврологической симптоматики [24].

Результаты проведенных исследований являются противоречивыми в отношении нарушения целостности ГЭБ при преэклампсии. В исследовании Burwick R.M. et al. (2019) проводилось измерение уровня альбумина, белков комплемента C5a, C5b-9, фактора некроза опухоли-α (Tumour necrosis factor-α, TNF-α) и интерлейкина-6 (Interleukin-6, IL-6) в парных образцах

крови и спинномозговой жидкости у пациенток с преэклампсией, в ходе которого не было обнаружено признаков повреждения ГЭБ и нейровоспаления [19].

Согласно другим данным, полученным Johnson A.C. et al. (2014) на модели тяжелой преэклампсии у крыс, показано, что введение сульфата магния ($MgSO_4$) повышает судорожный порог, сохраняя целостность ГЭБ. Для моделирования тяжелой преэклампсии создавали плацентарную ишемию (снижение маточно-плацентарного перфузонного давления) в сочетании с назначением диеты с высоким содержанием холестерина. У крыс развивалась артериальная гипертензия, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, задержка роста плода и гипоплазия плаценты. Порог судорог определяли путем определения количества пентилентетразола (Pentylenetetrazol, PTZ). Крысы, не получавшие $MgSO_4$, были более чувствительны к PTZ, при этом судорожный порог у них был на 65 % ниже по сравнению с крысами группы контроля ($p < 0,05$). Проницаемость ГЭБ для флуоресцеина натрия, измеренная *in vivo*, была увеличена у крыс, не получавших $MgSO_4$, по сравнению с контролем ($p < 0,05$) [21].

Кальций-связывающий белок S100B является биомаркером активации/повреждения ГЭБ [23, 24]. Данный белок влияет на пролиферацию, дифференцировку

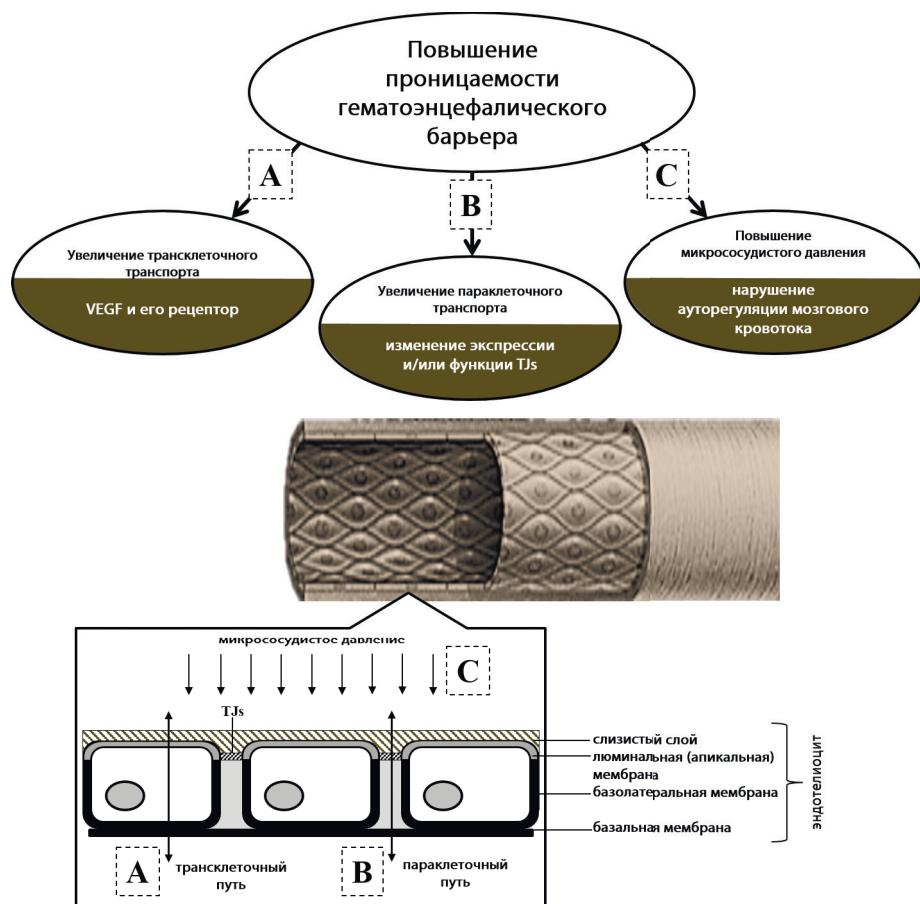


РИС. 1.

Основные патофизиологические механизмы повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера

FIG. 1.

The main pathophysiological mechanisms of increased permeability of the blood-brain barrier

и рост эндотелиальных клеток цикроциркулярного русла головного мозга, гомеостаз кальция и активность ферментов внутри клетки. Доказан дозозависимый эффект S100B. При увеличении проницаемости ГЭБ без повреждения центральной нервной системы, данный церебральный маркер определяется в низких концентрациях и обладает нейропротекторным действием. Обнаружено, что высокая концентрация S100B связана с нейротоксичностью и воспалением, активацией микроглии и астログлии с увеличением экспрессии провоспалительных медиаторов [25].

Группой исследователей Friis T. et al. (2022) в плазме крови пациенток с преэклампсией, женщин с нормальной беременностью и небеременных женщин анализировалась концентрация таких маркеров нейровоспаления и нейродегенерации, как: легкие цепи нейрофиламентов (Neurofilament light chain, NfL), тау-белок (Tau), нейрон-специфическая енолаза (Neuron-specific enolase, NSE) и S100B. Концентрации NfL, Tau, NSE и S100B в плазме были выше ($p < 0,05$) у женщин с преэклампсией по сравнению с пациентками других групп исследования. Исследователями была создана модель ГЭБ *in vitro*, включающая эндотелиальные клетки церебральных сосудов человека (hCMEC/D3). Обнаружено, что более высокие уровни NfL в плазме связаны со снижением трансэндотелиального электрического сопротивления ($p = 0,002$), используемого в модели *in vitro* для оценки целостности ГЭБ [24].

Исследования, направленные на изучение маркеров нейровоспаления и нейродегенерации при преэклампсии, актуальны для дальнейшего изучения. Предполагаем, что изучение содержания данных маркеров позволит косвенно оценивать проницаемость ГЭБ и в перспективе, возможно, поможет разработать скрининговые тест-системы для выявления пациенток группы высокого риска по развитию тяжелых церебральных осложнений и способствовать оптимизации их тактики ведения и лечения.

Патогенетическая роль VEGF в цереброваскулярных осложнениях преэклампсии

Семейство белков VEGF относят к ангиогенным факторам, которые регулируют проницаемость сосудов, жизнеспособность эндотелиальных клеток, участвуют в васкулогенезе и вазорелаксации, стимулируя синтез оксида азота (Nitric Oxide, NO), в том числе и в системе мозгового кровообращения. Данные гомодимерные белки присутствуют в пяти различных изоформах: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и PIGF [26]. При этом PI GF регулирует ангиогенез посредством своих сигнальных путей или усиления VEGF-опосредованного действия. Для развития нормальной беременности в кровотоке повышается содержание VEGF и PI GF, но неизвестно, с помощью каких механизмов головной мозг и ГЭБ адаптируются к таким изменениям [27].

Рецепторы VEGF человека (Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) представляют собой трансмембранные тирозинкиназные структуры,

которые включают VEGFR1 или Fms-подобная тирозинкиназа-1 (Fms-like tyrosine kinase, Flt-1), VEGFR2 или рецептор домена вставки киназы (Kinase insert domain receptor, KDR) и VEGFR3 или Flt-3 [26]. Передача сигналов VEGF, опосредованная VEGFR, для индукции сосудистой проницаемости достаточно хорошо изучена в периферических тканях. VEGF обладает сродством как к рецепторам Flt-1, так и к VEGFR2, тогда как PI GF связывается только с Flt-1 [18].

Выявлено, что VEGFR2 экспрессируется в эндотелиальных клетках и в слое трофобласта плаценты человека. Данный рецептор обладает более сильным тирозинкиназным действием, чем VEGFR1. Обнаружено, что VEGFR1 вызывает временное открытие эндотелиальных межклеточных соединений, а VEGFR2, по-видимому, является основным регулятором клеточной проницаемости [27].

Хроническая ишемия плаценты приводит к увеличению фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (Hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α). Выявлено, что HIF-1 α чувствителен к кислороду, быстро инактивируется и разрушается при нормоксии, тогда как в условиях гипоксии его деградация ингибируется [28]. При связывании HIF-1 α с HIF-1 β образуется активный HIF-1, который переносится в ядро клетки и регулирует экспрессию различных генов, таких как sFlt1 и sEng [29].

За несколько недель до возникновения преэклампсии плацента избыточно секретирует sFlt-1, что сопровождается увеличением его концентрации в сыворотке крови матери [9, 18]. Установлено, что sFlt-1 представляет собой усеченный вариант сплайсинга VEGFR-1 и состоит из шести внеклеточных IgG-подобных доменов с уникальным C-концом, без трансмембранных и внутриклеточных доменов. Сообщалось, что *in vivo* sFlt-1 существует в виде нескольких изоформ с различной молекулярной массой от 100 до 145 кДа [18]. Выявлено, что sFlt-1 действует как рецептор-ловушка VEGFR1, связывая как VEGF, так и PI GF, снижая уровни циркулирующих активных форм данных факторов роста, а также образуя гетеродимер с VEGFR2, блокируя активацию последнего [30]. Следовательно, можно предложить, что при преэклампсии sFlt-1 является антагонистом передачи сигналов VEGFR2, уравновешивая эффекты передачи сигналов VEGF, регулируя проницаемость ГЭБ (рис. 2) [18, 30].

В настоящее время не в полной мере изучен VEGFR2-опосредованный сигнальный путь, индуцирующий проницаемость ГЭБ. В эксперименте *in vitro* Torres-Vergara P. et al. (2022) использовали эндотелиальные клетки головного мозга человека в качестве модели ГЭБ, которые обрабатывали плазмой женщин с преэклампсией. В ходе проведенного исследования обнаружено, что VEGFR2 участвует в разрушении ГЭБ, увеличивая апоптоз и проницаемость церебральных эндотелиальных клеток. Активация данного рецептора происходит за счет усиления фосфорилирования по тирозину 951 (pY951), а ингибиование – по тирозину 1175 (pY1175) [27].

Согласно исследованию Troncoso F. et al. (2023) обнаружено, что у детей, внутриутробный период развития которых протекал на фоне преэклампсии, наблюдается сниженный ангиогенез в коре головного мозга, связанный с более низкими уровнями циркулирующих белков VEGF/PIGF/VEGFR2, нарушением миграции эндотелия головного мозга и нарушением синтеза филаментов F-актина. Эти изменения могут предрасполагать к структурным и функциональным изменениям в долгосрочном развитии мозга [31].

Выявлено, что уровень sFlt1 в первом триместре не имеет четкой связи с развитием преэклампсии [32]. Согласно результатам исследования Nzelu D. et al. (2020), у женщин с хронической артериальной гипертензией в первом триместре наблюдались пониженные концентрации как PIgf, так и sFlt-1. При этом данные маркеры имели низкую прогностическую ценность в отношении преэклампсии (ROC-AUC = 0,567 [95% CI 0,537–0,615] и 0,546 [95% CI 0,507–0,585] соответственно) [10]. Результаты скрининга преэклампсии в первом триместре, основанные на алгоритме, сочетающем оценку уровня PIgf с клиническими факторами матери, средним артериальным давлением и индексом пульсации маточной артерии, дают последовательные и многообещающие результаты в прогнозировании преэклампсии [33]. При этом оценка соотношения sFlt1/PIgf у беременных также имеет диагностическую ценность [34].

Важно подчеркнуть, что sFlt-1 не является единственным ответственным за антиангиогенный дисбаланс при преэклампсии. В настоящее время исследуется роль эндоглина (Endoglin, Eng), который является корецептором TGF- β 1. Внеклеточная часть Eng ингибирует связывание TGF- β 1 на клеточной поверхности, уменьшая действие NO [27]. Обнаружено, что TGF- β 1 модулирует передачу сигналов VEGFR2 в эндотелиальных клетках [35].

В модели HELLP-синдрома, индуцированного ежедневным введением экзогенного sFlt-1 и sEng беременным мышам, наблюдалось региональное увеличение проницаемости ГЭБ в задней коре головного мозга [36]. Поскольку введение экзогенного sFlt-1/sEng приводит к развитию HELLP-подобного синдрома, другие модели, основанные на снижении маточно-плацентарной перфузии, могут быть более подходящими для изучения цереброваскулярных осложнений преэклампсии. В подобных моделях обнаружено увеличение уровней sFlt-1/sEng и проницаемости ГЭБ, однако механизм, посредством которого эти антиangiогенные факторы влияют на развитие цереброваскулярных осложнений, еще не имеет доказательной основы [37, 38]. Поэтому считаем перспективным дальнейшее изучение sEng в качестве предиктора церебральных осложнений преэклампсии.

Патогенетическая роль маркеров повреждения эндотелия и белков плотных контактов в развитии цереброваскулярных осложнений преэклампсии

Ключевую роль в развитии преэклампсии играет наличие эндотелиальной дисфункции, при которой

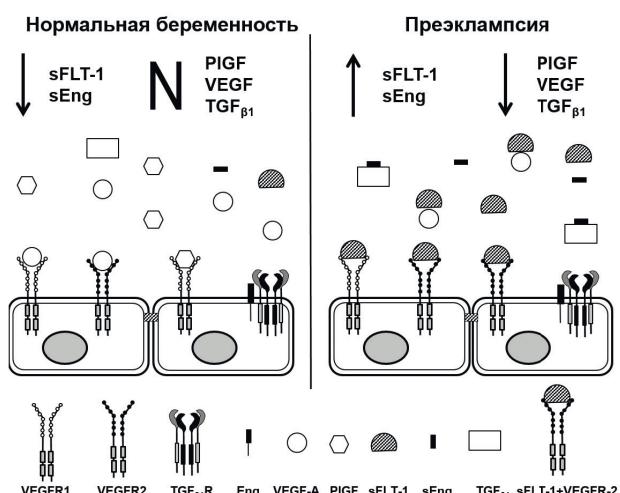


Рис. 2.

Схема взаимодействия про- и антиангиогенных факторов при преэклампсии и нормальной беременности

FIG. 2.

FIG. 2. The scheme of pro- and antiangiogenic factors interaction in pre-eclampsia and normal pregnancy

повышается выработка вазоконстрикторов – эндотелина-1 (Endothelin-1, EDN-1), sFlt1 и sEng, приводящая их дисбалансу с вазодилататором NO [39, 40]. Негативное влияние данного дисбаланса на головной мозг и орган зрения при преэклампсии проявляется в расстройстве локальной гемодинамики, формировании вазоспазма и тромбоза сосудов с развитием гиповолемии и тканевой ишемии, нарастающей по мере увеличения тяжести заболевания [8, 9, 39].

Беременность связана со значительными физиологическими адаптивными изменениями сердечно-сосудистой системы матери. Выявлено, что NO представляет собой растворимый газообразный медиатор, выполняющий широкий спектр физиологических функций, включая поддержание сосудистого гомеостаза и модулирование сосудистого тонуса [41]. Активные формы кислорода могут влиять на поддержание сосудистого тонуса за счет снижения выработки NO. По данным Matsubara K. et al. (2015), эндотелиальная NO-синтаза (Endothelial NO synthase, eNOS), которая конститутивно экспрессируется в эндотелии сосудов и регулирует сосудистый тонус посредством синтеза NO, подавляется избыточной продукцией факторов окислительного стресса [42]. Ингибирование синтеза эндотелиального NO вызывает нарушение регуляции сосудистого тонуса, адгезии тромбоцитов и лейкоцитов [41]. Обнаружено, что eNOS и сопутствующий синтез NO вовлечены в эндотелиальную дисфункцию матери, однако точный патогенез остается пока не ясен. У женщин с тяжелой преэклампсией выявлены более низкие уровни eNOS в циркулирующей крови, что в значительной степени связано со снижением уровня PIGF, в то время как у женщин с умеренной преэклампсией отмечено незначительное повышение данных показателей [43].

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что хотя компенсаторное повышение уровней eNOS и PIGF наблюдается при умеренной преэклампсии, эти механизмы не срабатывают в случаях тяжелого течения данного заболевания.

Генерализованная эндотелиальная дисфункция, обусловленная плацентарными антиangiогенными факторами, рассматриваются как конечное звено патогенеза преэклампсии [8, 9]. Маркерами повреждения и дисфункции эндотелия являются сывороточные концентрации факторов активации эндотелия, таких как молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 (vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (intercellular adhesion molecule type-1, ICAM-1) и селектины, особенно E-селектин; сывороточные уровни маркеров деградации эндотелиального гликокаликса (Endothelial glycocalyx, EG), таких как гиалуронан (Hyaluronan, HA) и синде-кан-1 (Sndecan-1, SDC-1); концентрацию EDN-1; уровни циркулирующих эндотелиальных клеток (Circulating endothelial cells, CECs) и циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (Circulating endothelial cells, CEPCs) [44, 45]. Антитела к клеткам сосудистого эндотелия (Anti-endothelial cell antibodies, AECA) представляют собой группы иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA, вырабатываемых вторично в ответ на повреждение эндотелиоцитов. Появление AECA связано с выраженной протеинурией, а цитотоксичность по отношению к эндотелиальным клеткам AECA-положительных сывороток может играть роль в возникновении повреждения эндотелия при преэклампсии. Подкласс IgG-AECA при преэклампсии увеличивают высвобождение EDN-1 из эндотелиальных клеток, что может влиять на местный сосудистый тонус, в том числе в головном мозге [46].

Обнаружено, что VCAM-1 и ICAM-1 являются одними из важных факторов развития локальных воспалительных изменений, которые способствуют миграции лейкоцитов и их адгезии к эндотелию [45, 47]. Отмечено, что VEGF участвует в усилении экспрессии данных молекул адгезии на эндотелиальных клетках как *in vivo*, так и *in vitro*. Адгезия лейкоцитов к эндотелию сосудов и увеличение лейкостаза с последующей окклюзией капилляров и апоптозом эндотелиальных клеток приводят к повышению проницаемости и разрушению ГЭБ [39]. Уровни ICAM-1 и VCAM-1 в плазме повышаются при преэклампсии и могут быть использованы в качестве лабораторных критериев развития данного состояния [45, 47, 48].

Ключевыми компонентами межклеточных белков TJs являются трансмембранные белки: окклюдин (occludin, OcIn), клаудин (Claudin, Cldn), трицеплюлин и молекулы соединительной адгезии (Junctional adhesion molecules, JAM), которые образуют сложные нити и управляют характеристиками проницаемости параселлюлярного (параклеточного) транспорта [49, 50, 51]. Данные белки задействованы в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и поляризации эпителиальных клеток. Белки плотных контактов

предотвращают диффузию тканевой жидкости через эпителий, а также регулируют проницаемость ионов, небольших гидрофильных молекул и даже макромолекул, благодаря чему поддерживается разница в составе апикальной и базолатеральной мембран [52].

Для регуляции сцепления клеток, параклеточного транспорта и передачи сигналов от поверхности внутрь клетки TJs связаны с цитоплазматическими адаптерными, каркасными, цитоскелетными и сигнальными белками, которые формируют структурный мост к актиновому цитоскелету. Наиболее изученный цитоплазматический адаптерный белок окклюдированной зоны (Zonula occludens, ZO-1) имеет несколько доменов: PDZ-домен (PSD-95/Discs large/ZO-1 homologous) взаимодействует с Cldn и другими адаптерными белками – ZO-2 и ZO-3, GUK-домен (Guanylate kinase homology) – с OcIn, а SH3-домен – с сигнальными белками [51].

Снижение экспрессии TJs приводит к повышению проницаемости ГЭБ и развитию вазогенного отека головного мозга с увеличением количества жидкости во внеклеточном пространстве. Установлено, что Cldn увеличивает трансэндотелиальное электрическое сопротивление ГЭБ, прежде всего за счет снижения проницаемости через него катионов [53]. Первоначально считалось, что несколько Cldn (-1, -3, -5 и -12) экспрессируются в ГЭБ, но более поздние исследования показывают, что только Cldn-5 является доминирующим компонентом клеточной мембраны с ограниченной экспрессией и вкладом других OcIn в поддержание гомеостаза и целостности ГЭБ [54]. Результаты Greene C. et al. (2022) показывают, что хроническое подавление Cldn-5 в центральной нервной системе вызывало спонтанные судороги у мышей с тяжелым нейровоспалением. Эпилепсия изменяет целостность ГЭБ за счет модуляции Cldn-5, которая способствует местной воспалительной реакции, активации молекул клеточной адгезии и инфильтрации иммунными клетками паренхимы головного мозга [54]. Считаем перспективным дальнейшее изучение роли Cldn-5 в формировании судорожных припадков при эклампсии.

Также значительный исследовательский интерес представляет трансмембранный белок OcIn массой 65 кДа, который рассматривается в качестве маркера целостности ГЭБ [49, 55]. Согласно современным данным, OcIn включает два внеклеточных домена и один внутриклеточный. Первый внеклеточный домен (ECL1) имеет очень высокое содержание остатков тирозина и глицина. Остатки тирозина участвуют в образовании гидрофобных взаимодействий и Н-связей, а остатки глицина обеспечивают гибкость. Второй внеклеточный домен (ECL2) чувствителен к гипоксии, богат остатками тирозина и содержит два цистеина, образующих дисульфидные мостики в окислительной среде. По сравнению с ECL1, ECL2 является основным связывающим доменом, который взаимодействует с другими плотными контактами и регулирует их функцию. Внутриклеточный С-концевой домен OcIn богат остатками серина, треонина и тирозина и напрямую соединяется с ZO-1 и актиновым цитоскелетом [55]. В регуляции экспрессии

OcIn участвуют такие сигнальные пути, как: ядерный фактор-каппа В (nuclear factor-kappa B, NF-кВ), митоген-активируемую протеинкиназу (mitogen-activated protein kinase, MAPK), протеинкиназу С (protein kinase C, PKC), RhoK и ERK1/2. К факторам, регулирующим функции белка OcIn в поддержании проницаемости ГЭБ, относят матриксные металлопротеиназы 2 и 9 (MMP-2, -9), а также различные провоспалительные цитокины [55].

Проницаемость ГЭБ связана с фосфорилированием OcIn, в том числе и VEGF-индуцированным, по серину/треонину или тирозину [55]. Полученные результаты Ni Y. et al. (2017) продемонстрировали, что TNF-α индуцирует фосфорилирование OcIn в линии церебральных эндотелиальных клеток человека (hCMEC/D3) путем временной стимуляции пути p38MAPK и ERK1/2, увеличивая проницаемость и разрушение ГЭБ [56]. Исследование Zhang Y. et al. (2019) продемонстрировало, что TNF-α подавляет экспрессию OcIn путем активации сигнального пути HIF-1α/VEGF/VEGFR-2/ERK [57]. Активация MMP-9 и IL-1 β-индуцированная экспрессия в перицитах подавляла экспрессию OcIn в модели ГЭБ и приводила к увеличению проницаемости ГЭБ, которая регулировалась сигнальным путем NOTCH3/NF-кВ [58]. В исследовании Kanayasu-Toyoda T. et al. (2018) сообщалось о роли Cldn и OcIn в неоваскуляризации и ангиогенезе. Дефицит данных трансмембранных белков связан с ингибированием пролиферации эндотелиальных клеток головного мозга, что может привести к долгосрочным микрососудистым нарушениям с развитием неврологической дисфункции [59].

Экспериментальное исследование Clayton A.M. et al. (2019) на моделях преэклампсии у крыс, подвергшихся плацентарной ишемии, показало наличие отека в задней части головного мозга через 2 месяца после родов. Обнаружено снижение экспрессии OcIn, увеличение уровня противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, с одновременным значительным увеличением провоспалительных цитокинов IL-17, IL-1α, IL-1β, лептина и MIP-2 (CXCL2) в данной области головного мозга [60]. Однако полученные результаты не позволили определить, какие механизмы являются первичными в развитии отека головного мозга. Так, замедление экспрессии Cldn-1 приводит к снижению трансендотелиального электрического сопротивления с увеличением количества жидкости во внеклеточном пространстве и развитием вазогенного отека головного мозга. Процессы нейровоспаления сопровождаются увеличением транспорта жидкости в клетку через водные каналы, что приводит к набуханию клеток с возможным развитием цитотоксического отека головного мозга [60].

Модулирование парацеллюлярного транспорта путем воздействия на TJs предложено в качестве потенциальной системы доставки лекарственных средств для лечения заболеваний головного мозга, однако в настоящее время оно имеет ряд ограничений и находится на стадии разработки. Дальнейшие доклинические исследования помогут оценить возможность рассмотрения белков плотных контактов в качестве терапевтической мишени при цереброваскулярных

заболеваниях с нарушением целостности ГЭБ, в том числе и при гипертензивных расстройствах во время беременности [51, 61].

Патогенетические механизмы нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения при преэклампсии

Высокие метаболические потребности головного мозга требуют относительно постоянного мозгового кровотока. Его ауторегуляция осуществляется посредством миогенного, нейрогенного, метаболического и эндотелиального контроля. Миогенный контроль предполагает изменение диаметра сосудов за счет сокращения гладкомышечных клеток в ответ на повышение артериального давления. Нейрогенный контроль осуществляется периваскулярными нервами [62]. Метаболический контроль инициируется в ответ на изменение содержания углекислого газа, кислорода и тесно связан с активностью нейронов – процессом, известным как функциональная гиперемия или нейроваскулярная связь. Эндотелиальный контроль реализуется через продукцию вазоактивных факторов, которые регулируют сосудистый тонус и в норме должны находиться в условиях взаимного баланса [45, 63]. На рисунке 3 представлены механизмы ауторегуляции мозгового кровотока.

Регуляция мозгового кровотока позволяет удовлетворить метаболические потребности и обеспечить нормальную функцию мозга. В ситуациях, когда приток крови к головному мозгу недостаточен, например, в случаях ишемического инсульта или гиповолемии из-за кровоизлияния, может возникнуть ишемическое



РИС. 3.
Механизмы ауторегуляции мозгового кровотока

FIG. 3.
Mechanisms of autoregulation of cerebral blood flow

повреждение головного мозга. И наоборот, гиперперфузия из-за снижения цереброваскулярного сопротивления может привести к нарушению ГЭБ и вазогенному отеку, который достаточно часто наблюдается при тяжелой преэклампсии и эклампсии [2-4]. Одним из основных способов регулирования мозгового кровотока является изменение цереброваскулярного сопротивления, которое обратно пропорционально калибру сосудов. В норме показатель мозгового кровотока поддерживается на уровне примерно 50 мл/100 г ткани головного мозга в минуту при церебральном перфузионном давлении равном примерно 60–160 мм.рт.ст. [63, 64]. При отклонении церебрального перфузионного давления от указанных референсных значений происходит нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, и он становится линейно зависимым от среднего артериального давления. В условиях острой артериальной гипертензии, возникающей, в том числе, и при тяжелой преэклампсии, повышенное внутрисосудистое давление может преодолеть миогенную вазоконстрикцию артерий и артериол, заставляя их терять способность обеспечивать сосудистое сопротивление [14]. Возникающая в результате потеря ауторегуляции и гиперперфузия могут привести к повреждению эндотелия сосудов с развитием вазогенного отека головного мозга [64].

Для оценки изменений скорости мозгового кровотока, а также расчета цереброваскулярного сопротивления и церебрального перфузионного давления у женщин с преэклампсией и эклампсией используется транскраниальная допплерография [3, 4]. Установлено, что как у женщин с преэклампсией, так и у женщин с системной гипертонией церебральное перфузионное давление значительно выше, чем у беременных с нормальным артериальным давлением. При этом показатель цереброваскулярного сопротивления также увеличивается, что указывает на сохранность ауторегуляции мозгового кровотока. Кроме того, было показано, что скорость мозгового кровотока увеличивается при преэклампсии по сравнению с нормальной беременностью [64]. В ряде исследований обнаружено снижение цереброваскулярного сопротивления в сочетании с признаками отека головного мозга по данным компьютерной томографии и/или МРТ [2, 6, 7]. Эти данные свидетельствуют о том, что большинство женщин с преэклампсией имеют адекватную ауторегуляцию мозгового кровотока, но в случаях снижения сердечно-сосудистой регуляции и ауторегуляторного прорыва обнаруживаются чрезмерные перфузионные повреждения, отек головного мозга и неврологические симптомы [6, 65].

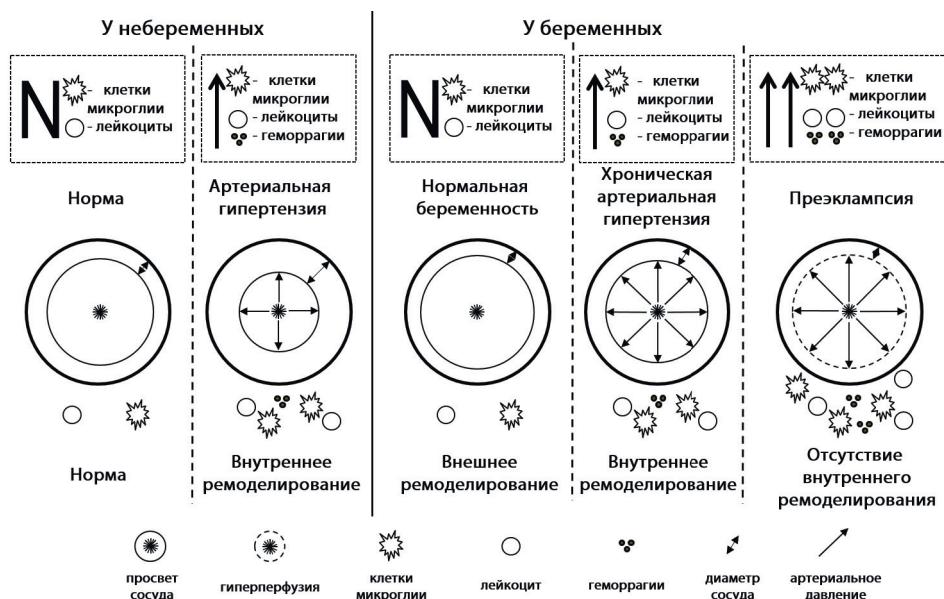
В исследовании van Veen T.R. et al. (2013) измеряли скорость мозгового кровотока с помощью транскраниальной допплерографии у беременных женщин с гестационной артериальной гипертензией, хронической артериальной гипертензией и преэклампсией. Не выявлено статистически значимой связи между индексом ауторегуляции и артериальным давлением, что, по мнению авторов, свидетельствует о развитии ауторегуляторного прорыва и гиперперфузии без чрезмерной

гипертензии [66]. Снижение цереброваскулярного сопротивления при преэклампсии потенциально может подвергать материнский мозг значительному повышению церебрального перфузионного давления из-за отсутствия гипертонического ремоделирования церебральных артерий. У небеременных женщин хроническая гипертензия вызывает компенсаторное сужение диаметра просвета артерий, что увеличивает цереброваскулярное сопротивление и смещает кривую ауторегуляции в сторону более высоких значений артериального давления [39, 63, 67].

Во время нормальной беременности сопротивление сосудов матери снижается, что приводит к незначительному снижению артериального давления [39]. Однако у женщин с преэклампсией эти адаптационные механизмы не функционируют в достаточной степени. Хотя точный механизм данных нарушений остается неясным, считается, что изменение продукции и/или активности MMP, играет важную роль в неадекватном ремоделировании сосудов [32, 39, 68]. Данные цинк-зависимые протеазы производятся в виде предшественников, которые расщепляются до активных форм с различной тканевой экспрессией, распределением и субстратной специфичностью. Активность MMP регулируется эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (Tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP) и изменением соотношения MMP/TIMP [68, 69]. Выявлено, что MMP разрушают белки внеклеточного матрикса, включая коллаген и эластин [70].

Во время нормальной беременности MMP участвуют в ремоделировании тканей матки и сосудов [70, 71]. Изменение экспрессии/активности MMP-2 и MMP-9 может привести к снижению вазодилатации и усилинию вазоконстрикции с развитием гипертензивных расстройств во время беременности [71, 72]. В исследовании Timokhina E. et al. (2021) установлены пороговые значения MMP-2 и MMP-9 для прогнозирования развития преэклампсии в первом триместре [69]. Исследование Rao R.S. et al. (2023) выявили значительно повышенную экспрессию генов EDN-1 и MMP-9 у пациенток с преэклампсией [73]. Понимание роли MMP в ремоделировании и функционировании сосудистой системы у беременной может помочь разработать новые подходы в прогнозировании и лечении преэклампсии [68, 69, 73].

На рисунке 4 представлено схематичное отображение цереброваскулярных изменений, связанных с артериальной гипертензией, нормальной беременностью и гипертензивными расстройствами во время беременности. При прогрессировании артериальной гипертензии толщина стенки церебральных сосудов увеличивается, а диаметр просвета уменьшается. Во время беременности происходит адаптивное внешнее (мышечное) ремоделирование, что приводит к незначительному расширению просвета сосудов. При хронической артериальной гипертензии на фоне беременности происходит внутреннее (эндотелиальное) ремоделирование сосудов головного мозга. Преэклампсия характеризуется развитием

**РИС. 4.**

Цереброваскулярные изменения, связанные с артериальной гипертензией, беременностью и преэклампсией

генерализованной эндотелиальной дисфункции, при которой нарушается внутреннее (эндотелиальное) ремоделирование в ответ на повышение артериального давления, что, вероятно, способствует повышению гидростатического давления, потенциально повреждая микрососуды, что в дальнейшем приводит к нарушению ГЭБ, микрокровоизлияниям, увеличению количества глиальных клеток и развитию хронического нейровоспаления и повреждения нейронов (рис. 4) [63, 74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины, имеющие преэклампсию и/или эклампсию в анамнезе, имеют повышенный риск развития неврологических расстройств, включающих снижение когнитивных функций и деменцию, которые могут возникнуть через несколько месяцев или даже лет после родоразрешения. Доклинические и клинические исследования продемонстрировали, что ключевую роль в развитии дисфункции центральной нервной системы при преэклампсии играет нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Основными механизмами индукции процессов нейровоспаления и нейродегенерации являются усиление трансклеточного (реализуемого через фактор роста эндотелия сосудов и систему его рецепторов) и параклеточного (связанного с изменением в экспрессии/функции белков плотных контактов) транспорта, а также нарушение ауторегуляции мозгового кровотока в сторону гиперперфузии, приводящее к развитию вазогенного отека головного мозга при преэклампсии и эклампсии. Хотя достигнуты значительные успехи в понимании ключевых аспектов патогенеза преэклампсии, механизмы,

FIG.4.

Cerebrovascular changes associated with arterial hypertension, pregnancy and preeclampsia

вызывающие повреждение эндотелиальных клеток головного мозга, а также особенности местной паракринной и аутоокринной регуляции церебрального кровотока остаются крайне актуальными для дальнейшего исследования. Изучение основных звеньев, влияющих на повреждение гематоэнцефалического барьера, откроет возможности для разработки новых подходов в диагностике и лечении цереброваскулярных осложнений при преэклампсии, что может значительно улучшить исходы как для матерей, так и для новорожденных.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu P, Green M, Myers JE. Hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ*. 2023; 381: e071653. doi: 10.1136/bmj-2022-071653
2. Ijomone OK, Osahon IR, Okoh COA, Akingbade GT, Ijomone OM. Neurovascular dysfunctions in hypertensive disorders of pregnancy. *Metab Brain Dis*. 2021; 36(6): 1109-1117. doi: 10.1007/s11011-021-00710-x
3. Waghmare S, Juneja A, Samanta R, Gaurav A. Posterior reversible encephalopathy syndrome-associated bilateral cortical blindness as presenting feature of severe pre-eclampsia. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(7): e244797. doi: 10.1136/bcr-2021-244797
4. Anton N, Bogdanici CM, Branișteanu DC, Armeanu T, Ilie OD, Doroftei B. A Narrative Review on Neuro-Ophthalmological Manifestations That May Occur during Pregnancy. *Life (Basel)*. 2024; 14(4): 431. doi: 10.3390/life14040431

5. Biswas J, Khatun N, Bandyopadhyay R, Bhattacharya N, Maitra A, Mukherjee S, et al. Optic nerve sheath diameter measurements using ultrasonography to diagnose raised intracranial pressure in preeclampsia: an observational study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2023; 24(1): 5-11. doi: 10.4274/jtggalenos.2022.2022-3-3

6. Mahendra V, Clark SL, Suresh MS. Neuropathophysiology of preeclampsia and eclampsia: A review of cerebral hemodynamic principles in hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2021; 23: 104-111. doi: 10.1016/j.preghy.2020.10.013

7. Escudero C, Kupka E, Ibanez B, Sandoval H, Troncoso F, Wikstrom AK, et al. Brain Vascular Dysfunction in Mothers and Their Children Exposed to Preeclampsia. *Hypertension.* 2023; 80(2): 242-256. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19408

8. Torres-Torres J, Espino-Y-Sosa S, Martinez-Portilla R, Borboa-Olivares H, Estrada-Gutierrez G, Acevedo-Gallegos S, et al. A Narrative Review on the Pathophysiology of Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(14): 7569. doi: 10.3390/ijms25147569

9. Kornacki J, Olejniczak O, Sibiak R, Gutaj P, Wender-Ozegowska E. Pathophysiology of Pre-Eclampsia-Two Theories of the Development of the Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 25(1): 307. doi: 10.3390/ijms25010307

10. Nzelu D, Biris D, Karampitsakos T, Nicolaides KK, Kametas NA. First trimester serum angiogenic and anti-angiogenic factors in women with chronic hypertension for the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(4): 374.e1-374.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.101

11. Таскина Е.С., Кибалина И.В., Мудров В.А. Патогенетические механизмы развития отека диска зрительного нерва на фоне преэклампсии. *Забайкальский медицинский вестник.* 2024; (3): 100-111. [Taskina ES, Kibalina IV, Mudrov VA. Pathogenetic mechanisms of papilledema development on preeclampsia. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2024; (3): 100-111. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2024_3_100

12. Too G, Wen T, Boehme AK, Miller EC, Leffert LR, Attenello FJ, et al. Timing and Risk Factors of Postpartum Stroke. *Obstet Gynecol.* 2018; 131(1): 70-78. doi: 10.1097/AOG.0000000000002372

13. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol.* 2012; 259(1): 155-64. doi: 10.1007/s00415-011-6152-4

14. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226(2S): S1237-S1253. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.037

15. O'Neal MA. Women and the risk of Alzheimer's disease. *Front Glob Womens Health.* 2024; 4: 1324522. doi: 10.3389/fgwh.2023.1324522

16. Bergman L, Hastie R, Bokstrom-Rees E, Zetterberg H, Blennow K, Schell S, et al. Cerebral biomarkers in neurologic complications of preeclampsia. *Am. J. Obstetrics Gynecol.* 2022; 227(2): 298.e1-298.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2022.02.036

17. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron.* 2017; 96(1): 17-42. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030

18. Torres-Vergara P, Rivera R, Escudero C. How Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 Could Contribute to Blood-Brain Barrier Dysfunction in Preeclampsia? *Front Physiol.* 2022; 12: 805082. doi: 10.3389/fphys.2021.805082

19. Burwick RM, Togioka BM, Speranza RJ, Gaffney JE, Roberts VHJ, Frias AE, et al. Assessment of blood-brain barrier integrity and neuroinflammation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(3): 269.e1-269.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.024

20. Zhang LW, Warrington JP. Magnesium Sulfate Prevents Placental Ischemia-Induced Increases in Brain Water Content and Cerebrospinal Fluid Cytokines in Pregnant Rats. *Front Neurosci.* 2016; 10: 561. doi: 10.3389/fnins.2016.00561

21. Johnson AC, Tremble SM, Chan SL, Moseley J, LaMarca B, Nagle KJ, et al. Magnesium sulfate treatment reverses seizure susceptibility and decreases neuroinflammation in a rat model of severe preeclampsia. *PLoS One.* 2014; 9(11): e113670. doi: 10.1371/journal.pone.0113670

22. Siepmann T, Boardman H, Bilderbeck A, Griffanti L, Kenworthy Y, Zwager C, et al. Long-term cerebral white and gray matter changes after preeclampsia. *Neurology.* 2017; 88(13): 1256-1264. doi: 10.1212/WNL.0000000000003765

23. Bergman L, Zetterberg H, Kaihola H, Hagberg H, Blennow K, Åkerud H. Blood-based cerebral biomarkers in preeclampsia: Plasma concentrations of NfL, tau, S100B and NSE during pregnancy in women who later develop preeclampsia – A nested case control study. *PLoS One.* 2018; 13(5): e0196025. doi: 10.1371/journal.pone.0196025

24. Friis T, Wikstrom AK, Acurio J, Leon J, Zetterberg H, Blennow K, et al. Cerebral Biomarkers and Blood-Brain Barrier Integrity in Preeclampsia. *Cells.* 2022; 11(5): 789. doi: 10.3390/cells11050789

25. Bronisz E, Cudna A, Wierzbicka A, Kurkowska-Jastrzebska I. Blood-Brain Barrier-Associated Proteins Are Elevated in Serum of Epilepsy Patients. *Cells.* 2023; 12(3): 368. doi: 10.3390/cells12030368

26. Pérez-Gutiérrez L, Ferrara N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023; 24(11): 816-834. doi: 10.1038/s41580-023-00631-w

27. Torres-Vergara P, Troncoso F, Acurio J, Kupka E, Bergman L, Wikstrom AK, et al. Dysregulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 phosphorylation is associated with disruption of the blood-brain barrier and brain endothelial cell apoptosis induced by plasma from women with preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2022; 1868(9): 166451. doi: 10.1016/j.bbadi.2022.166451

28. Казанцева В.Д., Айларова И.М., Мельников А.П. Маркеры преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2022; 22(4): 3138. [Kazantseva VD, Aylarova IM, Melnikov AP. Markers of preeclampsia. *Russian*

Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2022; 22(4): 3138. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush2022204131

29. Sriyanti R, Mose JC, Masrul M, Suharti N. The difference in Maternal serum hypoxia-inducible factors-1a levels between early onset and late-onset preeclampsia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7(13): 2133-2137. doi: 10.3889/oamjms.2019.601

30. Bergman L, Acurio J, Leon J, Gatu E, Friis T, Nelander M, et al. Preeclampsia and Increased Permeability Over the Blood-Brain Barrier: A Role of Vascular Endothelial Growth Receptor 2. *Am J Hypertens.* 2021; 34(1): 73-81. doi: 10.1093/ajh/hpaa142

31. Troncoso F, Sandoval H, Ibanez B, Lopez-Espíndola D, Bustos F, Tapia JC, et al. Reduced Brain Cortex Angiogenesis in the Offspring of the Preeclampsia-Like Syndrome. *Hypertension.* 2023; 80(12): 2559-2571. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21756

32. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(17): 4246. doi: 10.3390/ijms20174246

33. Giannakou K. Prediction of pre-eclampsia. *Obstet Med.* 2021; 14(4): 220-224. doi: 10.1177/1753495X20984015

34. Anto EO, Coall DA, Asiamah EA, Afriyie OO, Addai-Mensah O, Wiafe YA, et al. Placental lesions and differential expression of pro-and anti-angiogenic growth mediators and oxidative DNA damage marker in placentae of Ghanaian suboptimal and optimal health status pregnant women who later developed preeclampsia. *PLoS One.* 2022; 17(3): e0265717. doi: 10.1371/journal.pone.0265717

35. Jarad M, Kuczynski EA, Morrison J, Viloria-Petit AM, Coomber BL. Release of endothelial cell associated VEGFR2 during TGF-β modulated angiogenesis *in vitro*. *BMC Cell Biol.* 2017; 18(1): 10. doi: 10.1186/s12860-017-0127-y

36. Bean C, Spencer SK, Pabbidi MR, Szczepanski J, Araji S, Dixon S, et al. Peripheral Anti-Angiogenic Imbalance during Pregnancy Impairs Myogenic Tone and Increases Cerebral Edema in a Rodent Model of HELLP Syndrome. *Brain Sci.* 2018; 8(12): 216. doi: 10.3390/brainsci8120216

37. Saif J, Ahmad S, Rezai H, Litvinova K, Sparatore A, Alzahrani FA, et al. Hydrogen sulfide releasing molecule MZe786 inhibits soluble Flt-1 and prevents preeclampsia in a refined RUPP mouse model. *Redox Biol.* 2021; 38: 101814. doi: 10.1016/j.redox.2020.101814

38. Sun X, Zhang S, Song H. Quercetin attenuates reduced uterine perfusion pressure – induced hypertension in pregnant rats through regulation of endothelin-1 and endothelin-1 type A receptor. *Lipids Health Dis.* 2020; 19(1): 180. doi: 10.1186/s12944-020-01357-w

39. Qu H, Khalil RA. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; 319(3): H661-H681. doi: 10.1152/ajpheart.00202.2020

40. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 226: S1019-S1034. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.022

41. McElwain CJ, Tuboly E, McCarthy FP, McCarthy C.M. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus: Windows into Future Cardiometabolic Health? *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 655. doi: 10.3389/fendo.2020.00655

42. Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 4600-4614. doi: 10.3390/ijms16034600

43. Jena MK, Sharma NR, Petitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules.* 2020; 10: 953. doi: 10.3390/biom10060953

44. Bueno-Pereira TO, Bertozzi-Matheus M, Zampieri GM, Abbadé JF, Cavalli RC, Nunes PR, et al. Markers of Endothelial Dysfunction Are Attenuated by Resveratrol in Preeclampsia. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(11): 2111. doi: 10.3390/antiox11112111

45. Kornacki J, Gutaj P, Kalantarova A, Sibiak R, Jankowski M, Wender-Ozegowska E. Endothelial Dysfunction in Pregnancy Complications. *Biomedicines.* 2021; 9: 1756. doi: 10.3390/biomedicines9121756

46. Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Новаковский М.Е., Николаева М.А., Кан Н.Е., и др. Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2016; 3: 24-31. [Ziganshina MM, Shilova NV, Khabibullina NR, Novakovsky ME, Nikolaeva MA, Kan NE, et al. Autoantibodies to endothelial antigens in preeclampsia. *Obstetrics and gynecology.* 2016; 3: 24-31. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2016.3.24-31

47. Wei J, Lin J. Relationship of Polymorphism of Adhesion Molecules VCAM-1 and ICAM-1 with Preeclampsia. *Ann Clin Lab Sci.* 2020; 50(1): 79-84.

48. Palm K, Cluver C, Langenegger E, Tong S, Walker S, Imberg H, et al. Circulating concentrations of pro-inflammatory cytokines in preeclampsia with varying disease severity. *Pregnancy Hypertens.* 2024; 38: 101168. doi: 10.1016/j.preghy.2024.101168

49. Sugiyama S, Sasaki T, Tanaka H, Yan H, Ikegami T, Kanki H, et al. The tight junction protein occludin modulates blood-brain barrier integrity and neurological function after ischemic stroke in mice. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 2892. doi: 10.1038/s41598-023-29894-1

50. Berndt P, Winkler L, Cording J, Breitkreuz-Korff O, Rex A, Dithmer S, et al. Tight junction proteins at the blood-brain barrier: far more than claudin-5. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76(10): 1987-2002. doi: 10.1007/s00018-019-03030-7

51. Kakkar P, Almusined M, Kakkar T, Munyombwe T, Makawa L, Kain K, et al. Circulating Blood-Brain Barrier Proteins for Differentiating Ischaemic Stroke Patients from Stroke Mimics. *Biomolecules.* 2024; 14(11): 1344. doi: 10.3390/biom14111344

52. Keaney J, Campbell M. The dynamic blood-brain barrier. *FEBS J.* 2015; 282(21): 4067-79. doi: 10.1111/febs.13412

53. Hashimoto Y, Campbell M, Tachibana K, Okada Y, Kondoh M. Claudin-5: A Pharmacological Target to Modify the Permeability of the Blood-Brain Barrier. *Biol Pharm Bull.* 2021; 44(10): 1380-1390. doi: 10.1248/bpb.b21-00408

54. Greene C, Hanley N, Reschke CR, Reddy A, Mae MA, Connolly R, et al. Microvascular stabilization via blood-brain barrier regulation prevents seizure activity. *Nat Commun.* 2022; 13(1): 2003. doi: 10.1038/s41467-022-29657-y

55. Yuan S, Liu KJ, Qi Z. Occludin regulation of blood-brain barrier and potential therapeutic target in ischemic stroke. *Brain Circ.* 2020; 6(3): 152-162. doi: 10.4103/bc.bc_29_20

56. Ni Y, Teng T, Li R, Simonyi A, Sun GY, Lee JC. TNF α alters occludin and cerebral endothelial permeability: Role of p38MAPK. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0170346. doi: 10.1371/journal.pone.0170346

57. Zhang Y, Ding X, Miao C, Chen J. Propofol attenuated TNF- α -modulated occludin expression by inhibiting Hif-1 α /VEGF/VEGFR-2/ERK signaling pathway in hCMEC/D3 cells. *BMC Anesthesiol.* 2019; 19(1): 127. doi: 10.1186/s12871-019-0788-5

58. Qin W, Li J, Zhu R, Gao S, Fan J, Xia M, et al. Melatonin protects blood-brain barrier integrity and permeability by inhibiting matrix metalloproteinase-9 via the NOTCH3/NF- κ B pathway. *Aging (Albany NY).* 2019; 11(23): 11391-11415. doi: 10.18632/aging.102537

59. Kanayasu-Toyoda T, Ishii-Watabe A, Kikuchi Y, Kitagawa H, Suzuki H, et al. Occludin as a functional marker of vascular endothelial cells on tube-forming activity. *J Cell Physiol.* 2018; 233(2): 1700-1711. doi: 10.1002/jcp.26082

60. Clayton AM, Shao Q, Paauw ND, Giambrone AB, Granger JP, et al. Postpartum increases in cerebral edema and inflammation in response to placental ischemia during pregnancy. *Brain Behav Immun.* 2018; 70: 376-389. doi: 10.1016/j.bbi.2018.03.028

61. Hashimoto Y, Campbell M. Tight junction modulation at the blood-brain barrier: Current and future perspectives. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020; 1862(9): 183298. doi: 10.1016/j.bbamem.2020.183298

62. Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol Clin.* 2016; 34(3): 465-77. doi: 10.1016/j.anclin.2016.04.002

63. Jones-Muhammad M, Warrington JP. Cerebral Blood Flow Regulation in Pregnancy, Hypertension, and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Brain Sci.* 2019; 9(9): 224. doi: 10.3390/brainsci9090224

64. Hammer ES, Cipolla MJ. Cerebrovascular Dysfunction in Preeclamptic Pregnancies. *Curr Hypertens Rep.* 2015; 17(8): 64. doi: 10.1007/s11906-015-0575-8

65. Poon LC, Nguyen-Hoang L, Smith GN, Bergman L, O'Brien P, Hod M, et al. FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term cardiovascular health: FIGO Best Practice Advice. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023; 160(1): 22-34. doi: 10.1002/ijgo.14540

66. van Veen TR, Panerai RB, Haeri S, Singh J, Adusumalli JA, Zeeman GG, et al. Cerebral autoregulation in different hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(4): 513.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.003

67. Yu W, Gao W, Rong D, Wu Z, Khalil RA. Molecular determinants of microvascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Microcirculation.* 2019; 26: e12508. doi: 10.1111/micc.12508

68. Wang X, Zhang Q, Ren Y, Liu C, Gao H. Research Progress on Extracellular Matrix Involved in the Development of Preeclampsia. *Curr Protein Pept Sci.* 2024; 25(7): 527-538. doi: 10.2174/0113892037284176240302052521

69. Timokhina E, Zinin V, Ignatko I, Ibragimova S, Belotserkovtseva L, Strizhakov A. Matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as markers for the prediction of preeclampsia in the first trimester. *Ceska Gynekol.* 2021; 86(4): 228-235. doi: 10.48095/cccg2021228

70. Jing M, Chen X, Qiu H, He W, Zhou Y, Li D, et al. Insights into the immunomodulatory regulation of matrix metalloproteinase at the maternal-fetal interface during early pregnancy and pregnancy-related diseases. *Front Immunol.* 2023; 13: 1067661. doi: 10.3389/fimmu.2022.1067661

71. Lin C, He H, Cui N, Ren Z, Zhu M, Khalil RA. Decreased uterine vascularization and uterine arterial expansive remodeling with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 in hypertensive pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; 318(1): H165-H180. doi: 10.1152/ajpheart.00602.2019

72. Amakye D, Gyan PO, Santa S, Aryee NA, Adu-Bonsaffoh K, Quaye O, et al. Extracellular matrix metalloproteinases inducer gene polymorphism and reduced serum matrix metalloproteinase-2 activity in preeclampsia patients. *Exp Biol Med (Maywood).* 2023; 248(18): 1550-1555. doi: 10.1177/15353702231199464

73. Rao RS, Sharma P, Padhy M, Sharma R, Gupta R, Bhattacharjee J, et al. Circulatory Maternal Endothelin 1 and Matrix Metalloproteinase-9 Gene Expression in PREECLAMPSIA: A Study in Western Uttar Pradesh, India. *J Obstet Gynaecol India.* 2023; 73(1): 97-102. doi: 10.1007/s13224-022-01720-0

74. Ogoh S. Relationship between cognitive function and regulation of cerebral blood flow. *J Physiol Sci.* 2017; 67(3): 345-351. doi: 10.1007/s12576-017-0525-0

Сведения об авторах

Таскина Елизавета Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: taskins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6223-8888>

Цыбиков Намжил Нанзатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: thybikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>

Кибалина Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, директор НИИ Молекулярной медицины, заведующий кафедрой нормальной физиологии

логии имени профессора Б.И. Кузника, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: physiology_chgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4390-183X>

Мудров Виктор Андреевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Давыдов Сергей Олегович – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: davydov-so@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6690-7391>

Information about the authors

Elizaveta S. Taskina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Chita State Medical Academy, e-mail: taskins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6223-8888>

Namzhil N. Tsybikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: thybikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>

Irina V. Kibalina – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Director of the Research Institute of Molecular Medicine, Head of the Department of Normal Physiology named after Professor B.I. Kuznik, Chita State Medical Academy, e-mail: physiology_chgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4390-183X>

Viktor A. Mudrov – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics and Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Sergey O. Davyдов – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy, e-mail: davydov-so@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6690-7391>

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ И ИХ РОЛЬ В ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ: ПРОГНОЗЫ И ДИАГНОСТИКА

Зиганшин А.М.¹,
Дикке Г.Б.²,
Мусина А.М.¹,
Баянова Р.Р.¹,
Фролов А.Л.³

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, Россия)

² ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева» (190013, г. Санкт-Петербург, ул. Московский пр-кт, д. 22 литер М, Россия)

³ ГБУЗ МЗ РБ «Республиканский клинический перинатальный центр» (450106, г. Уфа, ул. Батырская, д. 31, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Зиганшин Айдар Миндиярович,
e-mail: zigaidar@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Распространенность привычного невынашивания беременности (ПНБ) у женщин по всему миру составляет от 1 до 5 %. Среди известных причин ПНБ в последние годы изучается роль посттрансляционных модификаций белков (ПТМБ) – превращения структуры белков, завершающие формирование их молекулы или участвующие в регуляции функций этой молекулы, и катализируемые специфическими ферментами.

Цель. Оценить роль ПТМБ в патогенезе ПНБ, а также определить потенциальные биомаркеры и терапевтические мишени ПНБ.

Материал. Проведен поиск публикаций по ключевым словам в электронных базах данных PubMed/MEDLINE и Google Scholar, опубликованных до декабря 2024 г.

Результаты. ПТМБ играют важную роль в процессах инвазии трофобласта, децидуализации эндометрия и имплантации эмбриона, что делает их значимыми для понимания нарушений репродуктивной функции. Использование масс-спектрометрии для исследования ПТМБ открывает новые возможности для диагностики и прогноза ПНБ. Эпигенетическая терапия ПНБ демонстрирует эффективность и меньшую вероятность побочных эффектов по сравнению с традиционными методами. Несмотря на значимые перспективы, исследования в этой области сопровождаются трудностями, связанными с неоднородностью терминологии и этическими вопросами.

Заключение. ПТМБ в контексте ПНБ может способствовать улучшению диагностических и терапевтических стратегий в репродуктивной медицине. Необходимы дальнейшие разработки методологий для изучения ПТМБ.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, посттрансляционные модификации белков; масс-спектрометрия, эпигенетическая терапия

Статья поступила: 15.12.2024
Статья принята: 20.10.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Зиганшин А.М., Дикке Г.Б., Мусина А.М., Баянова Р.Р., Фролов А.Л. Посттрансляционные модификации белков и их роль в привычном невынашивании беременности: прогнозы и диагностика. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 38-51. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.4

POSTTRANSLATIONAL MODIFICATIONS AND ITS ROLE IN HABITUAL MISCARRIAGE: PROGNOSIS, DIAGNOSIS AND NEW APPROACHES TO THERAPY

Ziganshin A.M.¹,
Dikke G.B.²,
Musina A.M.¹,
Bayanova R.R.¹,
Frolov A.L.³

¹ Bashkir State Medical University
(3 Lenin St., 450008 Ufa, Russian Federation)

² F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education (22 Moskovsky Ave., St. Petersburg 190013, Russian Federation)

³ Republican Clinical University of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Perinatal Center (Batyrskaya str., 31, Ufa 450106, Russian Federation)

RESUME

The prevalence of recurrent pregnancy loss (RPL) in women ranges from 1 to 5 %. Among the known causes of RPL, the role of post-translational protein modifications (PTMP) has been studied in recent years. These are protein structure transformations that complete the formation of their molecule or participate in the regulation of the functions of this molecule, catalyzed by specific enzymes.

The aim. *To assess the role of PTMP in the pathogenesis of RPL, as well as to determine potential biomarkers and therapeutic targets of RPL.*

Material. *A search of publications by keywords was conducted in the electronic databases PubMed/MEDLINE and Google Scholar, published before December 2024.*

Results. *PTMB plays an important role in the processes of trophoblast invasion, endometrial decidualization and embryo implantation, which makes them significant for understanding reproductive dysfunction. The use of mass spectrometry to study PTMB opens up new possibilities for the diagnosis and prognosis of RPL. Epigenetic therapy of RPL demonstrates efficacy and a lower probability of side effects compared to traditional methods. Despite significant prospects, research in this area is accompanied by difficulties associated with heterogeneity of terminology and ethical issues.*

Conclusion. *PTMB in the context of RPL can contribute to the improvement of diagnostic and therapeutic strategies in reproductive medicine. Further development of methodologies for studying PTMB is needed.*

Key words: *recurrent miscarriage; posttranslational protein modifications; mass spectrometry, epigenetic therapy*

Corresponding author:

Aidar M. Ziganshin,
e-mail: zigaidar@yandex.ru

Received: 15.12.2024
Accepted: 20.10.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Ziganshin A.M., Dikke G.B., Musina A.M., Bayanova R.R.1, Frolov A.L. Post-translational modifications and its role in habitual miscarriage: prognosis, diagnosis and new approaches to therapy. *Acta biomedica scientifica.* 2025; 10(5): 38-51. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.4

ВВЕДЕНИЕ

Привычное невынашивание беременности (ПНБ), или привычный выкидыш – наличие у женщины двух и более потерь клинических беременностей в сроках до 22 недель по данным Российских клинических рекомендаций [1]. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) определяет ПНБ как две или более потери беременности до 24 недель [2]. Распространенность ПНБ составляет от 1 до 5 %, однако истинную частоту ПНБ трудно оценить из-за неоднородности определений и критерии [3]. Этиология ПНБ остается нерешенным вопросом, она включает многие модифицируемые и не модифицируемые факторы, но даже после тщательной оценки этиологии и факторов риска ПНБ до 75 % случаев остаются необъяснимыми [3].

Достижение удовлетворительных результатов сохранения беременности имеющимися методами лечения остается сложной, трудновыполнимой задачей, особенно в случаях необъяснимых повторных выкидышей. Кроме того, ПНБ наносит значительные страдания многим семьям и приводит к серьезным социально-экономическим потерям [3].

В последние годы стало известно о важности посттрансляционных модификаций белков (ПТМБ) в различных физиологических и патологических процессах [4].

ПТМБ – катализируемые специфическими ферментами превращения структуры белков, завершающие формирование их молекулы или участвующие в регуляции функций этой молекулы. ПТМБ представляют собой процесс добавления или удаления химических групп из аминокислотных остатков в полипептидной цепи, что увеличивает функциональное разнообразие белков и определяется как модификация боковых цепей аминокислот после синтеза белка [5]. Эти модификации влияют на рост и дифференцировку клеток, участвуют в поддержании целостности клеточного цикла и апоптоза и регулируют множество биологических процессов. Исследования ПТМБ активно проводятся в контексте онкологических, сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [6].

Беременность представляет собой результат взаимодействия множества регуляторных систем, и аномалия на любом из этих уровней может привести к прерыванию беременности. Генетические исследования последних лет подтвердили, что частота анеуплоидии при ПНБ и спорадических выкидышах не имеет статистически значимых различий. Все это указывает на то, что механизмы возникновения спорадических выкидышей и ПНБ могут быть схожими [7].

ПТМБ играют важную роль в регуляции процессов имплантации эмбриона, эмбрионального развития, формирования плаценты и иммунного ответа матери и плода, что имеет важное значение для понимания патологических механизмов ПНБ [5]. Изучение ПТМБ может прояснить значение модифицированных белков в патогенезе ПНБ, а также способствовать разработке более эффективных диагностических/прогностических

инструментов и более целенаправленных методов лечения. Однако количество исследований, посвященных роли ПТМБ в ПНБ, на сегодняшний день, остается ограниченным, а полученные сведения не систематизированы, что послужило основанием для настоящего обзора.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Оценить роль ПТМБ в патогенезе ПНБ, а также определить потенциальные биомаркеры и терапевтические мишени ПНБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска публикаций

Проведен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed/MEDLINE и Google Scholar. Стратегия поиска включала следующие ключевые слова и их сочетания на русском и английском языках: привычное невынашивание беременности; посттрансляционные модификации белков; гликозилирование; фосфорилирование; сумоилирование; убиквитинирование; метилирование; ацетилирование; пальмитоилирование; *miscarriage*; *pregnancy loss*; *posttranslational modifications*; *glycosylation*; *phosphorylation*; *sumoylation*; *ubiquitination*; *methylation*; *acetylation*; *palmitoylation*. Поиск выполнялся среди исследований, опубликованных до декабря 2024 г.

Независимо друг от друга все авторы проводили скрининг названий и аннотаций выявленных статей, при обнаружении релевантных исследований извлекался полный текст соответствующей статьи. Дубликаты и неполнотекстовые версии статей были исключены. Полнотекстовые версии статей оценивались на предмет соответствия следующим критериям включения: работа опубликована на английском или русском языках с 2014 по 2024 гг.; опубликована в рецензируемом научном издании; представляет собой обзор литературы, экспериментальное или клиническое исследование, содержащее указанные ключевые слова; описывает роль конкретной ПТМБ в репродуктивной функции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ПТМБ относится к нематричным процессам и является причиной образования множественных форм белков. Известно около 400 типов реакций ПТМБ, каждый из которых затрагивает ограниченный круг белков. В настоящее время установлено, что синтез белков не заканчивается на рибосомах, после этого начинается следующая стадия превращения белков – процессинг (от англ. processing – обработка), или ПТМБ. После того как пептидная (белковая) цепь отходит от рибосомы, она принимает свою биологически активную форму, т.е. сворачивается определенным образом. Однако, часто это невозможно до тех пор, пока новообразованная

полипептидная цепь не подвергается процессингу, который является завершающим этапом биосинтеза белка. ПТМБ протекает в шероховатой эндоплазматической сети, на поверхности которой расположены рибосомы, а также в комплексе Гольджи. Функциональный смысл реакций ПТМБ заключается в том, что они позволяют управлять активностью белка или целых групп белков в ответ на изменяющиеся потребности клетки. Специфичность этих реакций открывает перспективу избирательного воздействия на процессинг и, следовательно, функцию тех или иных белков [8].

Достижения в области масс-спектрометрии за последние два десятилетия значительно расширили список известных ПТМБ в биологии, и по мере совершенствования инструментальной базы этот список, несомненно, будет расти. Ниже приводится описание ПТМБ, которые уже подробно изучены.

Гликозилирование

Гликозилирование — один из наиболее распространенных, но и самых сложных процессов ПТМБ. В его основе лежит механизм, благодаря которому определенные аминокислотные остатки в белках соединяются с углеводами, образуя гликозидные связи под воздействием ферментов, называемых гликозилтрансферазами, которые обеспечивают процессы в различных биологических функциях и модуляции активности белков [9].

Существует несколько типов гликозилирования, включая N-, O-, C-, S- и P-гликозилирование, каждый из которых имеет свои особенности и функции. Различные типы гликозилирования могут влиять на стабильность, срок жизни и функциональную активность белков, а также играть важную роль в клеточной адгезии, межклеточном взаимодействии в иммунной системе.

O-Глюкозаминирование (*O-GlcNAcylation*) представляет собой распространенную ПТМБ, которая существенно влияет на функциональные свойства белков. Данный процесс регулируется двумя важными ферментами: O-GlcNAc-трансферазой (OGT), которая добавляет глюкозаминовый остаток, и O-Глюкозаминазой (OGA), ответственной за его удаление. O-Глюкозаминирование выполняет важную роль в поддержании геномной стабильности, эпигенетической регуляции, регуляции синтеза и деградации белков, метаболических путях, сигнальных каскадах и процессе апоптоза. Исследования показывают, что OGT может быть связана с различной патологией, включая неблагоприятные изменения в развитии нервной системы плода [10]. Все это подчеркивает значимость O-Глюкозаминирования в понимании не только нормальных физиологических процессов, но и в развитии патофизиологии многих заболеваний.

Экспрессия OGA имеет важное значение для жизнеспособности эмбрионов и плодов. В работах de Lima Castro M. et al. (2023) у экспериментальных мышей, у которых был удален ген OGA, наблюдалась повышенная перинатальная смертность. Вероятно, данное явление связано с динамикой уровня циркулирующей глюкозы

и уменьшением запасов гликогена в печени, что указывает на чувствительность гликозилирования к метаболическим состояниям организма [11].

Гипоксия, возникающая в процессе ее развития плаценты, является одной из главных причин разнообразных осложнений беременности, сосудистых аномалий плаценты и невынашивания [12]. Существенное влияние на функцию плаценты оказывает увеличенное O-Глюкозаминирование, вызванное потерей OGA, что способно приводить к ослаблению васкуляризации в области обмена веществ между матерью и плацентой [13]. Ruane P.T. et al. предположили, что O-Глюкозаминирование способствует ускорению дифференцировки трофобласта [14]. Также Liu J. et al. указывают на то, что активируются цистатионин-γ-лиаза (CSE) и ядерный рецептор подсемейства 4, член группы A 3 (NR4A3) при высоком уровне O-Глюкозаминирования; это активирование подавляет синцитиализацию трофобласта и приводит к выработке H₂S [15].

O-Глюкозаминирование служит ключевым модулятором транскрипционной активности. Экспрессия аквапорина-3 (AQP3) усиливается под воздействием O-Глюкозаминирования, который взаимодействует с фактором транскрипции белка 1 (SP1). Уменьшение миграции трофобластов плаценты человека наблюдается при подавлении AQP3. Одной из мишенией O-Глюкозаминирования на участке Ser40 является вариант гистона H₂A, необходимый для участия в процессе дифференцировки стволовых клеток трофобласта [16]. Активность индуцируемого гипоксией фактора-1 альфа (HIF-1α), крайне важного для развития сосудистой системы плаценты, возрастает при снижении уровня O-Глюкозаминирования [17].

Рост плаценты и транспортировка глюкозы и аминокислот в основном контролируются двумя ключевыми протеинкиназами — AMPK-активируемой протеинкиназой (AMPK) и мишенью рапамицина у млекопитающих (mTOR). Важным ферментом в пути синтеза гексозаминов (НВР) является фруктозо-6-фосфатамиidotрансфераза, известная как глутаминофруктозо-6-фосфатамидотрансфераза (GFAT). Данный фермент играет критическую роль в контроле пролиферации трофобласта посредством сигнального пути PI3K/Akt/mTOR, который необходим для поддержания оптимального баланса питательных веществ в плаценте [18].

AMPK регулирует локализацию, экспрессию и селективность OGT. Он обладает способностью прямо или косвенно подавлять активность mTOR и фосфорилировать белок GFAT, снижая его активность. В плаценте человека он формирует сигнальный путь mTOR и поддерживает уровень OGT, тем самым влияя на дифференцировку трофобласта [19].

Основными факторами, ведущими к ПНБ, считаются низкое качество эмбрионов и нарушения в функционировании эндометрия. В процессе созревания яйцеклеток происходит увеличение экспрессии OGA и снижение уровня O-Глюкозаминирования. O-Глюкозаминирование улучшает пролиферативные, миграционные и инвазивные способности клеток, а также

их адгезию, что содействует успешной имплантации эмбриона за счет регулировки рецептивности эндометрия [20].

Имеются сведения, что с наличием О-Глюкозаминирования может быть связано развитие хронических воспалительных процессов в плаценте. Дисфункция в регуляции сигнального пути гексозаминов (HSP) и О-Глюкозаминирование может быть механизмом, ответственным за эмбриотоксические эффекты, вызванные гипергликемией [21]. Поэтому снижение уровня гликозилирования белка проминина-1 может также негативно влиять на возможность имплантации бластоциты в матку.

N-гликозилирование. В рамках *N*-гликозилирования наиболее активными ферментами являются *N*-ацетилглюкозаминтрансферазы V (GnT-V) и III (GnT-III). Несмотря на то, что роль GnT-III в контексте беременности у здоровых женщин и при ПНБ до конца не выяснена, GnT-V, как предполагается, способна влиять на инвазию трофобласта через изменение β 1,6-GlcNAc на интегрине α 5 β 1. *N*-гликозилирование, будучи одним из ключевых медиаторов межклеточной коммуникации и взаимодействия, играет важную роль в нормальном функционировании иммунной системы.

Yu M. et al. установили, что *N*-гликозилирование влияет на рецептивность эндометрия [22]. Некоторые исследования также показали, что альфа-1,3-маннозилтрансфераза (ALG3) и компоненты олигомерного комплекса Гольджи 5 (COG5) могут приводить к врожденным нарушениям гликозилирования [23, 24]. Эти механизмы гликозилирования могут быть тесно связаны с патогенезом ПНБ.

О-фукозилирование белка. Протеин-О-фукозилтрансфераза 1 (roFUT1) является ключевым ферментом, который катализирует процесс О-фукозилирования белков, влияющих на имплантацию эмбриона. Этот фермент регулирует выработку белка циклина и активирует сигнальные пути MAPK и PI3K/Akt, что способствует пролиферации трофобластов [25]. Эпирегулин усиливает экспрессию roFUT1, увеличивая О-фукозилирование активатора плазминогена и активируя сигнальный путь PI3K/Akt. Это, в свою очередь, способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (EMT) трофобlasta и улучшает имплантацию эмбриона.

RoFUT1 также положительно коррелирует с О-фукозилированием молекулы Notch1 в определенных пределах. При снижении активности roFUT1 наблюдается уменьшение активности Notch1, что приводит к снижению транскрипционной активности пролактина и инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок-1 (IGFBP1), а также к нарушениям децидуализации стромальных клеток эндометрия [26]. Фукозилтрансфераза IV (FUT4) играет важную роль в биосинтезе α 1,3-фукозилированных гликанов, переносимых гликопротеинами. Сигнальный каскад miR-200c/FUT4/ α -1,3-фукозилирование (LeY)/CD44/Wnt/ β -катенин вносит значительный вклад в восприимчивость матки. MiR-200c ингибирует α -1,3-фукозилирование, в то время как LeY активирует CD44, взаимодействуя с FUT4, что приводит

к ингибираванию сигнального пути Wnt/ β -катенин и снижению рецептивности эндометрия [27].

Таким образом, гликозилирование белков оказывает значительное влияние на функции трофобласта, децидуальных стромальных клеток и децидуальных иммунных клеток, выполняя важную роль в поддержании иммунологической толерантности во время беременности, поэтому исследования процессов гликозилирования белков представляют значительный интерес для изучения иммунопатогенеза ПНБ.

Фосфорилирование

Фосфорилирование является наиболее распространенной модификацией ПТМБ. Было предложено, что аномальная плацентация или нарушение инвазии трофобластов могут быть основными причинами ПНБ у женщин [28]. Снижение пластичности эндометрия также связано с ПНБ. У пациенток с ПНБ наблюдается значительное снижение уровней экспрессии компонента 2 эзоцистного комплекса (SEC5) в децидуальных макрофагах, что ингибирует поляризацию M2 и фосфорилирование STAT6 [29]. Клетки M2, помимо уменьшения воспалительной реакции, играют важную роль в восстановлении тканей и обеспечении иммунной устойчивости плода на протяжении беременности.

Вневорсинчатые трофобласты (EVT) активно стимулируются к пролиферации и инвазии, когда децидуальные макрофаги поляризуются в M2 *in vitro*. Рецептор формилпептида 2 (FPR2) может регулировать функции трофобласта через сигнальный путь PI3K/AKT [30]. Способность линий EVT и первичных клеток к миграции и инвазии существенно снижается при высоких уровнях белка эзрина и его фосфорилированной активированной формы. По данным Gao L. et al., повышенное содержание молочной кислоты, вырабатываемой трофобластом, в децидуальной оболочке у женщин с ПНБ может вызывать поляризацию макрофагов в M1, что происходит через путь HIF-1 α /SRC/LDHA. ПНБ также связано с аномальной экспрессией β 3-интегрина [31].

Cai X. et al. продемонстрировали, что фосфорилированный белок Nur77 контролирует восприимчивость эндометрия через путь β 3-интегрин/FAK [32]. При ПНБ наблюдается гиперфосфорилирование STAT3, которое ингибирует пролиферацию регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и снижает секрецию трансформирующего фактора роста (TGF)-1 β и интерлейкина (IL)-10 [33]. Высокие уровни белка SPARCL отвечают за снижение активности фосфорилирования ERK и экспрессию Fos и Jun, что подавляет миграцию и инвазию EVT [34]. Подавляя фосфорилирование STAT3, недостаточная активность индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) может нарушить пролиферацию и миграцию трофобластов, что в конечном итоге приводит к ПНБ.

Активность различных сигнальных путей регулируется через модификации фосфорилирования. Поскольку фосфорилирование белков значительно влияет на большинство жизненных процессов, крайне важно развивать методы, нацеленные на конкретные фосфорилируемые соединения. Постоянное развитие технологий и научных исследований в области

фосфорилирования открывает новые возможности для диагностики и лечения ПНБ.

Сумоилирование

Сумоилирование включает добавление небольших убиквитиноподобных модификаторов (SUMO) к определённым мишениям ковалентным и обратимым образом. В настоящее время идентифицированы четыре различных подтипа SUMO. Примечательно, что они, по-видимому, проявляют пространственную специфичность: SUMO-1 локализован в ядерной оболочке ооцитов, тогда как SUMO-2 и SUMO-3 расположены внутри ядра. Во время мейоза SUMO-1 преимущественно локализуется на полюсах веретена деления, тогда как SUMO-2 и SUMO-3 концентрируются в центросоме [35]. Эти наблюдения указывают на определённую роль SUMO в развитии яйцеклеток.

Сумоилирование регулируется семейством сентрин-специфичных протеаз (SENPs) [35]. Septin2 может быть модифицирован с помощью SUMO; септины необходимы для хромосомной конгрессии и мейотической прогрессии [35].

Jones K.T. отметил, что если бы секурин оставался в неизменном состоянии, прогрессирование мейоза с помощью комплекса, стимулирующего анафазу (APC, anaphase-promoting complex), было бы затруднено [36]. В моделях трансгенных мышей нокдаун десумоилирующих ферментов SENP1 и SENP2 приводит к развитию беременности с нежизнеспособными эмбрионами, а также к аномальной дифференцировке трофобласта плаценты и пролиферации клеток [37]. Yu H.I. et al. обнаружили, что для экстраэмбрионального и эмбрионального развития, опосредованного SENP2, требуется SUMO2/3 [38]. Исследование Huang C.J. et al. показало, что дефицит SENP7 приводит к прогрессирующей трансформации эмбрионов, при этом у этих эмбрионов наблюдается различная степень повреждения ДНК и трудности с переходом в стадию бластоцисты [39].

Сумоилирование имеет важное значение для созревания ооцитов, а также оно критично для контроля активности белков цитоскелета [40], однако его специфический молекулярный механизм остается неясным. Исследования показали, что отсутствие UCB9 в клетках цыплят приводит к кумулятивному накоплению хромосомных нарушений [41]. Nacerddine K. et al. отметили, что эмбрионы, у которых отсутствовал UCB9, умирали из-за дефектов сегрегации хромосом [42].

Polo-подобная киназа 1 (PLK1), относящаяся к семейству polo-подобных и серин/треониновых киназ, играет важную роль в фосфорилировании серин-137 и треонин-210, что существенно влияет на активность контрольных точек веретена деления. Функция PLK1 в организации микротрубочек и полюсов веретена связана с SUMO-1, а его локализация и функция кинетохора в PLK1 модифицируются и регулируются SUMO-2/3 [43].

Ошибки в мейозе яйцеклеток и регуляции клеточного цикла могут предрасполагать яйцеклетки к анеуплоидии, что потенциально может привести к выкидуши. Таким образом, исследования SUMO, обеспечивают

новую теоретическую базу для скрининга эуплоидных эмбрионов, тем самым расширяя наше понимание эмбрионального развития.

Убиквитинирование

Убиквитинирование представляет собой процесс, в ходе которого убиквитин ковалентно связывается с белками-мишениями-субстратами при помощи ряда ферментов. Убиквитинирование регулирует различные клеточные процессы, такие как репарация ДНК, клеточный цикл, аутофагия и регуляция транскрипции. Ферменты, ответственные за убиквитинирование, делятся на три класса: активирующие убиквитин (E1), конъюгирующие убиквитин (E2) и убиквитинлигазы (E3). Эти ферменты отвечают за активацию, связывание и лигирование убиквитина, обеспечивая нормальное протекание процесса убиквитинирования. Белки E1 активируют убиквитин с помощью АТФ, причем UBA1 является представителем семейства E1 и играет ключевую роль в процессе оплодотворения. Белки E2 определяют конкретный способ соединения цепи убиквитина, в то время как E3 связывает целевой белок с определённым E2, что позволяет выбирать тип убиквитинированного белка. Деубиквитинизирующие ферменты (DUBs) включают ряд классов, таких как убиквитинспецифические протеазы (USP), опухолевые протеазы яичников (OTU), убиквитинкарбоксил-концевые гидролазы (UCHs), металлопептидазы, ассоциированные с доменом Josephin/MPN (JAMMs), а также белки, индуцируемые хемотаксическими белками моноцитов (MCPIPs) [44].

USP25 и USP36 являются членами семейства деубиквитинизирующих ферментов (DUBs). Исследование, проведённое Ding J. et al. показало, что уровень USP25 снижен в тканях ворсинок плаценты у пациенток с ПНБ. Ось miR-27a-R3p/USP25 может влиять на миграцию и инвазию трофобласта, контролируя нисходящую передачу сигналов Wnt [45]. Это открытие подчеркивает важность USP25 в процессе инвазии трофобластов и возможные механизмы, через которые он участвует в патогенезе ПНБ.

Кроме того, было высказано предположение, что другой деубиквитинизирующий фермент, USP2a, может деубиквитинировать β -катенин, тем самым усиливая инвазию трофобласта через путь PI3K/Akt/GSK3 β / β -катенин [46]. Все это указывает на потенциальную роль USP2a в регуляции процессов, необходимых для нормального трофобластического развития.

USP36, регулируя DHX33-DEAH-бокс-РНК-геликазу, вносит значительный вклад в выработку рибосомальной РНК и трансляцию мРНК. Он также контролирует активность ядрышек, деубиквитинируя такие белки, как нуклеофосмин/B23 и фибрillарин. Дефицит USP36 на стадии морулы приводит к индукции апоптоза, что, в свою очередь, может вызывать предимплантационную гибель [47]. Эти данные подчеркивают важность DUB в регуляции ключевых процессов в репродуктивной биологии и указывают на их потенциальную роль в нарушениях, связанных с репродукцией.

Убиквитинлигазы E3 являются ключевыми компонентами системы убиквитин-протеаза, играя важную

роль в регуляции инвазии и миграции трофобластов плаценты человека. К числу таких лигаз Е3 относятся β -TrCP, Fbxw8, белки семейства Cullin и белки семейства Cbl. Эти лигазы участвуют в контроле клеточного цикла трофобластов, включая процессы апоптоза, пролиферации и дифференцировки. Апоптоз трофобластов регулируется такими белками, как Mcl-1 и MDM2, в то время как пролиферация и дифференцировка зависят от Fbxw8 [48]. MDM2 также необходим для поддержания целостности клеточного цикла, что подчеркивает его важность в клеточной регуляции. Недостаточная регуляция белка SKP2 в децидуальной ткани была связана с ПНБ.

Wu L. et al. предполагают, что MALAT1, антисмысловой транскрипт, ассоциированный с метастазированием аденокарциномы легкого, может привлекать лигазу Е3 для участия в инвазии трофобlasta [49]. Кроме того, убиквитинирование Е3 MIB2 играет важную роль в контроле мейоза ооцитов путем активации DLL3, который регулирует мейоз ооцитов по пути AKT [50].

Созревание яйцеклеток тесно связано с процессами убиквитинирования ооцитов, которые играют важную роль в регуляции мейоза. Циклин В1 является необходимым для этого процесса белком. Убиквитинирование беклина 1, важного регулятора аутофагии, способствует активности Vps34, однако белок синдрома Вискотта – Олдрича (WASP) ингибитирует убиквитинирование беклина 1, что приводит к инактивации Vps34 и ингибированию аутофагии [51]. Кроме того, недавно было установлено, что Inc-HZ08 способствует убиквитинированию и деградации PI3K, что подавляет рост трофобlasta через активацию путем PI3K/pAkt/p21/CDK2, что в свою очередь может приводить к выкидышу [52].

Другое исследование обнаружило, что деубиквитиназа OTU, обладающая специфичностью к линейным связям, может активировать механизм сборки линейных убиквитиновых цепей (LUBAC). Данный механизм предотвращает аутоубиквитинирование, связанное с линейным полиубиквитином, и связано с гибелью клеток и выработкой интерферона I типа [53]. Важно отметить, что многие физиологические процессы в организме, такие как аутофагия, клеточный метаболизм и апоптоз, опосредуются убиквитинированием белков.

Однако, несмотря на значимый прогресс в понимании роли убиквитинирования в различных клеточных процессах, необходимо провести дополнительные исследования для выявления влияния убиквитинирования на ПНБ и возможные терапевтические подходы для коррекции этих нарушений.

Метилирование

Метилирование белков представляет собой ферментативный процесс, в ходе которого метильные группы переносятся на определенные остатки аминокислот в белках. Наиболее распространенные мишени для метилирования включают лизин, аргинин, гистидин, цистеин и аспарагин. Эта модификация может влиять на функции белков, их взаимодействие с другими молекулами и регуляцию различных клеточных процессов.

Остатки лизина могут подвергаться различным уровням метилирования: монометилированию, диметилированию и trimетилированию. Напротив, остатки аргинина могут быть монометилированы, а также подвергаться симметричному или асимметричному диметилированию. Эти различия в процессе метилирования оказывают влияние на функциональные свойства белков и их роли в клеточных процессах.

Метилирование белков можно классифицировать на две основные категории в зависимости от того, какие белки подвергаются модификации: гистоновое и негистоновое. Гистоновое метилирование в значительной степени связано с регуляцией транскрипции генов, поскольку оно влияет на структуру хроматина и доступность ДНК для машин транскрипции. Негистоновое метилирование, в свою очередь, затрагивает любые белки и играет важную роль в различных клеточных функциях, включая сигнальный транскрипт, клеточный цикл и метаболизм.

Негистоновое метилирование, регулируемое белковыми аргининметилтрансферазами (PRMTs) и белковыми лизинметилтрансферазами, представляет собой важный механизм, который влияет на клеточные сигнальные пути, стабильность белков и трансляцию мРНК, а также участвует во многих критически важных биологических процессах. В женской репродуктивной системе были выявлены аргининметилтрансферазы 1, 3 и 6, что подчеркивает их потенциальную роль в регуляции репродуктивных функций [54].

Исследования показывают, что PRMT1 имеет ключевое значение для восстановления поврежденной ДНК, и эмбрионы мышей, лишённые этого белка, не выживают. Отсутствие PRMT3 также приводит к уменьшению размера эмбрионов и задержке их роста и развития [55]. Эти данные указывают на то, что аргининметилтрансферазы играют решающую роль в нормальном развитии эмбрионов и могут быть связаны с ПНБ.

Согласно исследованиям, существует связь между PRMT3, асимметричным диметиларгинином (ADMA) и оксидом азота (NO), где ADMA, ингибируя синтазу оксида азота (NOS), образуется в результате метилирования аргинина в белках PRMT [56]. По данным недавнего исследования, у женщин с ПНБ наблюдается сниженная активность NOS по сравнению с контрольной группой, что может негативно влиять на беременность [56].

Кроме того, метилирование белков CXc, Rab и CAAX завершается реакцией, катализируемой изопренилцистеинкарбоксиметилтрансферазой (LCMT). Исследования показали, что эмбрионы с дефицитом LCMT погибают в середине беременности, однако конкретный механизм, через который LCMT влияет на развитие эмбрионов, остается неясным [57].

Метилирование гистонов играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов и поддержании геномной стабильности, что в свою очередь существенно влияет на развитие эмбрионов до их имплантации. Метилирование гистонов, таких как H3K4, H3K27, H3K9 и H3K36, связано с важными процессами, происходящими на ранних стадиях развития эмбрионов

млекопитающих [58]. Метилирование остатка H3K9, в частности, участвует в поддержании стабильности генома и в подавлении экспрессии специфических для данного типа клеток генов. Аномалии в перепрограммировании H3K9me3 могут приводить к нарушениям активации генома в зиготах, что указывает на его важность для правильного развития [59]. G9a, являясь ключевым ферментом, ответственным за метилирование H3K9, играет важную роль в процессах, связанных с гипоксией, раком, а также в ранних стадиях эмбрионального развития. Исследования показали, что экспрессия G9aMT и уровня метилированного гистона H3-K9 в свежей ткани децидуальной оболочки эндометрия у женщин, перенесших ПНБ, были значительно ниже среднего уровня [60]. Тем не менее, остается неясным, как именно уровень метилирования H3-K9 и активность G9a соотносятся с ПНБ. Понимание этого взаимодействия может быть критически важным для разработки новых подходов к диагностике и лечению состояний, связанных с ПНБ. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для выяснения точных механизмов действия метилирования гистонов в контексте репродуктивной биологии и его влияния на успешность беременности.

Метилирование ДНК было предложено как потенциальный механизм, способствующий возникновению ПНБ [61]. Однако наряду с этим, метилирование гистона H3K27 также играет важную роль в процессах, независимых от метилирования ДНК, связанных с импринтингом. Конкретно, модификация H3K27me3 способствует модуляции экспрессии генов, подавляя их активность и влияя на клеточную дифференцировку, а также на развитие и прогрессирование различных заболеваний.

В ходе эмбрионального развития динамические изменения в H3K27me3 могут указывать на выбор путей клеточной дифференцировки. Этот маркер также участвует в регуляции бивалентных генов, поддерживая плюрипотентность эмбриональных стволовых клеток. H3K27me3 идентифицировали как маркер импринтинга XIST, который играет важную роль в инактивации X-хромосомы [62].

Интересно, что потеря импринтинга H19/IGF2 была обнаружена в децидуальной оболочке у пациенток с ПНБ. Это несоответствие кажется тесно связанным с недостатком ингибирующего гистонового маркера H3K27me3 [63]. Такой дисбаланс в метилировании может указывать на потенциальную предрасположенность к ПНБ.

Fatima N. et al. использовали модель структурного уравнения для обоснования корреляции между метилтрансферазами и развитием эмбриона у пациенток с ПНБ [64]. Такие исследования подчеркивают сложность молекулярных механизмов, связанных с метилированием, и показывают, что метилированные модификации белков могут проявлять непредсказуемое скрытое значение при терапии ПНБ. Это открывает новые перспективы для разработки подходов к лечению и понимания причин ПНБ.

Ацетилирование

Ацетилирование представляет собой процесс переноса ацетильных групп на остатки лизина или на N-конец белка. Этот механизм особенно важен для регуляции активности гистонов, где гистонацетилтрансферазы и деацетилазы (HDAC) поддерживают гомеостаз в клетках. Ацетилирование гистонов связано с активацией экспрессии генов, в то время как деацетилирование часто приводит к подавлению генов.

Исследования показали, что ингибирование активности ферментов HDAC с помощью трихостатина А может ограничить инвазию трофобlasta. Более того, трихостатин А также способствует децидуализации стромальных клеток эндометрия, что имеет важное значение для поддержания нормальной репродуктивной функции [65].

Ацетилирование гистонов играет ключевую роль в регуляции экспрессии цитокинов, и один из важных регуляторов этого процесса — цитратлиаза АТФ (ACLY). Исследование Chen X. et al. показало значительное снижение уровня ACLY в ворсинках хориона плаценты у пациенток с ПНБ по сравнению с контрольной группой. Это снижение приводит к ингибированию ацетилирования гистонов и вызывает дисбаланс в соотношении макрофагов M2 и M1, что может негативно сказаться на иммунных реакциях в плаценте [66].

Дополнительно, Wang P. et al. отметили, что у пациенток с ПНБ наблюдается снижение уровня HDAC в ворсинках хориона и повышение транскрипционной активности фактора транскрипции EB (TFEB). Увеличение активности TFEB приводит к чрезмерной активации аутофагии, что может подавить рост трофобlasta [67]. Это указывает на то, что нарушения в механизмах ацетилирования и их регуляторов могут способствовать развитию ПНБ.

HDAC (гистонацетилнезависимые деацетилазы) класса I, включая HDAC1, HDAC2, HDAC3 и HDAC8, играют важную роль в предимплантационном эмбриональном развитии и других жизненно важных процессах, таких как активация контрольных точек и репарация ДНК. Эти ферменты участвуют в поддержании гомеостаза метилирования ДНК и регулируют экспрессию генов, что критично для нормального развития эмбрионов. HDAC1 и HDAC2 способствуют метилированию ДНК по всему геному; эмбрионы с нарушенными функциями этих HDAC обречены на гибель на стадии морулы [68]. Это подчеркивает их важность в ранних этапах эмбрионального развития, когда правильное метилирование необходимо для нормальной клеточной дифференцировки и геномной стабильности.

Дефицит HDAC3 также имеет свои последствия: как показано в исследовании Bhaskara S. et al., его недостаток ведет к удлинению S-фазы клеточного цикла и повреждению ДНК [69]. Это свидетельствует о том, что HDAC3 играет критическую роль в контроле клеточного цикла и поддержании геномной целостности в клетках.

Дополнительно, в исследовании Kim T.H. et al. было отмечено снижение экспрессии HDAC3 в матке

у пациенток с бесплодием, вызванным эндометриозом [70]. Это открывает новые перспективы для понимания связи между изменениями в активности HDAC и репродуктивными расстройствами, что может указать на важные механизмы для разработки новых терапевтических подходов.

В целом, эти данные подчеркивают чрезвычайное значение HDAC класса I для эмбрионального развития и репродуктивной функции, а также необходимость дальнейшего изучения их роли в ПНБ.

Негистоновое ацетилирование представляет собой важный процесс, при котором ацетильные группы прикрепляются к лизиновым остаткам белков, отличным от гистонов. Этот процесс осуществляется лизинацетилтрансферазами (KATs) и лизиндеацетилазами (KDAC), которые играют ключевую роль в регулировании функциональности белков в клетках [71]. Семейства KAT можно классифицировать на три основных группы: GCN5, CBP/p300 и MYST, каждая из которых имеет свои специфические функции и механизмы действия. Эти ферменты участвуют в ацетилировании различных белков, включая транскрипционные факторы, ферменты, ответственные за метаболизм, и белки, участвующие в клеточной сигнализации, тем самым влияя на множество клеточных процессов. С другой стороны, лизиндеацетилазы (KDAC) делятся на два основных класса: Zn²⁺-зависимые и NAD⁺-зависимые сиртуиндеацетилазы. Zn²⁺-зависимые KDAC, такие как HDAC1 и HDAC2, играют роль в деацетилировании, что приводит к подавлению экспрессии генов, тогда как NAD⁺-зависимые сиртуиновые деацетилазы (например, SIRT1) регулируют различные клеточные процессы, включая метаболизм и старение. Несмотря на то, что KAT и KDAC уже изучены, остаются неопределенными многие аспекты их взаимодействий с конкретными субстратами и механизмами, которые они используют для регулирования белковой функциональности [71]. Ожидается, что дальнейшие исследования в этой области помогут лучше понять роль негистонового ацетилирования в различных физиологических и патофизиологических процессах, включая ПНБ.

Открытие ацетилирования а-тубулина и транскрипционного фактора p53 стало важным шагом в понимании роли негистонового ацетилирования в клеточных процессах. Например, старение яйцеклеток после овуляции связано с аномальным ацетилированием а-тубулина, что может влиять на fertильность женщин [72]. Исследования показывают, что дефекты в механизмах ацетилирования а-тубулина приводят к нарушению сборки мейотического веретена в ооцитах и сперматозоидах, тем самым снижая показатели fertильности и способствуя аномалии в морфологии женских и мужских гамет [73], что указывает на специфические аспекты, касающиеся половых клеток.

KAT6A, лизинацетилтрансфераза, играет важную роль в регуляции экспрессии ряда генов, связанных с развитием, включая гены, отвечающие за формирование сердца и нервной системы [74]. Аномальное ацетилирование белков также отмечается у младенцев с врожденными пороками сердца [75].

Изучение митохондриальных деацетилаз, таких как Sirt3, показало, что они могут модулировать окислительный стресс в кровеносных сосудах и оказывать защитное влияние на функцию эндотелия [76].

Таким образом, многочисленные исследования подчеркивают, что ацетилирование значительно влияет на эмбриональное развитие через механизмы транскрипции, трансляции и белковых взаимодействий. Эти процессы могут иметь ключевое значение для развития ПНБ, открывая новые теоретические основы и методы для дальнейших исследований в данной области. Понимание влияния негистонового ацетилирования на репродуктивное здоровье создает новые возможности для разработки терапевтических подходов, направленных на улучшение исходов беременности и здоровья потомства.

Пальмитоилирование

Пальмитоилирование, или S-пальмитоилирование, представляет собой важную ПТМБ, в результате которой к белкам добавляется пальмитиновая кислота. Этот процесс осуществляется с помощью ферментов, таких как пальмитоилтрансферазы и депальмитоилазы. Пальмитоилирование влияет на субклеточную локализацию, стабильность и функциональную активность белков, что в свою очередь может играть критическую роль в клеточной сигнализации и поддержании гомеостаза [77]. Данная модификация особенно важна для регулирования клеточной активности, включая дифференцировку клеток и апоптоз. Понимание механизма пальмитоилирования может помочь в разработке новых терапевтических подходов для лечения этих патологий.

Интересно отметить, что в некоторых исследованиях была обнаружена прямая корреляция между ПНБ и процессом пальмитоилирования [78-80]. Это может открывать новые горизонты для изучения механизмов, приводящих к ПНБ, и способствовать поиску новых решений.

Перспективы изучения ПТМБ в прогнозировании привычного невынашивания беременности

Технологии Omics, включая геномику, эпигеномику, транскриптомику, протеомику и метаболомику, обеспечивают целостный и комплексный подход к изучению биологических систем. Протеомика, включающая изучение ПТМБ, являющаяся предметом настоящего обзора, — это систематическое и целостное изучение типов, структур и функций белков, экспрессируемых в клетках или тканях. Протеомные методы, используемые для анализа ПТМБ, можно разделить на анализ на основе антител или анализ на основе масс-спектрометрии (MS). Белковые микрочипы, иммуногистохимия и вестерн-блоттинг демонстрируют широкую популярность как эффективные инструменты для анализа ПТМБ на основе антител. Анализ на основе MS также является мощным методом в изучении ПТМБ. Однако большинство исследований протеомики, изучающих ПНБ, были выполнены с использованием 2D-DIGE или количественных методов, таких как iTRAQ в сочетании с подходами на основе MS. Изучая относительную связь между

модификациями белков и физиопатологическими изменениями, можно найти биомаркеры для диагностики заболеваний. Изучая и интегрируя данные, полученные с использованием различных подходов омики, можно обнаружить и глубже понять знания о базовых молекулярных взаимодействиях и связанных с ними продольных эффектах [6, 15].

Хотя патогенез ПНБ в некоторой степени известен, конкретные диагностические биомаркеры и кандидаты на регуляторные цели ПНБ до сих пор не идентифицированы. Таким образом, исследователи провели различные исследования омики с использованием децидуальной ткани, ткани ворсин и крови пациентов с ПНБ. На сегодняшний день некоторые исследования дают представление о перспективах использования маркеров ПМТБ для прогноза ПНБ.

Вероятно, маркерами ПНБ могут быть транскрипт и экспрессия белка OPG и Syndecan-1, которые были значительно ниже в децидуальных образцах у женщин с ПНБ, чем у женщин с нормальной беременностью [6, 15].

ПМТБ и новые подходы к лечению привычного невынашивания беременности

С ПМТБ тесно связана эпигеномика, изучающая эпигенетические модификации на уровне генома. Наиболее важной и изученной эпигенетической модификацией является метилирование ДНК. Текущие эпигенетические исследования, изучающие ПНБ, в основном сосредоточены именно на изучении метилирования ДНК [54-57]. Эпигенетические механизмы хорошо известны в патофизиологии плода и матери. Найден новый ген риска ПНБ – *CREB5*, и Yu M. et al. показали, что его гипометилирование повысило его экспрессию и вызвало дисфункцию клеток трофобласта, что привело к повторной потере беременности [22]. Факторы окружающей среды, вызывающие гипометилирование *CREB5*, должны быть в центре внимания дальнейших исследований, поскольку это может предложить подходы к причинным вмешательствам для предотвращения ПНБ [22]. Эпигенетическая терапия подразумевает использование лекарств или других методов для воздействия на эти эпигенетические механизмы. Анализы метилирования позволили идентифицировать новые молекулярные мишени для эпигенетической терапии. В терапевтических подходах dCas9 может служить целевой платформой для различных эффекторных белков. Однако, учитывая все ограничения, до сих пор в клиническую практику было введено очень мало эпигенетических препаратов; более того, необходимы дальнейшие исследования в области эпигенетической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПМТБ играют ключевую роль в патофизиологических механизмах ПНБ, влияя на процессы, такие как инвазия трофобласта и имплантация. Применение масс-спектрометрии открыло новые возможности

для их изучения, позволяя выявлять посттрансляционно модифицированные пептиды, которые могут служить биомаркерами. Эпигенетическая терапия может иметь большую точность и меньшие побочные эффекты по сравнению с традиционными методами лечения ПНБ, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи ПМТБ и репродуктивного здоровья. Тем не менее, исследования сталкиваются с проблемами неоднородности терминологии и этическими вопросами, что затрудняет научное взаимодействие и требует разработки новых методологий для более глубокого понимания данной области.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rasmussen Roepke E, Matthiesen L, Rylance R, Christiansen OB. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(11): 1365-1372. doi: 10.1111/aogs.13210
2. Тетруашвили Н.К. Привычный выкидыш. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2017; 4(18): 70-87. [Tetruashvili NK. Habitual miscarriage. *Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training.* 2017; 4(18): 70-87. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2303-9698-2017-00010
3. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1): 98. doi: 10.1038/s41572-020-00228-z
4. Малышкина А.И., Назарова А.О., Батрак Н.В., и др. Медико-социальная характеристика пациенток с привычным невынашиванием беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014; 14(6): 4348. [Malysheksina AI, Nazarova AO, Batrak NV, et al. Sociomedical characteristics of patients with recurrent miscarriage. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2014; 14(6): 4348. (In Russ.)].
5. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., и др. Посттрансляционная модификация и дифференциальная экспрессия белков при плацентарной недостаточности. *Проблемы репродукции.* 2016; 22(6): 115119. [Pogorelova TN, Gun'ko VO, Nikashina AA, Alliluev IA, Botasheva TL. Post-translational modifications and differential expression of proteins in placental insufficiency. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2016; 22(6): 115119. (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro2016226115-119
6. Pieroni L, Iavarone F, Olianas A, et al. Enrichments of post-translational modifications in proteomic studies. *J Sep Sci.* 2020; 43(1): 313-336. doi: 10.1002/jssc.201900804

7. Pan S, Chen R. Pathological implication of protein post-translational modifications in cancer. *Mol Aspects Med.* 2022; 86: 101097. doi: 10.1016/j.mam.2022.101097

8. Tur-Torres MH, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 42: 11-25. doi: 10.1016/j.bpbogyn.2017.03.007

9. Eichler J. Protein glycosylation. *Curr Biol.* 2019; 29(7): R229-R231. doi: 10.1016/j.cub.2019.01.003

10. de Lima Castro M, Dos Passos RR Jr, Justina VD, et al. Physiological and pathological evidence of O-GlcNAcylation regulation during pregnancy related process. *Placenta.* 2023; 141: 43-50. doi: 10.1016/j.placenta.2023.04.018

11. Keembiyehetty C, Love DC, Harwood KR, et al. Conditional knock-out reveals a requirement for O-linked N-Acetylglucosaminase (O-GlcNAcase) in metabolic homeostasis. *J Biol Chem.* 2015; 290(11): 7097-113. doi: 10.1074/jbc.M114.617779

12. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ткаченко В.А. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020; 20(1): 515. [Pestrikova TYu, Iurasova EA, Tkachenko VA. Placental insufficiency as the underlying condition of the complications and outcomes of the gestation period. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020; 20(1): 515. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush2020200115

13. Yang YR, Jang HJ, Lee YH, et al. O-GlcNAc cycling enzymes control vascular development of the placenta by modulating the levels of HIF-1a. *Placenta.* 2015; 36(10): 1063-8. doi: 10.1016/j.placenta.2015.08.001

14. Ruane PT, Tan CMJ, Adlam DJ, et al. Protein O-GlcNAcylation promotes trophoblast differentiation at implantation. *Cells.* 2020; 9(10): 2246. doi: 10.3390/cells9102246

15. Liu J, Shao X, Qin W, et al. Quantitative chemoproteomics reveals O-GlcNAcylation of cystathionine γ -lyase (CSE) represses trophoblast syncytialization. *Cell Chem Biol.* 2021; 28(6): 788-801.e5. doi: 10.1016/j.chembiol.2021.01.024

16. Lima VV, Dela Justina V, Dos Passos RR Jr, et al. O-GlcNAc modification during pregnancy: focus on placental environment. *Front Physiol.* 2018; 9: 1263. doi: 10.3389/fphys.2018.01263

17. Lai Y, Fu Z, Gao Y, Ma N, Li L. Hypoxia-inducible factors (HIFs) in early pregnancy: implications for miscarriaget. *Biol Reprod.* 2024; 111(5): 987-999. doi: 10.1093/biolre/ioae139

18. Shi L, Kang K, Wang Z, et al. Glucose Regulates Glucose Transport and Metabolism via mTOR Signaling Pathway in Bovine Placental Trophoblast Cells. *Animals (Basel).* 2023; 14(1): 40. doi: 10.3390/ani14010040

19. Watkins AJ, Lucas ES, Marfy-Smith S, et al. Maternal nutrition modifies trophoblast giant cell phenotype and fetal growth in mice. *Reproduction.* 2015; 149(6): 563-75. doi: 10.1530/REP-14-0667

20. Han X, Li X, Liu H, et al. OGlcNAc modification influences endometrial receptivity by promoting endometrial cell proliferation, migration and invasion. *Oncol Rep.* 2019; 42(5): 2065-2074. doi: 10.3892/or.2019.7317

21. Wang AJ, Wang A, Hascall V. Detoxification of Hyperglycemia-induced Glucose Toxicity by the Hexosamine Biosynthetic Pathway. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024; 29(2): 71. doi: 10.31083/j.fbl2902071

22. Yu M, Qin H, Wang H, et al. N-glycosylation of uterine endometrium determines its receptivity. *J Cell Physiol.* 2020; 235(2): 1076-1089. doi: 10.1002/jcp.29022

23. Mortimer NT, Fischer ML, Waring AL, et al. Extracellular matrix protein N-glycosylation mediates immune self-tolerance in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118(39): e2017460118. doi: 10.1073/pnas.2017460118

24. Ferrer A, Starosta RT, Ranatunga W, et al. Fetal glycosylation defect due to ALG3 and COG5 variants detected via amniocentesis: complex glycosylation defect with embryonic lethal phenotype. *Mol Genet Metab.* 2020; 131(4): 424-429. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.11.003

25. Liu C, Liang X, Wang J, et al. Protein O-fucosyltransferase 1 promotes trophoblast cell proliferation through activation of MAPK and PI3K/Akt signaling pathways. *Biomed Pharmacother.* 2017; 88: 95-101. doi: 10.1016/j.bioph.2017.01.026

26. Yang Y, Zhang D, Qin H, Liu S, Yan Q. poFUT1 promotes endometrial decidualization by enhancing the O-fucosylation of Notch1. *EBioMedicine.* 2019; 44: 563-573. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.027

27. Zheng Q, Zhang D, Yang Yu, et al. MicroRNA-200c impairs uterine receptivity formation by targeting FUT4 and α 1,3-fucosylation. *Cell Death Differ.* 2017; 24(12): 2161-2172. doi: 10.1038/cdd.2017.136

28. Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev.* 2005; 26(1): 44-62. doi: 10.1210/er.2003-0021

29. Yang L, Zhang X, Gu Y, et al. SEC5 is involved in M2 polarization of macrophages via the STAT6 pathway, and its dysfunction in decidual macrophages is associated with recurrent spontaneous abortion. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10: 891748. doi: 10.3389/fcell.2022.891748

30. Li A, Li S, Zhang C, et al. FPR2 serves a role in recurrent spontaneous abortion by regulating trophoblast function via the PI3K/AKT signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2021; 24(6): 838. doi: 10.3892/mmr.2021.12478

31. Gao L, Xu QH, Ma LN, et al. Trophoblast-derived Lactic Acid Orchestrates Decidual Macrophage Differentiation via SRC/LDHA Signaling in Early Pregnancy. *Int J Biol Sci.* 2022; 18(2): 599-616. doi: 10.7150/ijbs.6781690/cells12050711

32. Cai X, Jiang Y, Cao Z, et al. Mst1-mediated phosphorylation of Nur77 improves the endometrial receptivity in human and mice. *EBioMedicine.* 2023; 88: 104433. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104433

33. Liu B, Wu H, Huang Q, et al. Phosphorylated STAT3 inhibited the proliferation and suppression of decidual Treg cells in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Int Immunopharmacol.* 2020; 82: 106337. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106337

34. Liu X, Zhao J, Luan X, et al. SPARCL1 impedes trophoblast migration and invasion by down-regulating ERK phosphorylation and AP-1 production and altering EMT-related molecule expression. *Placenta*. 2020; 89: 33-41. doi: 10.1016/j.placenta.2019.10.007

35. Chang HM, Yeh ETH. SUMO: From Bench to Bedside. *Physiol Rev*. 2020; 100(4): 1599-1619. doi: 10.1152/physrev.00025.2019

36. Jones KT. Anaphase-promoting complex control in female mouse meiosis. *Results Probl Cell Differ*. 2011; 53: 343-63. doi: 10.1007/978-3-642-19065-0_15

37. Yamaguchi T, Sharma P, Athanasiou M, et al. Mutation of SENP1/SuPr-2 reveals an essential role for de-sumoylation in mouse development. *Mol Cell Biol*. 2005; 25(12): 5171-82. doi: 10.1128/MCB.25.12.5171-5182.2005

38. Yu HI, Hsu T, Maruyama EO, et al. The requirement of SUMO2/3 for SENP2 mediated extraembryonic and embryonic development. *Dev Dyn*. 2020; 249(2): 237-244. doi: 10.1002/dvdy.125

39. Huang CJ, Wu D, Jiao XF, et al. Maternal SENP7 programs meiosis architecture and embryo survival in mouse. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017; 1864(7): 1195-1206. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.03.005

40. Snider NT, Omary MB. Post-translational modifications of intermediate filament proteins: mechanisms and functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(3): 163-77. doi: 10.1038/nrm3753

41. Hayashi T, Seki M, Maeda D, et al. Ubc9 is essential for viability of higher eukaryotic cells. *Exp Cell Res*. 2002; 280(2): 212-21. doi: 10.1006/excr.2002.5634

42. Nacerdine K, Lehembre F, Bhaumik M, et al. The SUMO pathway is essential for nuclear integrity and chromosome segregation in mice. *Dev Cell*. 2005; 9(6): 769-79. doi: 10.1016/j.devcel.2005.10.007

43. Feitosa WB, Hwang K, Morris PL. Temporal and SUMO-specific SUMOylation contribute to the dynamics of Polo-like kinase 1 (PLK1) and spindle integrity during mouse oocyte meiosis. *Developmental biology*. 2018; 434(2): 278-291. doi: 10.1016/j.ydbio.2017.12.011

44. Wang J, Zhou Q, Ding J, et al. The conceivable functions of protein ubiquitination and deubiquitination in reproduction. *Front Physiol*. 2022; 13: 886261. doi: 10.3389/fphys.2022.886261

45. Ding J, Cheng Y, Zhang Y, et al. The miR-27a-3p/USP25 axis participates in the pathogenesis of recurrent miscarriage by inhibiting trophoblast migration and invasion. *J Cell Physiol*. 2019; 234(11): 19951-19963. doi: 10.1002/jcp.28593

46. Wang J, Ding J, Zhang S, et al. Decreased USP2a expression inhibits trophoblast invasion and associates with recurrent miscarriage. *Front Immunol*. 2021; 12: 717370. doi: 10.3389/fimmu.2021.717370

47. Fraile JM, Campos-Iglesias D, Rodríguez F, et al. Loss of the deubiquitinase USP36 destabilizes the RNA helicase DHX33 and causes preimplantation lethality in mice. *J Biol Chem*. 2018; 293(6): 2183-2194. doi: 10.1074/jbc.M117.788430

48. Feng J, Yin H, Baturuhi Dai Y, et al. Research progress of E3 ubiquitin ligase regulating biological behavior of human placental trophoblast cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1124041. doi: 10.3389/fendo.2023.1124041

49. Wu L, Liu Q, Fan C, et al. MALAT1 recruited the E3 ubiquitin ligase FBXW7 to induce CRY2 ubiquitin-mediated degradation and participated in trophoblast migration and invasion. *J Cell Physiol*. 2021; 236(3): 2169-2177. doi: 10.1002/jcp.30003

50. Chen LJ, Zhang NN, Zhou CX, et al. Gm364 coordinates MIB2/DLL3/Notch2 to regulate female fertility through AKT activation. *Cell Death Differ*. 2022; 29(2): 366-380. doi: 10.1038/s41418-021-00861-5

51. Xia P, Wang S, Du Y, et al. WASH inhibits autophagy through suppression of Beclin 1 ubiquitination. *EMBO J*. 2013; 32(20): 2685-96. doi: 10.1038/emboj.2013.189

52. Xie J, Liang T, Zhao J, et al. Lnc-HZ08 regulates BPDE-induced trophoblast cell dysfunctions by promoting PI3K ubiquitin degradation and is associated with miscarriage. *Cell Biol Toxicol*. 2022; 38(2): 291-310. doi: 10.1007/s10565-021-09606-z

53. Heger K, Wickliffe KE, Ndoja A, et al. OTULIN limits cell death and inflammation by deubiquitinating LUBAC. *Nature*. 2018; 559(7712): 120-124. doi: 10.1038/s41586-018-0256-2

54. Wei H, Mundade R, Lange KC, Lu T. Protein arginine methylation of non-histone proteins and its role in diseases. *Cell Cycle*. 2014; 13(1): 32-41. doi: 10.4161/cc.27353

55. Swiercz R, Cheng D, Kim D, Bedford MT. Ribosomal protein rpS2 is hypomethylated in PRMT3-deficient mice. *J Biol Chem*. 2007; 282(23): 16917-23. doi: 10.1074/jbc.M609778200

56. Hao F, Tang LC, Sun JX, et al. Decreased nitric oxide content mediated by asymmetrical dimethylarginine and protein l-arginine methyltransferase 3 in macrophages induces trophoblast apoptosis: a potential cause of recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2021; 36(12): 3049-3061. doi: 10.1093/humrep/deab225

57. Bergo MO, Leung GK, Ambroziak P, et al. Isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase deficiency in mice. *J Biol Chem*. 2001; 276(8): 5841-5. doi: 10.1074/jbc.C000831200

58. Xu R, Li C, Liu X, Gao S. Insights into epigenetic patterns in mammalian early embryos. *Protein Cell*. 2021; 12(1): 7-28. doi: 10.1007/s13238-020-00757-z

59. Matoba S, Liu Y, Lu F, et al. Embryonic development following somatic cell nuclear transfer impeded by persisting histone methylation. *Cell*. 2014; 159(4): 884-95. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.055

60. Fatima N, Ahmed SH, Salhan S, Rehman SM, Kaur J, Owais M, Chauhan SS. Study of methyl transferase (G9aMT) and methylated histone (H3-K9) expressions in unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) and normal early pregnancy. *Mol Hum Reprod*. 2011; 17(11): 693-701. doi: 10.1093/molehr/gar038

61. Zhou Q, Xiong Y, Qu B, et al. DNA Methylation and Recurrent Pregnancy Loss: A Mysterious Compass? *Front Immunol*. 2021; 12: 738962. doi: 10.3389/fimmu.2021.738962

62. Inoue A, Jiang L, Lu F, Suzuki T, Zhang Y. Maternal H3K27me3 controls DNA methylation-independent imprinting. *Nature*. 2017; 547(7664): 419-424. doi: 10.1038/nature23262

63. Wen X, Zhang Q, Zhou L, et al. Intrachromosomal Looping and Histone K27 Methylation Coordinately Regulates the lncRNA *H19*-Fetal Mitogen *IGF2* Imprinting Cluster in the Decidual Microenvironment of Early Pregnancy. *Cells*. 2022; 11(19): 3130. doi: 10.3390/cells11193130

64. Fatima N, Ahmed SH, Chauhan SS, et al. Structural equation modelling analysis determining causal role among methyltransferases, methylation, and apoptosis during human pregnancy and abortion. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 12408. doi: 10.1038/s41598-020-68270-1

65. Sakai N, Maruyama T, Sakurai R, et al. Involvement of histone acetylation in ovarian steroid-induced deciduation of human endometrial stromal cells. *J Biol Chem*. 2003; 278(19): 16675-82. doi: 10.1074/jbc.M211715200

66. Chen X, Song QL, Li ZH, et al. Deletion of ACLY Disrupts Histone Acetylation and IL-10 Secretion in Trophoblasts, Which Inhibits M2 Polarization of Macrophages: A Possible Role in Recurrent Spontaneous Abortion. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 2022: 5216786. doi: 10.1155/2022/5216786

67. Wang P, Zhao C, Zhou H, et al. Dysregulation of Histone Deacetylases Inhibits Trophoblast Growth during Early Placental Development Partially through TFEB-Dependent Autophagy-Lysosomal Pathway. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(15): 11899. doi: 10.3390/ijms241511899

68. Zhao P, Wang H, Wang H, et al. Essential roles of HDAC1 and 2 in lineage development and genome-wide DNA methylation during mouse preimplantation development. *Epigenetics*. 2020; 15(4): 369-385. doi: 10.1080/15592294.2019.1669375

69. Bhaskara S, Chyla BJ, Amann JM, et al. Deletion of histone deacetylase 3 reveals critical roles in S phase progression and DNA damage control. *Mol Cell*. 2008; 30(1): 61-72. doi: 10.1016/j.molcel.2008.02.030

70. Kim TH, Yoo JY, Choi KC, et al. Loss of HDAC3 results in nonreceptive endometrium and female infertility. *Sci Transl Med*. 2019; 11(474): eaaf7533. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf7533

71. Narita T, Weinert BT, Choudhary C. Functions and mechanisms of non-histone protein acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20(3): 156-174. doi: 10.1038/s41580-018-0081-3

72. Lee AR, Thanh Ha L, Kishigami S, Hosoi Y. Abnormal lysine acetylation with postovulatory oocyte aging. *Reprod Med Biol*. 2013; 13(2): 81-86. doi: 10.1007/s12522-013-0172-y

73. Kalebic N, Sorrentino S, Perlas E, et al. α TAT1 is the major α -tubulin acetyltransferase in mice. *Nat Commun*. 2013; 4: 1962. doi: 10.1038/ncomms2962

74. Wiesel-Motiuk N, Assaraf YG. The key roles of the lysine acetyltransferases KAT6A and KAT6B in physiology and pathology. *Drug Resist Updat*. 2020; 53: 100729. doi: 10.1016/j.drup.2020.100729

75. Fukushima A, Zhang L, Huqi A, et al. Acetylation contributes to hypertrophy-caused maturational delay of cardiac energy metabolism. *JCI Insight*. 2018; 3(10): e99239. doi: 10.1172/jci.insight.99239

76. Dikalova AE, Pandey A, Xiao L, et al. Mitochondrial Deacetylase Sirt3 Reduces Vascular Dysfunction and Hypertension While Sirt3 Depletion in Essential Hypertension Is Linked to Vascular Inflammation and Oxidative Stress. *Circ Res*. 2020; 126(4): 439-452. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.119.315767

77. Zhou B, Hao Q, Liang Y, Kong E. Protein palmitoylation in cancer: molecular functions and therapeutic potential. *Mol Oncol*. 2023; 17(1): 3-26. doi: 10.1002/1878-0261.13308

78. Wu L, Li J, Xu HL, et al. IL-7/IL-7R signaling pathway might play a role in recurrent pregnancy losses by increasing inflammatory Th17 cells and decreasing Treg cells. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 76(6): 454-464. doi: 10.1111/aji.12588

79. Zhang M, Zhou L, Xu Y, et al. A STAT3 palmitoylation cycle promotes $T_{H}17$ differentiation and colitis. *Nature*. 2020; 586(7829): 434-439. doi: 10.1038/s41586-020-2799-2

80. Ding J, Yin T, Yan N, et al. FasL on decidual macrophages mediates trophoblast apoptosis: A potential cause of recurrent miscarriage. *Int J Mol Med*. 2019; 43(6): 2376-2386. doi: 10.3892/ijmm.2019.4146

Сведения об авторах

Зиганишин Айдар Миндилярович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: Zigaider@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Дикке Галина Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», e-mail: galadikke@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Мусина Алия Маратовна – студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: aliya_musina_2020@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6183-9930>

Баянова Регина Радиковна – студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Reginaradik44@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2348-3474>

Фролов Алексей Леонидович – кандидат медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий операционным блоком № 2 ГБУЗ МЗ РБ «Республиканский клинический перинатальный центр»; e-mail: frolrpc@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0678-1503>

Information about the authors

Aydar M. Ziganshin – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course at the Institute of Additional Professional Education of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: Zigaider@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Galina B. Dikke – Dr. Sc. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, Inozemtsev Academy of Medical Education, e-mail: galadikke@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Aliya M. Musina – 5th year student of the Faculty of Medicine of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: aliya_musina_2020@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6183-9930>

Regina R. Bayanova – 5th year student of the Faculty of Medicine of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: Reginaradik44@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2348-3474>

Alexey L. Frolov – Cand. Sc. (Med.), Honored Doctor of the Republic of Bashkortostan, distinguished physician of the Russian Federation and the Republic of Bashkortostan, Head of the Operating Unit. No. 2 of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republican Clinical Perinatal Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; e-mail: frolpc@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0678-1503>

ПРИ КАКИХ УСЛОВИЯХ МИОМА МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА АССОЦИИРОВАНА С ПРИЕМОМ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ?

**Бабаева Н.И.,
Наделяева Я.Г.,
Данусевич И.Н.,
Лазарева Л.М.,
Егорова И.Ю.,
Аталян А.В.,
Игумнов И.А.,
Иевлева К.Д.,
Сутурина Л.В.**

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

Автор, ответственный за переписку:
Бабаева Наталия Игоревна,
e-mail: miracle_909@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Миома матки (ММ) — распространенная доброкачественная опухоль из гладкомышечных клеток миометрия, которая часто ассоциирована с метаболическими нарушениями. Гормональные контрацептивы используются для контроля за длительностью и объемом менструальной кровопотери при ММ. В то же время, данные о взаимосвязи приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и миомы матки противоречивы.

Цель исследования. Выявить связь миомы матки и приема комбинированных оральных контрацептивов у женщин репродуктивного возраста с учетом этнической принадлежности и наличия метаболических нарушений.

Материалы и методы. Представлены результаты ре-анализа проведенного ранее в Восточной Сибири кросс-секционного исследования (2016–2019 г.). Всего в исследование было включено 1347 женщин репродуктивного возраста ($34,33 \pm 6,37$ лет), из которых 198 участниц имели миому матки. Методы исследования: анкетный опрос, общеклиническое и гинекологическое исследование, УЗИ органов малого таза, статистические методы анализа.

Результаты. Установлено, что увеличение вероятности обнаружения миомы матки связано с приемом КОК при условии наличия метаболического синдрома и только в субпопуляции европеоидов (ОШ 3,287; 95% ДИ (1,490; 7,253)). Прием КОК является фактором, ассоциированным с миомой матки, у женщин с ИМТ более $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ за счет субпопуляции европеоидной этнической принадлежности, для которых вероятность наличия ММ при использовании КОК в 6 раз выше, чем без применения КОК (ОШ 6,253, 95% ДИ (1,857; 21,054)). Для женщин европеоидной этногруппы связь приема КОК и миомы матки продемонстрирована также при ИМТ менее $25 \text{ кг}/\text{м}^2$ (ОШ 2,521; 95% ДИ (1,255; 5,064)).

Заключение. В репродуктивном возрасте ассоциация миомы матки и приема КОК характерна для женщин европеоидной этнической принадлежности. Основным вмешивающимся фактором для реализации потенциала роста миомы матки с применением гормональных контрацептивов является наличие метаболических нарушений.

Ключевые слова: миома матки, этническая принадлежность, комбинированные оральные контрацептивы, индекс массы тела, метаболический синдром

Статья поступила: 30.07.2025

Статья принята: 07.11.2025

Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Бабаева Н.И., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Егорова И.Ю., Аталян А.В., Игумнов И.А., Иевлева К.Д., Сутурина Л.В. При каких условиях миома матки у женщин репродуктивного возраста ассоциирована с приемом комбинированных оральных контрацептивов? *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 52-59. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.5

UNDER WHAT CONDITIONS IS UTERINE MYOMA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE ASSOCIATED WITH THE USE OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES?

**Babaeva N.I.,
Nadeliaeva Ia.G.,
Danusevich I.N.,
Lazareva L.M.,
Egorova I.Yu.,
Atalyan A.V.,
Igumnov I.A.,
levleva K.D.,
Suturina L.V.**

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

Corresponding author:

Natalia I. Babaeva,
e-mail: miracle_909@mail.ru

RESUME

Uterine myoma (UM) is a common benign tumor of smooth muscle cells of the myometrium, which is often associated with metabolic disorders. Hormonal contraceptives are used to control the duration and volume of menstrual bleeding in UM. At the same time, data on the relationship between the use of combined oral contraceptives (COCs) and uterine myoma are contradictory.

The aim. *To identify the relationship between uterine fibroids and the use of combined oral contraceptives in women of reproductive age, taking into account their ethnicity and the presence of metabolic disorders.*

Materials and methods. *The results of a re-analysis of a cross-sectional study conducted earlier in Eastern Siberia (2016–2019) are presented. A total of 1347 women of reproductive age (34.33 ± 6.37 years) were included in the study, of which 198 participants had uterine fibroids. The study methods included a questionnaire survey, general clinical and gynecological examinations, pelvic ultrasound, and statistical analysis.*

Results. *It was found that an increase in the likelihood of detecting uterine fibroids is associated with the use of COCs in the presence of metabolic syndrome and only in the Caucasian subpopulation (OR 3.287; 95% CI (1.490; 7.253)). The use of COCs is a factor associated with uterine fibroids in women with a BMI of more than 30 kg/m^2 , due to the subpopulation of Caucasian ethnicity, for whom the likelihood of having uterine fibroids is 6 times higher when using COCs than when not using COCs (OR 6.253, 95% CI (1.857; 21.054)). For Caucasians, the association between COC use and uterine fibroids was also demonstrated in patients with a BMI of less than 25 kg/m^2 (OR 2.521; 95% CI (1.255; 5.064)).*

Conclusion. *In women of reproductive age, the association between uterine fibroids and the use of combined oral contraceptives is observed in women of Caucasian ethnicity. The presence of metabolic disorders is a key co-factor in the association between uterine fibroids and the use of hormonal contraceptives.*

Keywords: uterine fibroids, ethnicity, combined oral contraceptives, body mass index, and metabolic syndrome

Received: 30.07.2025
Accepted: 07.11.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Babaeva N.I., Nadeliaeva Ia.G., Danusevich I.N., Lazareva L.M., Egorova I.Yu., Atalyan A.V., Igumnov I.A., levleva K.D., Suturina L.V. Under what conditions is uterine myoma in women of reproductive age associated with the use of combined oral contraceptives? *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 52-59. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.5

Миома матки (лейомиома матки, фибромиома матки) — доброкачественная опухоль, происходящая из мышечного слоя матки (миометрия) [1]. Распространенность её по данным популяционных исследований достигает 14,7 % [2]. Известно, что факторами риска ММ являются: определенная этническая принадлежность, старший возраст, особенности менструального и репродуктивного анамнеза, а также наличие метаболических нарушений [3]. К основным жалобам, предъявляемым пациентками с миомой матки, относятся нарушения менструального цикла, в частности, аномальные маточные кровотечения [4]. Для уменьшения объёма и сокращения длительности менструального кровотечения у женщин, не планирующих беременность, врачами акушерами-гинекологами часто назначаются гормональные контрацептивы [1, 5, 6, 7]. В то же время, вопросы влияния современных низко- и микродозированных КОК на размеры и количество миоматозных узлов, а также на их рост, до сих пор являются предметом дискуссий [8, 9]. Так, известно, что при использовании трёхфазных КОК у пациенток с интерстициальными миоматозными узлами, через 12 месяцев было зафиксировано значимое уменьшение размеров узлов, при этом у ранее здоровых пациенток репродуктивного возраста, не применяющих КОК, чаще, в сравнении со здоровыми женщинами, принимавшими данные препараты, впервые диагностировали миому матки [7]. В своём обзоре Krzyżanowski J. с соавторами пришли к выводу, что для подтверждения потенциальной протективной роли КОК относительно риска ММ необходимы дальнейшие исследования [8]. Другие исследователи считают, что КОК не уменьшают объём миомы матки или её размер. Более того, они оказывают минимальное влияние на другие симптомы, связанные с миомой, что ограничивает их применение для лечения миомы [9]. В нашем исследовании, напротив, была продемонстрирована ассоциация ММ с приемом КОК [3]. Неоднородность имеющихся данных может быть связана с тем, что миома матки является мультифакториальным заболеванием, и при трактовке ассоциаций миомы матки с приемом КОК требуется учитывать вклад метаболических нарушений и этнических особенностей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить связь миомы матки и приёма комбинированных оральных контрацептивов у женщин репродуктивного возраста с учетом этнической принадлежности и наличия метаболических нарушений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлены результаты ре-анализа данных, полученных в период с 2016 года по 2019 год в рамках эпидемиологического кросс-секционного исследования [3]. К участию в исследовании были приглашены

женщины, проживающие в г. Иркутск и п. Быхан Иркутской области, а также в г. Улан-Удэ Республики Бурятия, которым проводился ежегодный профилактический осмотр по месту работы.

Критерии включения: репродуктивный возраст (18–44 года включительно) и согласие на участие в исследовании. В исследование не входили женщины с текущей беременностью и лактацией, перенесшие удаление матки и/или придатков с двух сторон; абляцию эндометрия и/или эмболизацию маточных артерий, а также отказавшиеся от участия. Итого, в исследование вошли 1347 участниц (средний возраст $34,33 \pm 6,37$ года). По этнической принадлежности распределение было следующим: 867 (64,37 %) – европеоидная этническая группа, 361 (26,80 %) – азиатская этническая группа, 119 (8,83 %) – смешанная, европеоидно-азиатская, этническая группа. Основные характеристики обследованных нами женщин представлены в таблице 1.

Сто девяносто восемь из 1347 участниц исследования имели миому матки. В группах женщин с миомой и без миомы матки, принимающих КОК, существенных различий по составу принимаемых контрацептивов выявлено не было (табл. 2).

Методы исследования включали анкетирование, общий медицинский осмотр, оценку антропометрических показателей, в том числе, расчёт индекса массы тела (ИМТ), измерение артериального давления, проведение гинекологического осмотра и УЗИ органов малого таза на аппарате Mindray M7 (MINDRAY, Китай), с использованием трансвагинального (5,0–8,0 МГц) и трансабдоминального (2,5–5,0 МГц) датчиков.

Биохимические методы исследования: определение глюкозы сыворотки крови и триглицеридов с помощью коммерческих наборов BioSystems спектрофотометрически на биохимическом приборе BTS-350 (Испания). Общий холестерин и ХС ЛПВП также были определены с помощью коммерческих наборов BioSystems на биохимическом приборе BTS-350 (Испания) спектрофотометрически. Эти параметры были необходимы для диагностики метаболического синдрома. Метаболический синдром диагностировался в соответствии с критериями NCEP ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) (2001 г) (Третий отчет экспертной группы Национальной программы по образованию в области холестерина: выявление, оценка и лечение высокого уровня холестерина в крови у взрослых) [10] при наличии 3 из 5 критериев: увеличение окружности талии, повышение уровня глюкозы натощак, триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) или прием препаратов для лечения данного нарушения, ЛПВП $< 1,04$ ммоль/л (< 50 мг/дл), АД САД ≥ 130 мм рт ст или ДАД ≥ 85 мм рт ст или лечение ранее диагностированной АГ, при этом глюкоза плазмы натощак оценивалась в соответствии с оптимизированными критериями от 2004 года и составляли $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) [11]. Оценка окружности талии проводилась с учетом критериев диагностики, предложенных Международной

Диабетологической Федерации (2006 г.) [12], согласно которым показателем, свидетельствующим в пользу метаболического синдрома, считается ОТ ≥ 80 см, что соответствует критериям консенсуса Российской ассоциации кардиологов [13]. Характеристика антропометрических данных и основных параметров, характеризующих наличие или отсутствие метаболического синдрома у женщин с миомой матки и ее отсутствием, представлена в таблице 2.

В исследовании соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, в ред.: Бразилия, октябрь 2013), протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 2.1 от 24.02.2016).

Статистический анализ

Расчет объема выборки произведен с использованием интерактивной программы «PS: Power and Sample Size Calculation» версии 3.1.2 (Vanderbilt University, USA, 2014). Ввод и хранение данных исследования осуществляли при помощи информационной системы REDCap, развернутой на сервере ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ [14]. В работе использованы модели логистической регрессии с представлением результатов моделирования в виде значений отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ) для факторов, которые были рассмотрены как потенциально значимые относительно тестируемых гипотез и для оценки их вклада в реализацию риска/анти-риска. Анализ данных выполняли с использованием методов статистической обработки, реализованных в языке R, версия 4.0.3. (R Core Team 2024).

ТАБЛИЦА 1
ВОЗРАСТ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ЖЕНЩИН, ВОШЕДШИХ В ИССЛЕДОВАНИЕ С МИОМОЙ МАТКИ И БЕЗ МИОМЫ МАТКИ

TABLE 1
AGE, ANTHROPOMETRIC PARAMETERS AND BLOOD PRESSURE OF WOMEN INCLUDED IN THE STUDY WITH AND WITHOUT UTERINE FIBROIDS

Параметр	Все женщины N = 1347	Женщины, с миомой матки N = 198	Женщины, без миомы матки N = 1149	p
Mean±Std.Dev Median (Lower Q;Upper Q)				
Возраст, лет	34,33 ± 6,37	38,95 ± 4,34	33,54 ± 6,32	<0,001*
Рост, см	163,09±6,00 163,00 (159,00; 167,00)	162,55±6,11 162,00 (159,00; 166,00)	163,19±5,98 163,20 (159,00; 167,00)	0,164*
Масса тела, кг	68,42±15,13 65,90 (57,50; 76,20)	72,45±16,17 68,30 (61,20; 80,20)	67,72±14,84 64,90 (57,00; 75,45)	<0,001**
ИМТ, кг/м ²	25,73±5,53 24,73 (21,55; 28,53)	27,43±5,96 26,27 (23,46; 30,36)	25,43±5,40 24,44 (21,36; 28,29)	<0,001**
ИМТ, кг/м ² , n/N (%)				<0,001***
< 18,5	50/1345 (3,72)	3/197 (1,52)	47/1148 (4,09)	
≥ 18,5 и < 25	656/1345 (48,77)	75/197 (38,07)	581/1148 (50,61)	
≥ 25 и <30	375/1345(27,88)	63/197 (31,98)	312/1148 (27,18)	
≥ 30 и <35	165/1345(12,27)	30/197 (15,23)	135/1148 (11,76)	
≥ 35 и <40	69/1345(5,13)	16/197 (8,12)	53/1148 (4,62)	
≥ 40	30/1345(2,23)	10/197 (5,08)	20/1148 (1,74)	
Окружность талии, см	78,29±12,85 76,00 (69,00; 85,00)	81,65±13,11 80,00 (72,00; 88,00)	77,73±12,73 76,00 (68,00; 85,00)	<0,001**
АД систол., мм рт.ст.	122,65±13,86 122,00 (113,00; 130,00)	128,17±16,61 127,00 (118,00; 138,00)	121,69±13,11 121,00 (113,00; 129,00)	<0,001**
АД диастол., мм рт.ст.,	78,93±9,958 79,00 (72,00; 85,00)	82,39±10,75 82,00 (75,00; 88,00)	78,33±9,69 78,00 (71,00; 84,00)	<0,001**
Глюкоза >5,6, ммоль/л	1093/1347 (81,14%)	163/198 (82,32%)	930/1149 (80,94%)	0,646
ЛПВП <1,2, ммоль/л	865/1347 (64,22%)	124/198 (62,63%)	741/1149 (64,49%)	0,613
ТГ ≥1,7, ммоль/л	67/1347 (4,97%)	15/198 (7,58%)	52/1149 (4,53%)	0,068

Примечание: *t-test, **U-test, *** χ^2 test.

ТАБЛИЦА 2

СОСТАВ КОК У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ И БЕЗ МИОМЫ МАТКИ, ПРИНИМАЮЩИХ КОК

TABLE 2

COMPOSITION OF COCS IN WOMEN WITH AND WITHOUT UTERINE FIBROIDS TAKING COCS

Виды КОК	Все женщины, принимающие КОК n/N, % N = 133	Женщины с миомой матки, принимающие КОК n/N, % N = 19	Женщины без миомы матки, принимающие КОК n/N, % N = 114	p _z
Эстрadiол гемигидрат + Номегэстрола ацетат	1/133 (0,75%)	0/19 (0,00%)	1/114 (0,88%)	0,682
Эстрadiола валерат + Диеногест	2/133 (1,5%)	1/19 (5,26%)	1/114 (0,88%)	0,147
Этинилэстрадиол + Гестоден	32/133 (24,06%)	6/19 (31,58%)	26/114 (22,81%)	0,408
Этинилэстрадиол + Дезогестрел	30/133 (22,56%)	3/19 (15,79%)	27/114 (23,68%)	0,446
Этинилэстрадиол + Дросперинон	24/133 (18,05%)	2/19 (10,53%)	22/114 (19,30%)	0,357
Этинилэстрадиол + Диеногест	17/133 (12,78%)	3/19 (15,79%)	14/114 (12,28%)	0,671
Этинилэстрадиол + Левоноргестрел	14/133 (10,53%)	1/19 (5,26%)	13/114 (11,40%)	0,419
Этинилэстрадиол + Ципротерона ацетат	5/133 (3,76%)	1/19 (5,26%)	4/114 (3,51%)	0,710
Этинилэстрадиол + Хлормадиона ацетат	3/133 (2,26%)	1/19 (5,26%)	2/114 (1,75%)	0,340
Состав КОК неизвестен	5/133 (3,76%)	1/19 (5,26%)	4/114 (3,51%)	0,710

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате ре-анализа данных, проведённого ранее эпидемиологического исследования [2], выявлено, что в популяции в целом приём КОК ассоциирован с миомой матки при ИМТ ≥ 30 кг/м² (ОШ 4,795, 95% ДИ (1,997; 11,517)), преимущественно за счет европеоидов с ИМТ ≥ 30 кг/м², для которых риск наличия ММ при использовании КОК в 6 раз выше, чем без использования КОК (ОШ 6,253 95% ДИ (1,857; 21,054)). Особенностью женщин европеоидной этнической принадлежности является ассоциация ММ и приема КОК даже среди женщин с нормальным (менее 25 кг/м²) ИМТ (ОШ 2,521; 95% ДИ (1,255; 5,064)) (рис. 1).

В данной работе подтверждена известная ранее связь ММ с наличием метаболического синдрома. При оценке ассоциации ММ с приемом КОК нами продемонстрировано, что данная связь характерна только для женщин с МС (ОШ 2,285; 95; ДИ (1,231; 4,242)), за счет представительниц европеоидной этногруппы (ОШ 3,287; 95% ДИ (1,490; 7,253)) (рис. 2).

ДИСКУССИЯ

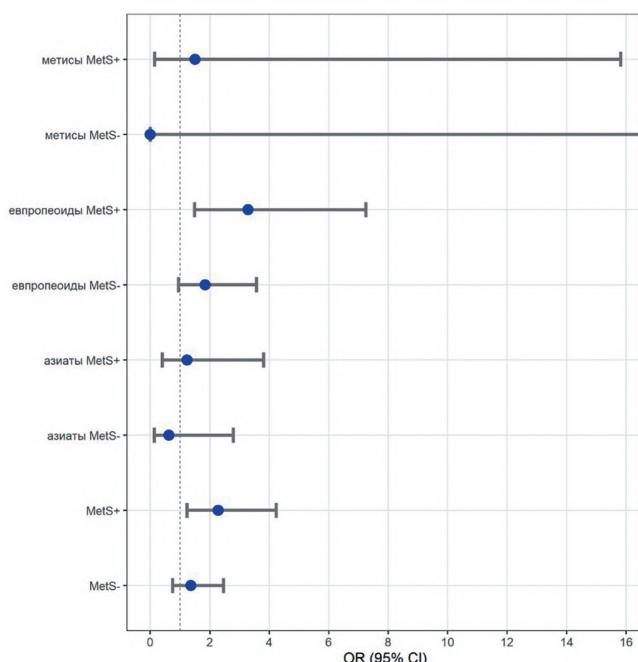
В представленной работе проанализирована связь миомы матки и приема КОК в зависимости от наличия или отсутствия метаболических нарушений у женщин основных этнических субпопуляций в Восточной Сибири. Среди обследованных женщин репродуктивного возраста положительная ассоциация между наличием миомы матки и приемом КОК продемонстрирована при ИМТ ≥ 30 кг/м². Согласно одной из гипотез возникновения миомы матки основную роль в патогенезе играют

эстрогены. Ввиду того, что жировая ткань представляет собой депо для стероидных гормонов, в основном, эстрогенов, при наличии метаболических нарушений, таких как избыточная масса тела и ожирение, риск возникновения миомы матки закономерно увеличивается [15]. По-видимому, этим может объясняться положительная ассоциация миомы матки и приема КОК при ИМТ ≥ 30 кг/м².

Повышенный ИМТ и ранее рассматривался в качестве важного предиктора миомы матки [16], однако его роль в качестве вмешивающегося фактора, влияющего на связь приема КОК и ММ, продемонстрирована впервые. При дальнейшем анализе было установлено, что эта закономерность была характерна преимущественно для представительниц европеоидной этногруппы. В то же время, по нашим данным, у женщин-европеоидов ассоциация ММ и приема КОК отмечалась даже при ИМТ менее 25 кг/м².

В данном исследовании была подтверждена описанная ранее связь ММ с наличием метаболического синдрома, который, как известно, может манифестирувать даже при нормальных значениях ИМТ. В связи с этим, оценивалась потенциальная роль МС в качестве модифицирующего фактора в отношении связи ММ с приемом КОК. В результате было продемонстрировано, что ассоциация ММ с приемом КОК характерна именно для женщин с МС, преимущественно европеоидной этнической принадлежности.

Достоинством данного исследования является большой объём, неселективный (негоспитальный) характер выборки, а также мультиэтнический состав участниц исследования. Впервые исследована взаимосвязь миомы матки и приема КОК с учетом этнической принадлежности участниц исследования



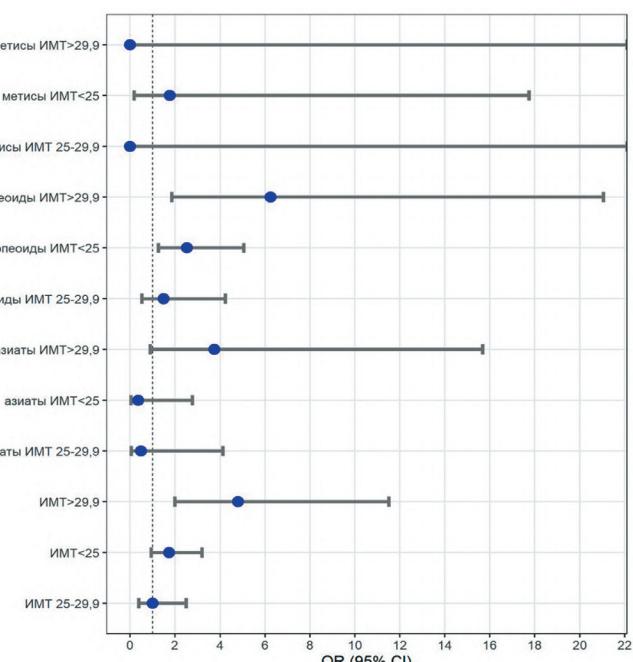
Аббревиатуры: ИМТ – индекс массы тела, OR (odds ratio) – отношение шансов, CI (confidential intervals) – доверительные интервалы.

РИС. 1.

Ассоциации ММ с приёмом КОК в зависимости от ИМТ в популяции в целом и в различных этнических группах

FIG. 1.

Associations of MM with the use of COCs, depending on BMI, in the general population and in different ethnic groups



Аббревиатуры: MetS (metabolic syndrome) – метаболический синдром, OR (odds ratio) – отношение шансов, CI (confidential intervals) – доверительные интервалы.

РИС. 2.

Ассоциации миомы матки и приёма КОК в зависимости от наличия метаболического синдрома в популяции в целом и в различных этнических группах

FIG. 2.

Associations between uterine fibroids and the use of COCs, depending on the presence of metabolic syndrome in the general population and in different ethnic groups

и наличия или отсутствия у них распространенных метаболических нарушений.

В то же время, ввиду того, что дизайн исследования не предполагал длительное наблюдение за пациентками, а осуществлялся одномоментно, в конкретное время, полученные нами данные не позволяют судить о причинно-следственных связях при обсуждении выявленных ассоциаций между приемом КОК и наличием миомы матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что в репродуктивном возрасте ассоциация миомы матки и приёма КОК характерна преимущественно для женщин европеоидной этнической принадлежности. Основным вмешивающимся фактором для реализации связи миомы матки с применением гормональных контрацептивов является наличие метаболических нарушений. Для уточнения потенциальной роли КОК в развитии миомы матки требуются масштабные проспективные исследования.

Финансирование

Исследование проведено в рамках выполнения государственных бюджетных тем:

№ 01201282418 «Основные детерминанты и механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи в различных гендерных и возрастных группах»;

№ 121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах».

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 149(1): 3-9. doi: 10.1002/ijgo.13102
2. Бабаева Н.И., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Егорова И.Ю., Атаян А.В., и др. Распространенность и основные характеристики миомы матки у женщин репродуктивного возраста основных этнических групп Прибайкалья: кросс-секционное исследование. *Вопросы гинекологии, акушерства*

и перинатологии. 2024; 23(2): 117–130. [Babaeva NI, Nadelyaeva YaG, Danusevich IN, Lazareva LM, Egorova IYu, Atalyan AV, et al. Prevalence and main characteristics of uterine fibroids in women of reproductive age of the main ethnic groups of the Baikal region: a cross-sectional study. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2024; 23(2): 117–130. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1726-1678-2024-2-117-130

3. Бабаева Н.И., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Егорова И.Ю., Атаян А.В., и др. Факторы, ассоциированные с миомой матки у женщин репродуктивного возраста: кросс-секционное исследование. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 26-34. [Babaeva NI, Nadeleva YaG, Danusevich IN, Lazareva LM, Egorova IYu, Atalyan AV, et al. Factors Associated with Uterine Fibroids in Women of Reproductive Age: A Cross-Sectional Study. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 26-34. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.4

4. Давыдов АИ, Шахламова МН, Пашков ВМ. Лейомиома матки в репродуктивном периоде. Стратегия лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020; 19(1): 143-150. [Davydov AI, Shakhlamova MN, Pashkov VM. Uterine leiomyoma in the reproductive period. A treatment strategy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020; 19(1): 143-150. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1726-1678-2020-1-143-150

5. De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017; 95(2): 100-107.

6. Barseghyan M, Chae-Kim J, Catherino WH. The efficacy of medical management of leiomyoma-associated heavy menstrual bleeding: a mini review. *F S Rep*. 2023; 5(1): 4-8. doi: 10.1016/j.xfre.2023.10.003

7. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Буряк М.М. Характеристики миоматозных узлов в динамике при использовании трёхфазных и монофазных комбинированных гормональных контрацептивов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2025; 74(1): 14-25. [Aganezova NV, Aganezov SS, Buryak MM. Characteristics of myomatous nodes in dynamics when using three-phase and monophasic combined hormonal contraceptives. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2025; 74(1): 14-25. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD636389

8. Krzyżanowski J, Paszkowski T, Szkodziak P, Woźniak S. Advancements and Emerging Therapies in the Medical Management of Uterine Fibroids: A Comprehensive Scoping Review. *Med Sci Monit*. 2024; 30: e943614. doi: 10.12659/MSM.943614

9. Micić J, Macura M, Andjić M, Ivanović K, Dotlić J, Micić DD, et al. Currently Available Treatment Modalities for Uterine Fibroids. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60(6): 868. doi: 10.3390/medicina60060868

10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285(19): 2486-97. doi: 10.1001/jama.285.19.2486

11. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JL, Kahn RA; American Heart Association, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004; 109: 551–556. doi: 10.1161/01.CIR.0000112379.88385.67

12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23(5): 469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x

13. Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И., Дружилов М.А., Ипаткин Р.В., Калинкин А.Л и др. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12(6): 41-82. [Mychka VB, Vertkin AL, Vardaev LI, Druzhilov MA, Ipatkin RV, Kalinkin AL, et al. Expert consensus on an interdisciplinary approach to the management, diagnosis and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2013; 12(6): 41-82. (In Russ.)].

14. Атаян А.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И., Гржбовский А.М., Сутуриня Л.В. Информационная система REDCap для сбора и хранения данных популяционных биомедицинских исследований. *Экология человека*. 2019; 2: 52–59. [Atalyan AV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Grjibovski AM, Suturina LV. Research Electronic Data Capture (REDCap) for Building and Managing Databases for Population-based Biomedical Studies. *Human Ecology*. 2019; 2: 52-59].

15. Keizer AL, Semmler A, Kok HS, van Kesteren PJM, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Modifiable prognostic factors in uterine fibroid development: a systematic review of literature. *J Obstet Gynaecol*. 2024; 44(1): 2288225. doi: 10.1080/01443615.2023.2288225

16. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(3): 282-301. [Romantsova TI. Adipose tissue: colors, depots and functions. *Obesity and metabolism*. 2021; 18(3): 282-301. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12748

Сведения об авторах

Бабаева Наталья Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: miracle_909@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

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

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

Лазарева Людмила Михайловна – доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Егорова Ирина Юрьевна – аспирант, лаборант-исследователь лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: egorovairina1994@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6847-9810>

Амалия Алина Валерьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Игумнов Илья Андреевич – младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: iigumnov7@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1078-3657>

Ксения Дмитриевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: asiy91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0177-234X>

Лариса Викторовна Сутурина – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: lsuturina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

Information about the authors

Natalia I. Babaeva – Junior Researcher, Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: miracle_909@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

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

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

Lyudmila M. Lazareva – Dr. Sc. (Med.), obstetrician-gynecologist, researcher at the laboratory of gynecological endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Irina Yu. Egorova – graduate student, laboratory assistant-researcher at the laboratory of gynecological endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: egorovairina1994@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6847-9810>

Alina V. Atalyan – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Socially Significant Problems of Reproductology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Ilia A. Igumnov – Junior Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: ilya.igumnov.86@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1078-3657>

Ksenia D. levleva – Cand. Sc. (Med.), researcher of the Laboratory of gynecological endocrinology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: asiy91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0177-234X>

Larisa V. Suturina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Reproductive Health; Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: lsuturina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

INTERNAL DISEASES

THE INFLUENCE OF BLOOD GROUPS ON PREDISPOSITION TO CERTAIN DISEASES: MOLECULAR MECHANISMS AND CLINICAL IMPLICATIONS (BRIEF-REVIEW)

Makarova O.A.¹,
Filipitseva E.E.¹,
Suslikova M.I.¹,
Darenetskaya M.A.^{1,2},
Tirskaya O.I.¹,
Kazankova E.M.¹,
Makarova P.E.³,
Suslikova T.A.¹

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

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

³ Saint Petersburg State University, (Universitetskaya Emb., 7/9, Saint Petersburg 199034, Russian Federation)

RESUME

The problem of early diagnosis and detection of diseases predictors of various etiologies is relevant. Blood type can act as such a predictor. The research for the relationship between blood type and predisposition to certain diseases will make it possible to identify risk groups for a particular disease and develop preventive measures. One such predictor could become blood type. The relationship between infectious (Cholera, the plague, tuberculosis, smallpox etc.) and non-communicable (oncological, neurodegenerative, cardiovascular, dental diseases etc.) AB0 blood type and other systems such as Rhesus, Lewis is being discussed. Although considerable advancements have been achieved in investigating the mechanisms that facilitate this connection, the inquiry remains unresolved. This review examines the current state of the problem and the alleged mechanisms of the association of various blood groups with a predisposition to certain diseases. The relationship between blood type and oncological diseases has been most studied. The relationship of blood type is discussed not only with certain diseases, but also with typological personality traits, temperament, and response to stressful factors that can predispose to the development of somatic and mental illnesses. Studying the influence of blood groups on predisposition to the development of dental diseases is largely devoted to the relationship of blood type AB0 with periodontal health. There are studies examining the prevalence of caries in people with different blood types. We analyzed more than 100 articles indexed in RSCI, PubMed, and Scopus, mainly over the past 10 years. Forty eight sources were used for the article, of which 16 were published in the last 5 years. Works published earlier than 2005 were excluded from the analysis.

Key words: blood groups, antigens of the AB0 system, predisposition to diseases, infectious, somatic and dental diseases, blood

Corresponding author:

Olga A. Makarova,
e-mail: lga2011@yandex.ru

Received: 03.03.2025
Accepted: 23.10.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Makarova O.A., Filipitseva E.E., Suslikova M.I., Darenetskaya M.A., Tirskaya O.I., Kazankova E.M., Makarova P.E., Suslikova T.A. The influence of blood groups on predisposition to certain diseases: molecular mechanisms and clinical implications (Brief-Review). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 60-68. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.6

ВЛИЯНИЕ ГРУПП КРОВИ НА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К НЕКОТОРЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИМПЛИКАЦИИ (КРАТКИЙ ОБЗОР)

Макарова О.А.¹,
Филипцева Е.Е.¹,
Сусликова М.И.¹,
Даренская М.А.^{1,2},
Тирская О.И.¹,
Казанкова Е.М.¹,
Макарова П.Е.³,
Сусликова Т.А.¹

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

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

³ Санкт-Петербургский государственный университет, (199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, Россия)

РЕЗЮМЕ

Проблема ранней диагностики и выявления предикторов заболеваний различной этиологии является актуальной. Группа крови может выступать в качестве такого предиктора. Поиск взаимосвязи между группой крови и предрасположенностью к определённым заболеваниям позволит выявлять группы риска по конкретному заболеванию и разрабатывать профилактические меры. Обсуждается взаимосвязь между инфекционными и неинфекционными заболеваниями и группой крови АВ0 и другими системами, такими как резус-фактор, система Льюиса. Несмотря на значительный прогресс в изучении механизмов реализации этой взаимосвязи, вопрос остаётся открытым. В обзоре рассматривается современное состояние проблемы и предполагаемые механизмы связи различных групп крови с предрасположенностью к определённым заболеваниям. Наиболее изучена связь между группой крови и онкологическими заболеваниями. Обсуждается связь группы крови не только с определёнными заболеваниями, но и с типологическими чертами личности, темпераментом и реакцией на стрессовые факторы, которые могут предрасполагать к развитию соматических и психических заболеваний. Исследование влияния групп крови на предрасположенность к развитию стоматологических заболеваний посвящены, в основном, связи группы крови АВ0 со здоровьем пародонта. Существуют исследования, изучающие распространённость кариеса у людей с разными группами крови. Мы проанализировали более 100 статей, индексированных в RSCI, PubMed и Scopus, в основном за последние 10 лет. Для статьи было использовано 48 источников, из которых 16 опубликованы за последние 5 лет. Работы, опубликованные ранее 2005 года, из анализа исключались.

Ключевые слова: группы крови, антигены системы АВ0, предрасположенность к заболеваниям, инфекционные, соматические и стоматологические заболевания, кровь

Автор, ответственный за переписку:
Макарова Ольга Александровна,
e-mail: lga2011@yandex.ru

Статья поступила: 03.03.2025
Статья принята: 23.10.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Макарова О.А., Филипцева Е.Е., Сусликова М.И., Даренская М.А., Тирская О.И., Казанкова Е.М., Макарова П.Е., Сусликова Т.А. Влияние групп крови на предрасположенность к некоторым заболеваниям: молекулярные механизмы и клинические импликации (краткий обзор). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 60-68. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.6

INTRODUCTION

Currently, the problem of early diagnosis and detection of predictors of pathological conditions and diseases of various etiologies is acute. Paradoxically, blood type can act as such a predictor. The search for a relationship between blood type and predisposition to certain diseases has been going on for several decades, but the question remains open. The solution to this issue will make it possible to identify risk groups and develop preventive measures for certain diseases, since almost everyone undergoes a routine blood type examination according to the ABO system and the Rh factor. Blood system antigens are an important individual, species, and population characteristic, reflecting the diversity and peculiarities of maintaining the body's homeostasis [1]. The antigens of the ABO blood group system, discovered by K. Landsteiner, are expressed not only on erythrocytes, but also on leukocytes, platelets, epithelial and endothelial cells, and various types of neurons [2], which makes it legitimate right to use the term histo-blood group, emphasizing the systemic nature of the response. Presently, the relationship between infectious and non-communicable diseases and blood type is being discussed not only according to the ABO system [3-6], but also according to Rhesus, Lewis and others systems [3, 6]. However, despite the fact that there are many studies [7-10] that show statistical correlations between blood groups and certain diseases, there is currently no consensus on the exact mechanisms of this association.

More than 100 articles indexed in RSCI, PubMed, and Scopus were analyzed, mainly over the past 10 years. A total of 48 references were utilized in this study, among which 16 were published within the last five years. Any works published prior to 2005 were excluded from the analysis.

THE AIM

To analyze modern scientific literature containing theories and studies that explain the mechanisms of conjugation between different blood groups and predisposition to certain diseases.

Oncological diseases

The interrelation of blood type and cancer is the most studied [3, 4, 11, 12]; mechanisms for the implementation of such interrelation are proposed. Studies conducted in the 1950s have shown that risk of stomach cancer development is about 20 % higher [4, 5, 12, 13] in people with blood type II (A) compared to people with blood type I (0). People with blood type IV (AB) are more susceptible to this disease [4, 13]. It has been proven [5] that the antigen A presence in people of blood groups II and IV negatively affects the production of hydrochloric acid, which reduces antibacterial protection. In this regard, individuals with blood type II(A) possess significantly increased rates of *H. pylori* infection than those without this antigen. It is known that *H. pylori* is one of the numerous factors

which can cause metaplasia of the gastric epithelium [4, 5]. Also, the individuals with blood groups II (A) and IV(AB) have a decrease in the production of intercellular adhesion molecule type 1, which reduces antitumor immunity [3]. However, these are not the only factors contributing to the high incidence of cancer in people of blood type II (A).

The antigens of the ABO and H-antigen systems have a leading role in oncogenesis, metastasis, prognosis of the tumor process [4, 5]. They can be observed in epitheliocytes of the digestive system, respiratory, urinary and reproductive systems [2, 5]. Tumor cells, especially of epithelial origin, can also express antigen A or a similar antigen. With malignancy of the tumor, the number of such antigens decreases or absent at all. This happens because the transcription of A-transferase is suppressed due to DNA methylation in the region of the gene responsible for the expression of antigen A. The smaller the antigen, the greater the malignancy of the tumor. The loss of antigens A and, to a lesser extent, the loss of antigen B are proportional to the metastatic potential of the tumor [5], because a lack of these antigens blocks the immune antitumor response. Those tumors where A or A-like antigens are present will be perceived as alien and interact with antibodies, which will lead to an attack on tumor tissue.

Individuals with blood type II(A) do not have an immune reaction to the A-antigen. Therefore, malignant cells with the A-antigen or similar antigens will not be recognized as allogenic, so such cells will not be destroyed by the immune system. Thus, the absence of antigen A in people with blood group I(0) can be considered as a factor of antitumor protection against epithelial malignancies, such as cancer of the reproductive system in men and for women, intestinal cancer, pancreatic cancer, which is also more common in people without I(0) blood group [4, 5, 6].

Also, the normal expression (Fig. 1) of antigens A, B or H [14] changes in patients with lymphoma or leukemia.

Modern literature addresses two mechanisms through which these antigens are lost (Fig. 2) [4]. The first mechanism is due to the chromosomal translocation of the region of chromosome 9 responsible for information about A- or B-transferases. The activity of A- and B-transferases, individually or both at the same time, is inhibited, which leads to an increase in antigen H, which is no longer transformed into antigens A and B. Breakdown can also occur

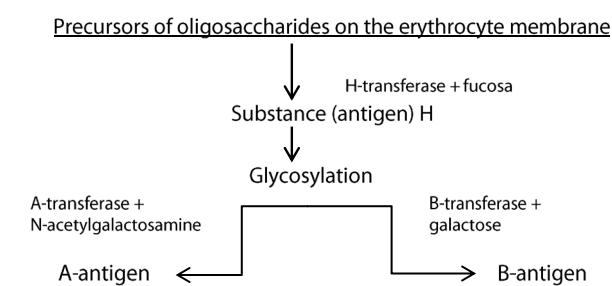


FIG. 1.
Formation of A, B and H antigens on human erythrocytes

at the level of formation of H-antigen, as a precursor of antigens A and B (the second possible mechanism). For example, by reducing the amount or activity of H-transferase. Thus, the suppression of the expression of A- and B-antigens can be considered as a predictor of malignant diseases of the blood system and act as a factor that allows assessing the dynamics of the disease. It has been shown that normal expression of antigens A and B by blood cells occurs during remission. With the recurrence of leukemia or lymphoma, such expression decreases or cells that have lost A- and B-antigen reappear [4].

At the same time, the predominance of blood group II (A) was not revealed in patients with brain tumors [9], a slight predominance of III(B) was found, which the authors of the study explained by the relative isolation of the tumor from the general immune system. In tumors, there is not only a connection with the AB0 antigen system, but also with the Lewis system [4, 5]. The antigen Le^b is an antigen associated with colon adenocarcinoma, and the Lewis system antigens (Le^a and Le^b) are co-expressed in tumor tissue. Therefore, the relationship of blood type with predisposition to certain oncological diseases can be considered proven. However, the variability of the localization of tumor growth and their diversity provide a wide field for discussion.

Metabolic disorders. Hyperlipidemia

People with blood type II(A) have decreased serum levels of apo-lipoprotein B-48, which is involved in the formation of chylomicrons [5, 15]. This may be due to the genetically determined low activity of intestinal alkaline phosphatase (I-ALP). It is believed that this enzyme is essential for the crossing of chylomicrons from the intestine into the blood. Due to this, representatives of the II(A) blood group have a lower level of cholesterol in the blood serum than those of the owners of other groups. However, that data need to be clarified due to the fact that the inheritance of metabolic disorders is multi-factor and is not managed by a single gene. Some studies have shown that blood groups II(A) and III(B) contain lower levels of HDL and higher levels of LDL, total cholesterol and triglycerides. The blood group IV(AB) protected against hyperlipidemia [16].

Diabetes mellitus (Type 2 diabetes)

There is currently no clear association of the risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM2) with the blood type [5, 16]. According to a study by Fagherazzi G. et al., there is no connection between the Rh blood type and the possible development of DM2 [5]. According to the AB0 system, people with blood type I(0) have the lowest risk of developing DM2 [17-19], and those with blood type III(B) have the highest risk [20, 21]. A possible protective effect in individuals with blood type I(0) is associated with the lack of activity (or low activity) of transferases, namely glycosyltransferase [14]. It is known that in the presence of active glycosyltransferase, the level of inflammatory mediators is higher [21]. This leads to the development of immune and inflammatory reactions, which play a significant role in the development of DM2. When assessing blood groups according to the Rhesus and AB0 system, the highest risk

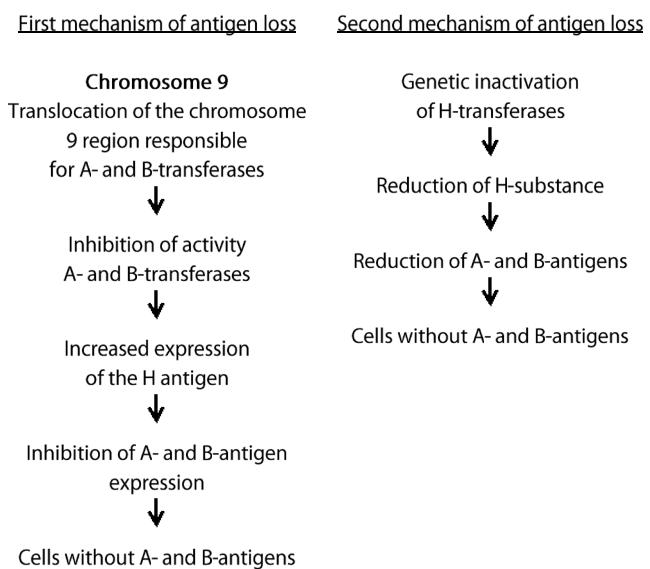


FIG. 2.

Mechanisms of antigen loss at malignant diseases of the blood system

was also found in people with blood group III(B) Rh+ [5, 20]. Nevertheless, research undertaken in different nations has not demonstrated a similar correlation [20, 21]. Perhaps the metabolic status [1, 22] (lipid profile, fasting glucose level, etc.) is important, influencing the implementation of the mechanisms of diabetes mellitus development.

Psychological status and nervous system disorders

The relationship of blood type is discussed not only with certain diseases, but also with typological personality traits, temperaments, and response to stressful factors [23-26], which in turn may predispose to the development of not only somatic, but also mental illnesses [3]. One of the first theories of the conjugation of blood type and psychological status was proposed in the 30s of the last century by T. Furakawa [25], and discussions on this issue continue to this day. For example, there have been attempts to link blood type and aggression (external (verbal and physical) or internal (negativism, resentment, guilt)) [23]. Representatives of blood groups I(0) and II(A) had a tendency to direct aggression directed at another person, while representatives of blood groups III(B) and IV(AB) had more frequent manifestations of internal aggression. These studies are based on the assumption that blood type is a marker of biochemical individuality [23, 24], which can manifest itself in behavioral reactions. The authors propose that the schematic representation outlined is essential to understanding the interplay between blood type and the body's inclination towards specific ratios of hormones and neurotransmitters, including cortisol, catecholamines, dopamine, and gamma-aminobutyric acid (GABA), which subsequently influence behavioral outcomes. Nevertheless, such conclusions also have an ethical aspect. Historically experience shows that attempts to find "ideal" biological markers (including racial theories) have led to scientifically unsound conclusions.

This warns against similar simplistic interpretations of blood type data.

Individuals with blood type IV(AB) have a higher risk of stroke and cognitive impairment [5, 11, 27, 28] in both men and women. Such cognitive impairments can occur not only as a result of stroke, but also in its absence, for example, due to neurodegenerative diseases [27]. A higher risk of stroke and cognitive impairment was noted in the carriers of blood group IV(AB) in all age groups [5, 27]. Similarly, the proportion of mental disorders in people with blood type IV(AB) is almost 3 times higher than the average in the population [25]. This could be attributed, among other factors, to psychological traits, the degree of synthesis, and the balance of neurotransmitters previously discussed. Although research data are contradictory [27], most of them indicate that people with blood type IV(AB) are more likely to have Alzheimer's disease [5]. Alzheimer's disease is based on pathological activity and impaired elimination of beta-amyloid and tau proteins, which have a toxic effect on brain tissue and disrupt the formation of neuronal connections. One of the reasons leading to a violation of the elimination of pathological proteins is genetic. It can be assumed that inherited biochemical features associated with blood type can influence the pathogenesis of neurodegenerative diseases.

Research indicates that individuals with the I(0) blood group, as classified by the ABO blood group system, tend to possess a significantly greater volume of gray matter in the brain when compared to other blood groups [27]. Perhaps this is a shielding factor against neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, in which number of neurons of the brain progressively decreases. The protective role of blood group I(0) in the aging of not only the brain, but also the body as a whole is discussed [29, 30]. This may be due to the fact that the plasma levels of von Willebrand factor (vWF) and factor VIII (FVIII) are lower in people with the first blood group than in people with other blood groups [27, 31, 32]. It may reduce risks of thrombosis in development of vascular pathologies during aging.

Infectious diseases

Researches have shown [6] that blood group I(0) has a high resistance to most infectious agents compared to other blood groups. However, when exposed to *Mycobacterium tuberculosis*, *vibrio cholera*, or *Yersinia pestis*, the risk of infection in people with blood type I(0) is quite high [3]. They are more likely to have a severe, progressive course of these infections. The antigens of some bacteria are similar to those of blood groups, and this largely determines the immune response to these antigens [14]. Thus, people with blood group III(B) are more likely than those with groups I(0) and II(A) to have an infectious process caused by *E. coli*, since the B antigen is similar to the antigen of the microorganism, therefore, the immune response does not develop or is insufficient. For the same reason, people with blood type IV(AB) have a high probability of escherichiosis. Statistically, the carriers of this group are more likely to have severe forms of smallpox and salmonellosis, and people with blood type II(A), in addition

to smallpox, often have an infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* [3, 6]. Probably it is due to the affinity of pathogens to blood group antigens [3], which are expressed not only on erythrocytes, but as well as on epithelial cells. There is a version that the prevalence of a certain blood type in a given territory is largely due to natural selection due to epidemics raging in a particular region or country. For example, the inhabitants of West Africa have practically no Duffy antigen, which was the result of selection providing protection against *Plasmodium vivax* [6]. However, the variety of strains of viruses and bacteria, as well as the variety of adhesives used by them, does not allow us to make an unambiguous conclusion about the connection of a blood group with a particular disease. Rather, it is worth talking about the tropicity of a particular pathogen to a certain antigen that determines the blood group.

In recent years, the relevance between blood type AB0, Rh factor and susceptibility to coronavirus infection (COVID-19) has been studied [33-36]. It was found that blood group II(A) is associated with an increased infection risk, severe and even fatal course of the disease, while those with group I(0) are characterized by resistance of the bronchopulmonary system to coronavirus or, in the presence of infection, relatively mild course of the disease. It is assumed that the SARS-CoV-2 virus is able to bind directly to antigen A, which is located on epithelial cells of the respiratory tract, which increases the viral load [8]. In addition, individuals with blood type II(A) have not natural immunity to polysaccharides A, which leads to a lack of immune response and a more severe course of infection. Individuals with blood type II(A) have a higher level of von Willebrand factor [5, 31, 33], which is a possible cause of thrombotic complications.

Dental diseases

Studies of the blood groups influence on predisposition to the dental diseases development are largely devoted to the relationship between the blood group and periodontal health [37-39]. However, the results of the observations vary significantly. For example, a study of the results of the D. Mostafa research [37], which evaluated the condition of 1126 patients with chronic periodontitis, revealed an increased risk of developing an inflammatory process in periodontitis in people with blood type I(0). A possible mechanism explaining this phenomenon is a reduced level of IgA in the oral fluid in patients with blood type I(0), which makes the anti-infective protection of the oral cavity vulnerable. On the contrary, Gurpur Prakash Pai and co-authors [38] noted the highest percentage of people with healthy periodontitis among the owners of blood group I(0). At the same time, gingivitis and periodontitis in their work were more often diagnosed in subjects with A(II) and B(III) blood groups [38]. This is probably due to the fact that antigens A and B, which are also present on mucosal epithelial cells, act as receptors for the fixation of tropic bacteria.

According to other data [39], the 61-kDa bacterial adhesive protein is considered as a tropic for the H antigen, which is a precursor of the B and A antigens. The expression

of the H antigen precursor is carried out mainly by cerebrospinal cells; however, it can also occur in non-keratinized epithelium, including the epithelium of the oral mucosa. Individuals with blood type I(0) have the highest amount of H antigen, including in the gum tissues, which, according to researchers, may contribute to the attachment of gram-negative bacteria and a greater risk of developing an inflammatory process [39].

There are studies examining the prevalence of caries in people with different blood types [40, 41, 42]. It has been established that individuals with different blood groups have different saliva composition parameters; therefore, their resistance to various infectious agents differs, which affects the development of caries [41, 42]. According to studies, the incidence of caries was statistically higher among people with blood type III(B) ($p<0.05$) [41] and with Rh-positive blood type IV(AB) [42].

Some studies assessing the risks of developing various types of cancer of the oropharyngeal region also suggest taking into account the phenotype of the patient's blood [43, 44]. Since blood antigens A/B, precursors, or related antigens (H, Lewis, Ii) are expressed in endodermal epithelial cells, where most cancers occur, the blood group can detect tumor-related glycosylation changes. There is evidence of the relationship between blood type and the propensity to develop oral potentially malignant disorder [45]. It was revealed that people with blood type "B" were 1.46 times more susceptible to acquiring oral potentially malignant disorder, such as leukoplakia and lichen planus [45]. The authors suggest that blood group antigens on the cell surface play a role in protecting mucous membranes, and suggest informing people with blood group B who have bad habits that they are more likely to develop oral potentially malignant disorder.

Other somatic diseases

Blood type III(B) is a predictor of severe rheumatoid disease due to the higher frequency of the haptoglobin 2-2 phenotype [46], which predisposes to a clinical variant with a tendency to frequent and prolonged exacerbation. Belonging to blood group III(B) is associated with a higher risk of arterial hypertension compared to other blood groups according to the ABO system [7, 16].

The relationship between the ABO blood group system and coagulation abnormalities is associated with the function of von Willebrand factor (vWF), which serves as the transport protein for factor VIII (FVIII) [11, 28, 31, 32, 47]. Von Willebrand factor participates in both primary (vascular-platelet) and secondary (coagulation) hemostasis. A decrease in its quantity and activity is accompanied by a risk of bleeding (persons with blood type I(0)) [11, 31]. This risk must be taken into account when performing surgical interventions, especially long-term ones, such as joint replacement. Similarly, in people with blood type I(0), a decrease in prothrombin (FII) and proconvertin (FVII) levels was noted, which indicates the peculiarity of both the external and internal pathways of coagulation hemostasis in these subjects [31]. A decrease in the level of coagulation factors contributes to the development of bleeding, but at the same

time protects against excessive thrombosis, which occurs in atherosclerosis, coronary heart disease, thrombophlebitis, etc. [27, 48]. Increased activity of the coagulation system is of great importance in the pathogenesis of heart attacks and other "vascular" disasters. The H-antigen present on erythrocytes of group I(0) affects the metabolism and duration of action of vWF, shortening the time of its activity [31]. A longer half-life, therefore, a higher concentration of vWF and the coagulation factor FVIII carried by it in the blood plasma of other groups, especially II(A), lead to an increased likelihood of thrombosis and thromboembolism. However, according to a study by O.A. Gusyakova, et al. [31], in individuals with blood type II(A), there is a compensatory increase in the activity of anticoagulant and fibrinolytic systems, which prevent the development of thrombosis for a long time.

The development of cardiovascular diseases (coronary heart disease, arterial hypertension, etc.) is facilitated by the influence of blood group antigens on erythrocyte aggregation [7]. An increase in the ability to aggregate leads to an increase in blood viscosity, increased peripheral resistance to blood flow and the risk of thrombosis. The negative charge of the erythrocyte membrane, which also depends on the expressed antigens, enhances their mutual repulsion and increases resistance to aggregation. Individuals with blood type I(0) who have a "basic" antigen have a lower risk of cardiovascular pathologies [7]. There is also evidence that the genes that determine the ABO blood type are associated with the genes responsible for the expression of tumor necrosis factor (TNF), which has a significant effect on endothelial function, capillary permeability and coagulation [7].

CONCLUSION

The review does not include all diseases and conditions in which there is a link between them and blood type. The association of blood type with the development of schizophrenia [3], HIV infection [6] and others is discussed [1, 5, 11]. Modern research suggests mechanisms for this coupling, but existing theories and proposed mechanisms need to be clarified. Blood group antigens are important genetic and immunological factors that affect the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory agents, the state of the coagulation and anticoagulation systems, and response characteristics. The review can help in the development of screening programs and the individualization of preventive measures. For example, people with blood type 1 who are predisposed to bleeding may be advised to conduct an in-depth study of coagulation hemostasis before surgery. For people with blood groups 2 and 4 with an increased risk of developing stomach cancer, it is advisable to undergo a medical examination with the mandatory inclusion of fibrogastroduodenoscopy in the study plan. For people with blood type 3, especially Rh-positive ones, it is possible to include earlier monitoring of blood pressure and glycemia in the examination plan. Further research

to establish the mechanisms of the relationship between blood type and pathological conditions will shed light on many links in the pathogenesis of various diseases. Blood group antigens may become markers of the prenosological diagnosis of certain conditions [4, 10, 19, 22], that makes it advisable to include the blood type in predictive diagnostic algorithms. This will make it possible to develop preventive measures and carry out early diagnosis of many diseases.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Author's contributions

Research concept and design: Maria I. Suslikova, Elizaveta E. Filiptseva, Marina A. Darenetskaya; Collection and processing of material: Oksana I. Tirskaia, Elena M. Kazankova, Polina E. Makarova, Taisiya A. Suslikova; Text writing: Elizaveta E. Filiptseva, Maria I. Suslikova; Editing: Olga A. Makarova, Elizaveta E. Filiptseva, Maria I. Suslikova; Approval of the final version of the article: Olga A. Makarova, Elizaveta E. Filiptseva, Maria I. Suslikova. All authors read and approved the final manuscript.

REFERENCES

1. Gilmiyarova FN, Gusyakova OA, Kuzmicheva VI, Ereshchenko AA, Vasileva TV, Borodina IA, et al. Cellular composition and blood metabolic profile according to ABO system: grouping, comparative description. *Siberian Medical Review*. 2019;3: 24-33. (In Russ.). doi: 10.20333/2500136-2019-3-24-33
2. Xu X, Xu F, Ying Y, Hong X, Liu Y, Chen S, et al. ABO antigen levels on platelets of normal and variant ABO blood group individuals. *Platelets*. 2018; 26: 1-7. doi: 10.1080/09537104.2018.1543863
3. Gilmiyarova FN, Kolotyeva NA, Kuzmicheva VI, Gusyakova OA, Borodina IA, Baisheva GM, et al. Blood groups and human diseases (literature review). *Russian Clinical laboratory diagnostics*. 2020; 65(4): 216-219. (In Russ.). doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-4-216-221
4. Kalandarov RS, Golovkina LL. Blood groups and oncological diseases. *Russian journal of hematology and transfisiology*. 2021; 66(3): 417-423. (In Russ.). doi: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-417-423
5. Abegaz SV. Human ABO Blood Groups and Their Associations with Different Diseases. *BioMed Research International*. 2021; 1: 112-118. doi: 10.1155/2021/6629060
6. Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood*. 2010; 115(23): 4635-4643. doi: 10.1182/blood-2010-01-261859
7. Fomina LA, Zheludov MS, Ivanova AA, Fomina MP. ABO blood groups as a risk factor formation of arterial hypertension. *UpperVolga Medical Journal*. 2021; 20(1): 21-23. (In Russ.).
8. Zubareva LM, Donskov SI. Blood groups and acute respiratory viral infection COVID-19. *Russian journal of hematology and transfisiology*. 2022; 67(1): 122-130. (In Russ.). doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-122-130
9. Stolbova EA, Beyn BN, Tatarenko SA, Kondratyeva EV. Distribution of blood groups ABO system into patients with tumors of the brain. *Vyatka Medical Herald*. 2009; (2-4): 39-45. (In Russ.).
10. Ivenkova AI, Romanova DV. Blood type and Rh factor as markers of predisposition to certain pathologies among Crimean population. *Scientific notes of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*. 2016; 68(1): 37-41. (In Russ.).
11. Liumburgo GM, Franchini M. Hemostasis, cancer, and ABO blood group: the most recent evidence of association. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2014; (38): 160-166. doi: 10.1007/s11239-013-1027-4
12. Huang JY, Wang R, Gao YT, Yuan JM. ABO blood type and the risk of cancer – Findings from the Shanghai Cohort Study. *PLoS One*. 2017; 12(9): e0184295. doi: 10.1371/journal.pone.0184295
13. Mao Y, Yang W, Qi Q, Yu F, Wang T, Zhang H, et al. Blood groups A and AB are associated with increased gastric cancer risk: evidence from a large genetic study and systematic review. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 164. doi: 10.1186/s12885-019-5355-4
14. Jajosky RP, Wu S-C, Zheng L, Jajosky AN, Jajosky PG, Josephson CD, et al. ABO blood group antigens and differential glycan expression: Perspective on the evolution of common human enzyme deficiencies. *iScience*. 2023; 26: 105798. doi: 10.1016/j.isci.2022.105798
15. Nakano T, Shimanuki T, Matsushita M, Koyama I, Inoue I, Katayama S, et al. Involvement of intestinal alkaline phosphatase in serum apolipoprotein B-48 level and its association with ABO and secretor blood group types. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006; 341(1): 33-38. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.12.145
16. El-Sayed MIK, Amin HK. ABO blood groups in correlation with hyperlipidemia, diabetes mellitus type II, and essential hypertension. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2015; 8: 236-243.
17. Getawa S, Bayleyegn B, Aynalem M, Worku YB, Adane T. Relationships of ABO and Rhesus blood groups with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2022; 50: 3000605221129547. doi: 10.1177/03000605221129547
18. Kehailou FZ, Jabari M, Labrij A, Dibane A, el Amrani S, Mestaghanmi H. Study of the Association between blood groups, the Rhesus factor and the risk of Type 2 Diabetes in a Casablanca's Population. *Eur J of Sci Res*. 2019; 15: 377-387.
19. Legese B, Abebe M, Fasil A. Association of ABO and Rh Blood Group Phenotypes with Type 2 Diabetes Mellitus at Felege Hiwot Comprehensive Referral Hospital Bahir Dar, Northwest Ethiopia. *Int J Chron Dis*. 2020; 2020(7):1-9. doi: 10.1155/2020/2535843
20. Ewald R, Sumner S. Blood type biochemistry and human disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine*. 2016; 8(6): 517-535. doi: 10.1002/wsbm.1355

21. Walle M, Tesfaye A, Getu F. The association of ABO and Rhesus blood groups with the occurrence of type 2 diabetes mellitus: A comparative cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(35): e34803. doi: 10.1097/MD.00000000000034803

22. Kuzmicheva VI, Gylmiyarova FN, Koloteva NA, Ketsko YuL, Gusyakova OA, Kuznetsova OYu, et al. Blood groups as a predictor of glycemia and lactatemia in critical condition patients. *Russian Clinical laboratory diagnostics*. 2019; 64(4): 216-220. (In Russ.). doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-216-220

23. Vyatkin BA, Rotmanova NV. Aggressiveness and features of its manifestation in connection with human blood type. *Education and science*. 2007; 6(48): 70-80. (In Russ.).

24. Luzanova EP, Trushchenko AM, Avdashova LP. Four blood types – four life strategies. *Health. Medical ecology. Science*. 2020; 1(80): 30-42. (In Russ.). doi: 10.5281/zenodo.3979554

25. Zenkina VG, Petukhova PR, Vayradova EA. ABO antigens and personal qualities. *Amur Medical Journal*. 2023; 1(34): 45-51. (In Russ.). doi: 10.24412/2311-5068-2023-11-1-45

26. Lysenko VV, Orlova AD, Pervushina LV, Firsova OA. The correlation of blood groups and mental personality characteristics. *Education and Society*. 2020; 2(121): 128-134. (In Russ.).

27. Franchini M, Liumbruno GM. ABO blood group and neurodegenerative disorders: more than a causal association. *Blood Transfus*. 2015; 14(2): 158-159. doi: 10.2450/2015.0169-15

28. Johansson K, Jansson J-H, Johansson L, Ekblomb K, Lind MM. Von Willebrand factor, ABO blood group, and risk of first-ever intracerebral hemorrhage: A prospective nested case-control study. *Thrombosis Research*. 2020; 195: 77-80. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.003

29. Franchini M, Mengoli C, Bonfanti C, Rossi C, Lippi G. Genetic determinants of extreme longevity: the role of ABO blood group. *Thromb Haemost*. 2016; 115(02): 458-460. doi: 10.1160/th15-05-0379

30. Groot HE, Villegas Sierra LE, Said MA, Lipsic E, Karper JC, van der Harst P. Genetically Determined ABO blood group and its associations with health and disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2020; 40(3): 830-838. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313658

31. Gusyakova OA, Gilmiyarova FN, Ereshchenko AA, Kuzmicheva VI, Borodina IA, Potyakina EE. Coagulation profile depending on AB0 blood group system. *Science and innovation in medicine*. 2019; 4(2): 4-8. (In Russ.). doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-2-4-8

32. Valadares DF, Soares RRP, Giacomo GD, Rocha T, Reichert CO, Bydlowski SP. Von Willebrand factor and factor VIII in a healthy Brazilian population. Association with ABO blood groups. *Thrombosis Research*. 2020; 188: 49-51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.02.002

33. Zhao Z, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(2): 328-331. doi: 10.1093/cid/ciaa1150

34. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Eng J Med*. 2020; 383(16): 1522-1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283

35. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Marano G, Candura F, Lopez N, et al. ABO blood group and COVID-19: an updated systematic literature review and meta-analysis. *Blood Transfus*. 2021; 49(4): 317-326. doi: 10.2450/2021.0049-21

36. Franchini M, Maggi F, Focosi D. ABO blood group-related mechanism of infection of SARS-CoV-2: an overview of systematic reviews. *Clin Chem Lab Med*. 2023; 62(3): 396-401. doi: 10.1515/cclm-2023-0825

37. Mostafa D, Elkhataat El, Koppolu P, Mahgoub M, Dhaifullah E, Hassan AH. Correlation of AB0 blood groups and Rh factor with the severity of generalized chronic periodontitis: Across Sectional Study in Riyadh, Saudi Arabia. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019; 7(4): 617-22. doi: 10.3889/oamjms.2019.044

38. Pai GP, Dayakar MM, Shaila M, Dayakarn A. Correlation between «AB0» blood group phenotypes and periodontal disease: prevalence in South Kanara District, Karnataka State, India. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2012; 16(4): 519-23. doi: 10.4103/0972-124X.106892

39. Ghamsi ASTA. Association between ABO blood groups and severity of chronic periodontitis. *Journal of King Abdulaziz University-Medical Sciences*. 2009; 16(3): 31-41. doi: 10.4197/Med.16-3.3

40. Mangal SKC, Preetha S. Relationships between blood group and dental caries in 10-80 age group among. *Int J Cur Adv Res*. 2017; 6(4): 3082-3083. doi: 10.24327/ijcar.2017.3083.0187

41. Kamil SS, Khaudhair AT, Hamid HT. Association of dental caries with different ABO blood groups. *Dentistry 3000*. 2024; 12(1). doi: 10.5195/d3000.2024.563

42. Alkhayoun JD, Saleem MA, Abdulla WL. Dental caries and salivary immunoglobulin A in relation to ABO blood type and Rh factor among dental students aged 20-21 years old. *J Res Med Dent Sci*. 2019; 7(5): 123-128.

43. Shi H, Yao J, Jiang C, Xu W, Jiang Z, Chen Y, et al. ABO blood types and head and neck cancer: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2024; 14(10): e088016. doi: 10.1136/bmjopen-2024-088016

44. Banki M, Gholizadeh N, Sheykhhahaei N. The relationship between ABO blood groups and oral diseases: a narrative review. *Iranian Journal of Dermatology*. 2024; 27(2): 100-106. doi: 10.22034/ijd.2023.394754.1694

45. Mahalakshmi IP, Sinha P, Nagaraj T, Okade D, Nonitha S, Veerabasaivaiah BT. Relationship between ABO blood group and Rh factor with oral potentially malignant disorder. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2022; 26(1): 57-59. doi: 10.4103/jomfp.jomfp_75_21

46. Shodikulova GZ, Pulatov US. *The leading role of genetic markers in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis*. In: Esauenko IE, Pashkova AA, et. al. (eds.). Voronezh 2024: Actual issues of internal medicine: Collection of works of the International scientific and practical con-

ference, Voronezh 2024, March 03, 2024, Russia. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 2024: 64-68. (In Russ.).

47. Tankaeva KHS, Shestakov EA, Melnichenko VYa, Zhiburt EB. Is group 0 platelet hemostatic activity reduced? *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020; 3: 75-78. (In Russ.). doi: 10.25555/THR.2020.3.0932

48. Capuzzo E, Bonfanti C, Frattini F, Montorsi P, Turdo R, Previdi MG, et al. The relationship between ABO blood group and cardiovascular disease: results from the Cardiorisk program. *Ann Transl Med*. 2016; 4(10): 189. doi: 10.21037/atm.2016.03.58

Сведения об авторах

Olga A. Makarova – Cand. Sc. (Biol), associate professor, head of histology, embryology, cytology department, Irkutsk State Medical University; e-mail: lga2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4093-2502>

Elizaveta E. Filiptseva – student, Irkutsk State Medical University; e-mail: elizavetafiliptseva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-9898-852X>

Maria I. Suslikova – Cand. Sc. (Med), associate professor, head of normal physiology department, Irkutsk State Medical University; e-mail: smibalis2@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9278-0015>

Marina A. Darenkaya – Dr. Sc. (Biol.), professor of the Russian Academy of Sciences, chief researcher, head of the laboratory of pathophysiology of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; senior lecturer of normal physiology department, Irkutsk State Medical University; e-mail: marina_darenkaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Oksana I. Tirskaya – Cand. Sc. (Med), associate professor, head of therapeutic dentistry department, Irkutsk State Medical University; e-mail: tiroks@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4152-3620>

Elena M. Kazankova – Cand. Sc. (Med), associate professor of therapeutic dentistry department, Irkutsk State Medical University; e-mail: iemk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9103-6153>

Polina E. Makarova – student, Saint Petersburg State University; e-mail: apolinaria.makarova.03@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-4938-8904>

Taisiya A. Suslikova – student, Irkutsk State Medical University; e-mail: suslikova.taisya@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6944-3915>

РОЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТКОВИДНОГО СУСТАВНОГО СИНДРОМА

Жданова Е.В.¹,
Рубцова Е.В.^{2,3}

¹ Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6, Россия)

³ «Поликлиника консультативно-диагностическая им. Е.М. Нигинского» (625023, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 89 «а», Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Жданова Екатерина Васильевна,
e-mail: zhdanova.e.v@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Частым проявлением постковидного синдрома является повреждение суставного аппарата. Учитывая роль циркулирующих иммунных комплексов в возникновении постинфекционных и иммунных поражений суставов, а также их участие в иммунопатогенезе острого периода инфекции, можно предположить их причастность к формированию суставного синдрома после COVID-инфекции.

Цель исследования: оценить роль циркулирующих иммунных комплексов в патогенезе различных клинических вариантов постковидного суставного синдрома.

Методы. Обследовано 62 пациента с постковидным синдромом и жалобами на поражение мышечно-суставного аппарата. Перенесенная COVID-19-инфекция была подтверждена лабораторно. Всем пациентам проведено инструментальное обследование: рентгенография и ультразвуковое исследование суставов. В сыворотке крови оценивали общее содержание IgM, IgG и IgE. Уровень циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови определяли методом преципитации.

Результаты. Суставной синдром в постковидном периоде у обследованных пациентов клинически проявлялся в виде четырех вариантов: изолированной артralгии, артрита, дебюта и прогрессирования артропатии. Высокие уровни циркулирующих иммунных комплексов были выявлены при артralгии, артrite и дебюте артропатии и сопровождались повышенными титрами IgM и IgG. При прогрессировании артропатии содержание циркулирующих иммунных комплексов в крови у пациентов зачастую соответствовало пограничному уровню при невысоких значениях IgM и IgG.

Повышенный титр IgE зафиксирован в крови у пациентов с артритом, дебютом и прогрессированием артропатии, причем проявления аллергии отсутствовали и аллергологический анамнез был отрицательным у большинства обследованных.

Заключение. Таким образом, иммунокомплексный механизм повреждения играет важную роль в патогенезе артralгии, артрита и дебюта остеоартропатии, но не ее прогрессирования при постковидном синдроме. В формировании артрита, а также при прогрессировании остеоартропатии и, особенно, при ее дебюте принимают активное участие IgE.

Ключевые слова: постковидный синдром; постковидный суставной синдром; циркулирующие иммунные комплексы; иммуноглобулины; синдром активации тучных клеток

Статья поступила: 28.05.2025

Статья принята: 08.10.2025

Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Жданова Е.В., Рубцова Е.В. Роль циркулирующих иммунных комплексов в патогенезе постковидного суставного синдрома. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 69-76. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.7

CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES IN THE PATHOGENESIS OF POST-COVID JOINT SYNDROME

Zhdanova E.V.¹,
Rubtsova E.V.^{2,3}

¹ Tyumen State Medical University
(Odesskaya Str., 54, Tyumen 625023,
Russian Federation)

² Ilizarov National Medical Research
Centre for Traumatology and Orthopedics,
M. Ulyanova (M. Ulyanova Str., 6, Kurgan
640014, Russian Federation)

³ E.M. Niginsky Consultative
and Diagnostic Clinic (Melnikaite Str.,
89 «a», Tyumen 625023, Russian Federation)

Corresponding author:
Ekaterina V. Zhdanova,
e-mail: zhdanova.e.v@bk.ru

RESUME

Background. A common manifestation of the post-COVID syndrome is damage to the articular apparatus. Considering the role of circulating immune complexes in the occurrence of postinfectious and immune lesions of joints, as well as their participation in the immunopathogenesis of the acute period of infection, it can be assumed that they are involved in the formation of joint syndrome after COVID-infection.

The aim. To assess the involvement of circulating immune complexes in the pathogenesis of various clinical variants of post-COVID joint syndrome.

Materials and methods. Sixty two patients with post-COVID syndrome and complaints of damage to the musculoskeletal system were examined. All patients had suffered coronavirus infection during the previous 12 months. All patients underwent radiographic and ultrasound examination of the joints. In the blood serum the total content of IgM, IgG and IgE was determined. Circulating immune complexes in peripheral blood were determined by precipitation method.

Results. The post-COVID joint syndrome in the examined patients manifested itself in four variants, which differed clinically and had different immunological characteristics. High levels of circulating immune complexes were detected in arthralgia, arthritis, and the onset of arthropathy and were accompanied by elevated titers of IgM and IgG. With the progression of arthropathy, the circulating immune complexes content in the blood of patients often corresponds to the borderline level with low IgM and IgG values.

An increased IgE titer was recorded in the blood of patients with arthritis, onset and progression of arthropathy, and there were no manifestations of allergy and the allergic history was negative in the majority of the examined.

Conclusion. Thus, the immunocomplex mechanism of damage plays an important role in the pathogenesis of arthralgia, arthritis and the onset of osteoarthropathy, but not its progression in post-COVID syndrome. IgE is actively involved in the formation of arthritis, the progression of osteoarthropathy, and especially in its onset.

Key words: post-COVID syndrome; post-COVID joint syndrome; circulating immune complexes; immunoglobulins; mast cell activation syndrome

Received: 28.05.2025

Accepted: 08.10.2025

Published: 26.11.2025

For citation: Zhdanova E.V., Rubtsova E.V. Circulating immune complexes in the pathogenesis of post-covid joint syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 69-76. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.7

ВВЕДЕНИЕ

После купирования острого периода инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у части пациентов развивается постковидный синдром (ПКС). Кроме поражений дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной систем часто встречается патология суставного аппарата, которая сохраняется и прогрессирует на протяжении нескольких месяцев [1]. Частота поражений суставов в постковидном периоде (ПКП) достигает 65 % [2]. Суставной синдром (СС) в 80 % случаев дебютирует и в 20 % прогрессирует [3]. Развитие СС зависело от тяжести перенесенного острого COVID-19 [4]. Факторами риска развития СС в ПКП считают женский пол, пожилой возраст, наличие артрита в анамнезе и в начале инфекции, а также продолжительную госпитализацию [5, 6]. Еще одним важным фактором риска СС в ПКП является высокий индекс массы тела [7].

Мнения исследователей о природе постковидного суставного синдрома весьма противоречивы. СС развивается на фоне высоких острофазовых показателей (СОЭ, СРБ и IL-6), но при этом титры антиядерных антител и содержание антител к циклическому цитруллинированному пептиду, а также C3 и C4 компонентов системы комплемента изменились незначительно, что позволяет сделать вывод о наличии чрезмерного воспаления, связанного с инфекцией COVID-19, а не об аутоиммунизации [8, 9]. Однако высокая вероятность трансформации недифференцированного артрита в различные ревматические заболевания у 49 % пациентов (чаще в ранний ревматоидный артрит), а также обострение основного заболевания у 83,4 % пациентов с развернутой стадией ревматоидного артрита, существенное увеличение иммунологической активности за счет антинуклеарного фактора при системных заболеваниях соединительной ткани не позволяют исключить роль аутоиммунного механизма в патогенезе постковидного поражения суставов [10].

Одним из значимых механизмов иммунного повреждения тканей является иммунокомплексный. Иммунные комплексы, состоящие из специфических иммуноглобулинов, компонентов комплемента и антигенов, образуются и циркулируют в крови при избытке антигенов как экзогенных, в частности вирусных, так и эндогенных (продукты поврежденных клеток и тканей). Отложение большого количества иммунных комплексов в тканях способно инициировать усиленный каскад сигналов, опосредованный Fc-гамма-рецепторами, что в конечном итоге приводит к формированию васкулитов, гломерулонефрита и артритов на фоне острого COVID-19. Более того, в крови большинства тяжелобольных пациентов присутствовали растворимые циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), причем их содержание коррелировало с тяжестью заболевания [11]. Растворимые циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), содержащие IgG, обнаружены примерно у 80 % пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 на уровнях, сопоставимых с активной формой системной красной волчанки. ЦИК могут

образовываться до формирования специфического гуморального ответа на SARS-CoV-2 и посредством чрезмерной активации Fc-гамма-рецепторов у предрасположенных пациентов обусловливают нарушение иммунных реакций [12].

Учитывая роль ЦИК в иммунопатогенезе острого COVID-19, можно предположить их участие и в развитии постковидного суставного синдрома.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль циркулирующих иммунных комплексов в патогенезе различных клинических вариантов постковидного суставного синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн и условия проведения исследования

Исследование проведено на базе амбулаторного-поликлинического отделения ООО «Поликлиника консультативно-диагностическая имени Е.М. Нигинского» г. Тюмени в течение 2021–2023 гг. Обследовано 62 пациента: 19 мужчин (средний возраст $48,84 \pm 13,97$ лет) и 43 женщины ($44,53 \pm 12,47$ лет). Все пациенты имели признаки суставного синдрома, который сформировался после перенесенной инфекции COVID-19. У всех обследованных факт перенесенной инфекции COVID-19 был подтвержден лабораторно (положительный результат ПЦР РНК SARS-CoV-2 в анамнезе или положительный титр антител класса IgG к SARS-CoV-2 после купирования острого периода и при бессимптомном течении инфекции). На основании длительно сохраняющейся астенизации после перенесенного COVID-19 выставлен диагноз постковидного синдрома (ПКС). Сроки давности последнего перенесенного острого периода инфекции: 1–3 месяца ($n = 12$); 3–6 месяцев ($n = 18$); 6–12 месяцев ($n = 16$), 12–15 месяцев ($n = 16$).

Критерии исключения: наличие хронических заболеваний, которые в ПКС могли спровоцировать или усугубить общую астенизацию; отсутствие лабораторного подтверждения перенесенной инфекции COVID-19; отказ от участия в обследовании.

Всем пациентам проведено инструментальное обследование: рентгенография и УЗИ-исследование суставов.

Содержание лейкоцитов и лейкоцитарную формулу в общем анализе крови определяли с помощью гематологического 3-х частотного анализатора Mindray BC-2800 (Hemalight 1270, США). Биохимические параметры крови: С-реактивный белок (СРБ), фибриноген – с помощью биохимического анализатора Mindray BS-240Pro (Китай). Для оценки общего содержания IgM и IgG в сыворотке крови использован стандартный набор реактивов ООО «Протеиновый контур» (Россия). Анализ проводили согласно инструкции, прилагаемой к набору фирмой изготовителем. Регистрировали результаты на фотометре Multiskan (Labsystems,

Финляндия). Определение суммарного иммуноглобулина класса Е (общего IgE) в сыворотке крови проведено с помощью ELISA-анализа с фиксацией результата на ридере Multiskan SkyHigh (Thermo FS, Финляндия). В качестве контроля использованы лабораторные показатели здоровых лиц соответствующего возраста.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в периферической крови определяли методом преципитации с ПЭГ с фиксацией результата на ИФА ридере Infinity F50 (Австрия). Согласно использованной методике при содержании ЦИК менее 3,2 мкг/мл результат считали отрицательным; при 3,3–5,0 мкг/мл – пограничным и выше 5,0 мкг/мл – положительным.

Этическая экспертиза. Проведенное исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Выписка из протокола заседания локального Этического комитета. Протокол исследования одобрен независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 2(72) от 07.10.2022 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали добровольное письменное информированное согласие.

Статистический анализ результатов проведен с помощью компьютерной программы Microsoft Excel (Microsoft Office, США) с использованием пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Проверку нормальности распределения переменных проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75], категориальные данные – в виде частот и процентов. Оценку статистической значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство пациентов с суставным синдромом (56 %, $n = 35$) перенесли острый период COVID-19 в легкой или бессимптомной форме. В 36 % ($n = 22$) случаев острый период протекал в средней степени тяжести с развитием интерстициальной вирусной пневмонии, в связи с чем, терапия проведена в полном объеме. Только у 8 % ($n = 5$) пациентов острый период протекал в тяжелой форме, лечение было стационарным.

Суставной синдром в ПКП у обследованных пациентов клинически проявлялся в виде четырех вариантов.

Изолированную артритальную, которая не сопровождалась визуальными признаками воспаления суставов и изменениями их при инструментальном исследовании, имели 14 женщин в среднем возрасте

$33,64 \pm 9,11$ лет и один мужчина 27 лет. Как правило, артрит проявлялся спустя 1–3 месяца после выздоровления. Чаще всего пациентов беспокоили боли в лучезапястных суставах (47 % случаев), 26 % – в голеностопных и 20 % – в коленных суставах, 7 % – суставах стоп. В 76 % артрита затрагивала только 1 сустав. В периферической крови, несмотря на нормальное количество лейкоцитов, неизменную лейкограмму и соответствующие нормативам острофазовые показатели (величины СОЭ, а также СРБ и фибриногена), титры IgM и IgG были высокими (табл. 1), у всех пациентов кроме одного в крови обнаружены ЦИК, превышающие пороговые значения (табл. 2).

Поствоспалительный артрит (ПВА) без деструкции хрящевой ткани был зафиксирован у 30 пациентов: 17 женщин в возрасте $47,41 \pm 10,82$ лет и 13 мужчин в возрасте $45,3 \pm 11,14$ лет. Продолжительность периода от перенесенного COVID-19 до манифестиации суставного синдрома составила от 2 до 6 месяцев. Чаще поражались коленные (39 %) и голеностопные суставы (36 %), 34 % – проксимальные и дистальные межфаланговые суставы, 10 % – тазобедренные, 6 % – локтевые, 4 % – плечевые суставы. Локально присутствовали все признаки воспаления: болезненность, отек, гиперемия, нарушение подвижности суставов разной степени выраженности. Инструментальное обследование (рентгенография, УЗ-исследование пораженного сустава) выявило признаки синовита без деструкции хрящевой ткани. Воспаление суставов сопровождалось возрастанием острофазовых показателей на фоне нормального количества лейкоцитов и неизменной лейкоформулы. Титры IgM, IgG и IgE были высокими, а уровень ЦИК у всех пациентов был значительно повышен (табл. 1, 2).

У 8 пациентов через 6–8 месяцев после перенесенного острого COVID-19 дебютировали остеоартриты с деструкцией хрящевой ткани, выявленной при инструментальном исследовании. Заболевание дебютировало как острыйmonoартрит крупных – коленных и тазобедренных, а также лучезапястных и межфаланговых суставов. Локальные признаки воспаления сопровождались генерализованной полиартралгией и полимиалгией. При осмотре определены деформации пораженных суставов, ограничение их подвижности. При инструментальном исследовании практически во всех случаях были выявлены признаки синовита на фоне развития деструкции хрящевой ткани. Увеличение содержания СРБ, фибриногена в крови и ускорение СОЭ у пациентов не сопровождалось лейкоцитозом. При этом уровень титров IgM, IgG, и особенно IgE, был повышен. Количество ЦИК также было увеличено (табл. 2).

Имеющийся в доковидном периоде суставной синдром прогрессировал у 9 пациентов (2 мужчины 59 и 68 лет и 7 женщин, медиана возраста 54,7 [39,0; 72,0] лет). Для прогрессирующего суставного синдрома были более характерны полиартикулярные симметричные повреждения. При УЗ-исследовании пораженных суставов чаще всего диагностированы признаки

ТАБЛИЦА 1

СОДЕРЖАНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ
В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ
С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОСТКОВИДНОГО
СУСТАВНОГО СИНДРОМА, Me [Q25; Q75]

TABLE 1

THE IMMUNOGLOBULIN CONTENTS IN PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF POST-COVID JOINT SYNDROME, Me [Q25; Q75]

	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV	Группа V	p			
	Изолиро-ванная артриталгия, n = 15	Артрит, n = 30	Дебют артропатии, n = 8	Прогресси-рование артропатии, n = 9	Здоровые лица (контроль), n=25	Группы I-V	Группы II-V	Группы III-V	Группы IV-V
СОЭ, мм/ч	7,9 [3-11]	11,7 [6-16]	16,3 [5-23]	13,4 [6-19]	6,3 [1-8]	0,162	0,007	0,000	0,001
IgM, г/л	2,27 [1,5; 3,4]	2,625 [1,9; 2,9]	2,6 [1,6; 3,4]	1,13 [0,9; 2,0]	1,39 [0,99; 1,5]	0,008	0,001	0,004	0,010
IgG, г/л	14,46 [11,5; 16,0]	12,27 [7,5; 22,9]	13,28 [11,7; 20,0]	12,44 [5,5; 12,5]	11,03 [10,2; 13,6]	0,008	0,040	0,005	0,050
Общий IgE, ME/мл	40,97 [6,0; 31,0]	97,53 [25,0; 112,0]	148,82 [40,1; 172,0]	118,56 [25,4; 265,4]	32,54 [5,0; 76]	0,060	0,001	0,000	0,000

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между показателями контрольной и исследуемыми группами по U-критерию Манна – Уитни.

ТАБЛИЦА 2

СОДЕРЖАНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ (ЦИК) В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОСТКОВИДНОГО СУСТАВНОГО СИНДРОМА, Me [Q25; Q75]

TABLE 2

THE CONTENT OF CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES (CIC) IN PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF POST-COVID JOINT SYNDROME, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV	p					
	Изолиро-ванная артриталгия, n = 4	Артрит, n = 5	Дебют артропатии, n = 6	Прогресси-рование артропатии, n = 6	Группы I-II	Группы I-III	Группы I-IV	Группы II-III	Группы II-IV	Группы III-IV
ЦИК, мкг/мл	8,05 [1,67; 11,45]	11,45 [9,33; 12,98]	8,58 [6,23; 14,27]	4,29 [3,1; 5,7]	0,391	0,165	0,0140	0,120	0,008	0,005

синовита (90 % случаев), остеоартрита (44 %), теносиновита (22 %). Рентгенография суставов показала сужение суставной щели, наличие остеофитов. У 4 из 9 пациентов (44 %) диагностирована деструкция обоих коленных суставов, в 4 случаях (44 %) – голеностопных, 44 % – лучезапястных и локтевых суставов и в 3 случаях (33 %) – повреждение тазобедренных. Об активности альтернативного воспаления также свидетельствовали увеличенные острофазовые показатели в периферической крови, количество лейкоцитов не изменялось, однако в лейкоформуле присутствовала эозинофилия. Титр IgM был низким, IgG не отличался от контрольного уровня, но при этом значения общего IgE были высокими. Уровень ЦИК находился в пределах пограничных значений (4,29 [3,1; 5,7] мкг/мл) и был достоверно ниже, чем при других вариантах суставного синдрома.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов с постковидным СС преобладали женщины: 43 из 62 обратившихся с жалобами на боли в суставах, как и описано в литературе [5, 6], однако в большинстве случаев у наших пациентов СС дебютировал и его развитие не зависело от возраста и степени тяжести перенесенной инфекции COVID-19.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований было выявлено 4 различных варианта постковидного синдрома, в основе которых разные механизмы их формирования.

Высокие уровни ЦИК в нашем исследовании были выявлены при артриталгии, артите и дебюте артропатии, что позволяет судить об их участии в развитии этих вариантов суставного синдрома. ЦИК могут вызывать

повреждение тканей различными путями. В виде комплексов с антигеном – антитела класса IgG и IgM активируют классический путь системы комплемента, чье повреждающее действие приводит к развитию воспаления. Независимо от комплемента, ЦИК, содержащие IgG, могут связываться с Fc-рецепторами, экспрессируемыми различными типами клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и тромбоциты, вызывая высвобождение ими медиаторов. Путем прямого воздействия на нейтрофилы через Fc-рецепторы, активации тромбоцитов и воспаления эндотелия ЦИК могут индуцировать нетоз [13]. При этом спектр секреции хемокинов в макрофагах зависит от характеристик ЦИК [14]. При прогрессировании артропатии содержание ЦИК, а также IgG и IgM в крови у пациентов зачастую соответствует пограничному уровню, что свидетельствует о меньшем вкладе иммунокомплексного механизма в формирование деструктивного процесса.

Особого внимания заслуживает повышенный титр IgE в крови у пациентов с артритом, дебютом и прогрессированием артропатии. При этом у большинства обследованных проявления аллергии отсутствовали и аллергологический анамнез был отрицательным. Несмотря на общепризнанную роль IgE в развитии аллергии, в настоящее время доказано существование аутоантител класса IgE и их повышенная выработка не сопровождается более высокой частотой атопии у пациентов. Стимулируя секрецию интерферонов I типа плазмацитоидными дендритными клетками, привлекая базофилы в лимфатические узлы и активируя адаптивные иммунные реакции с помощью В- и Т-клеток, IgE являются непосредственным участниками иммунитета. Иммунные комплексы с ДНК-специфическими IgE-антителами, стимулируя плазмацитоидные дендритные клетки, индуцируют мощную дифференцировку В-лимфоцитов и образование плазмоцитов, что в дальнейшем определяет развитие аутоиммунных гуморальных реакций [15]. Кроме того, иммунные комплексы IgE с низкомолекулярными белками, могут усиливать специфические реакции CD4+ Т-клеток, стимулируя Th2 иммунный ответ [16].

IgE является триггером активации тучных клеток, что обуславливает развитие вторичного синдрома активации тучных клеток (CATK) [17]. Как предполагают многие авторы, CATK является одним из механизмов формирования ПКС [18, 19].

Тучные клетки в большом количестве содержатся в воспаленной синовиальной оболочке. Несмотря на отсутствие доказательств, что мастоциты сами производят IL-17, они активно захватывают экзогенный IL-17 посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза. Экзогенный IL-17A хранится во внутриклеточных гранулах и впоследствии может высвобождаться в биологически активной форме [20]. Тучные клетки составляют основную популяцию, экспрессирующую IL-17, в синовиальной оболочке при ее воспалении, причем в большей степени при реактивных артритах, чем при ревматоидном артите [21-23]. Количество IL-17A-позитивных тучных клеток в тканях-мишениях обратно

коррелирует с воспалением, что указывает на участие этого цитокина в формировании патологического процесса [24, 25]. IL-17A является провоспалительным цитокином, который также обладает способностью стимулировать ангиогенез и остеокластогенез [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, иммунокомплексный механизм повреждения играет важную роль в формировании изолированной артралгии, артрита и при дебюте остеоартропатии при постковидном суставном синдроме, но не при прогрессировании остеоартропатии. Высокие титры IgE при артите, дебюте и прогрессировании артропатии у пациентов можно расценить как проявление IgE-зависимого аутоиммунного механизма посредством синдрома активации тучных клеток. Полученные результаты позволяют обосновать индивидуализированный подход к коррекции в зависимости от варианта постковидного суставного синдрома. Для прогнозирования развития и течения постковидных проявлений необходимо в дальнейшем выявление инициальных механизмов перестройки иммунной системы.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Камышникова Л.А., Писанкина Д.С., Паюдис А.Н., Павлова Ю.С., Болховитина О.А. Постковидный мышечно-суставной синдром и связь COVID-19 с ревматоидным артритом. *Уральский медицинский журнал*. 2023; 22(1): 104-110. [Kamyshnikova LA, Pisankina DS, Payudis AN, Pavlova YuS, Bolkhovitina OA. Post-COVID musculo-articular syndrome and COVID-19 association with rheumatoid arthritis. *Ural medical journal*. 2023; 22(1): 104-110. (In Russ.)]. doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-104-110
2. Khoja O, Passadouro BS, Mulvey M, Delis I, Astill S, Tan AL, et al. Clinical characteristics and mechanisms of musculo-skeletal pain in long COVID. *J. Pain Res.* 2022; 15: 1729–1748. doi: 10.2147/JPR.S365026
3. Fernández-de-las-Peñas C, Cancela-Cilleruelo I, Moro-López-Menchero P, Moro-López-Menchero P, Pelli-icer-Valero OJ. Prevalence of musculoskeletal Post-COVID pain in hospitalized COVID-19 survivors depending on infection with the historical, Alpha or Delta SARS-CoV-2 variant. *Biomedicines*. 2022; 10(8): 1951. doi: 10.3390/biomedicines10081951
4. Методические рекомендации: Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия. Ревматологические аспекты Long-COVID-инфекции. *Терапия*. 2022; 1 (приложение): 1-147. [Methodological recommendations: Features of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures. Rheumatological aspects of Long-COVID infection. *Therapy*. 2022; 1 (appendix): 1-147. (In Russ.)]. doi: 10.2147/THA.S365026

tion: Features of Long-COVID infection clinical course. Therapeutic and rehabilitation measures. *Therapy*. 2022; 1(suppl.): 1-147 (In Russ.]). doi: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147

5. Fernández-de-Las-Peñas C, de-la-Llave-Rincón AI, Ortega-Santiago R, Ambite-Quesada S, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. Prevalence and risk factors of musculoskeletal pain symptoms as long-term post-COVID sequelae in hospitalized COVID-19 survivors: a multicenter study. *Pain*. 2022; 163(9): e989-e996. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002564

6. Evcik D. Musculoskeletal involvement: COVID-19 and post COVID 19. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2023; 69(1): 1-7. doi: 10.5606/tfrd.2023.12521

7. Khoja O, Passadouro BS, Mulvey M, Delis I, Astill S, Tan AL, et al. Clinical characteristics and mechanisms of musculo-skeletal pain in long COVID. *J. Pain Res*. 2022; 15: 1729-1748. doi: 10.2147/JPR.S365026

8. Taha SI, Samaan SF, Ibrahim RA, El-Sehsah EM, Youssef MK. Post-COVID-19 arthritis: is it hyperinflammation or autoimmunity? *Eur. Cytokine Netw*. 2021; 32(4): 83-88. doi: 10.1684/ecn.2021.0471

9. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID syndrome: an insight on its pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(5): 497. doi: 10.3390/vaccines9050497

10. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Сарантцева Л.Е., Чудинов А.Л., Октябрьская И.В., Башкинов Р.А. и др. Оценка влияния новой коронавирусной инфекции на клиническое течение ревматических заболеваний в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит*. 2023; (9): 7-16. [Mazurov VI, Belyaeva IB, Sarantseva LE, Chudinov AL, Oktyabrskaya IV, Bashkinov RA, et al. Evaluation of impact of new coronavirus infection on clinical course of rheumatic diseases in real clinical practice. *Medical alphabet*. 2023; (9): 7-16. (In Russ.]). doi: 10.33667/2078-5631-2023-9-7-16

11. Kolb P, Giese S, Voll RE, Hengel H, Falcone V. Immune complexes as culprits of immunopathology in severe COVID-19. *Med. Microbiol. Immunol*. 2023; 212(2): 185-191. doi: 10.1007/s00430-022-00743-8

12. Ankerhold J, Giese S, Kolb P, Maul-Pavicic A, Voll RE, Göppert N, et al. Circulating multimeric immune complexes contribute to immunopathology in COVID-19. *Nat. Commun*. 2022; 13(1): 5654. doi: 10.1038/s41467-022-32867-z

13. Perdomo J, Leung HHL. Immune Thrombosis: Exploring the Significance of Immune Complexes and NETosis. *Biology (Basel)*. 2023; 12(10): 1332. doi: 10.3390/biology12101332

14. Lučiūnaitė A, Mašalaitė K, Plikusienė I, Maciulis V, Juciute S, Norkienė M, et al. Structural properties of immune complexes formed by viral antigens and specific antibodies shape the inflammatory response of macrophages. *Cell Biosci*. 2024; 14(1): 53. doi: 10.1186/s13578-024-01237-1

15. Ettinger R, Karnell JL, Henault J, Panda SK, Riggs JM, Kolbeck R, et al. Pathogenic mechanisms of IgE-mediated inflammation in self-destructive autoimmune responses. *Autoimmunity*. 2017; 50(1): 25-36. doi: 10.1080/08916934.2017.1280670

16. Ding Z, Dahlin JS, Xu H, Heyman B. IgE-mediated enhancement of CD4(+) T cell responses requires antigen presentation by CD8α(-) conventional dendritic cells. *Sci. Rep*. 2016; 6: 28290. doi: 10.1038/srep28290

17. Микрюкова Н.В., Калинина Н.М. Синдром активации тучных клеток: новое мировоззрение. *Медицинская иммунология*. 2023; 25(6): 1289-1298. [Mikryukova NV, Kalinina NM. Mast cell activation syndrome: A new outlook, *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaia Immunologiya*. 2023; 25(6): 1289-1298. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-MCA-2662

18. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID. *Int. J. Infect. Dis*. 2021; 112: 217-226. doi: 10.1016/j.ijid.2021.09.043

19. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyper inflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int. J. Infect. Dis*. 2020; 100: 327-332. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.016

20. Noordenbos T, Blijdorp I, Chen S, Stap J, Mul E, Cañete JD, et al. Human mast cells capture, store, and release bioactive, exogenous IL-17A. *J. Leukoc. Biol*. 2016; 100(3): 453-62. doi: 10.1189/jlb.3H1215-542R

21. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, van de Sande M, Tak PP, Cañete JD, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(1): 99-109. doi: 10.1002/art.33396

22. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, Reilly J, Kerr S, Leipe J, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J. Immunol*. 2010; 184(7): 3336-40. doi: 10.4049/jimmunol.0903566

23. Chen S, Noordenbos T, Blijdorp I, van Mens L, Ambarus CA, Vogels E, et al. Histologic evidence that mast cells contribute to local tissue inflammation in peripheral spondyloarthritis by regulating interleukin-17A content. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(4): 617-627. doi: 10.1093/rheumatology/key331

24. Rodriguez Cetina BH, Heinbokel T, Uehara H, Camacho V, Minami K, Nian Y, et al. Mast cells regulate CD4(+) T-cell differentiation in the absence of antigen presentation. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018; 142(6): 1894-1908.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.038

25. Taams LS, Steel KJA, Srenathan U, Burns LA, Kirkham BW. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2018; 14(8): 453-466. doi: 10.1038/s41584-018-0044-2

26. Yeremenko N. Out of the shadow of interleukin-17A: the role of interleukin-17F and other interleukin-17 family cytokines in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2021; 33(4): 333-340. doi: 10.1097/BOR.0000000000000805

Сведения об авторах

Жданова Екатерина Васильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии Тюменского государственного медицинского университета; e-mail: zhdanova.e.v@bk.ru, <https://orcid.org/0004-0002-7938-5470>

Рубцова Елена Викторовна – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт ООО «Поликлиника консультативно-диагностическая имени Е.М. Нигинского»; e-mail: rubtsova.e.v@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5644-8021>

Information about the authors

Ekaterina V. Zhданова – Dr. Sc. (Med.), professor of the Pathological Physiology Department, Tyumen State Medical University; e-mail: zhdanova.e.v@bk.ru, <https://orcid.org/0004-0002-7938-5470>

Elena V. Rubtsova – graduate student of the Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics; physician-therapist LLC "E.M. Niginsky Consultative and Diagnostic Clinic"; e-mail: rubtsova.e.v@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5644-8021>

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА

GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

ВЗАИМОСВЯЗЬ НОСИТЕЛЬСТВА ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) И *HFE* (rs1800562, rs1800730, rs1799945) С НЕКОТОРЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СИСТЕМЫ «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА» У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Смирнова О.В.^{1,2},
Каспаров Э. В.¹,
Каспарова И.Э.¹,
Лагутинская Д.В.¹

¹ ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г, Россия)
² ФГАОУ ВО «Сибирский Федеральный Университет» (660041, Красноярский край, г. Красноярск, просп. Свободный, д. 79, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Смирнова Ольга Валентиновна,
e-mail: ovsmirnova71@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это заболевание, принимающее в настоящее время размах эпидемии среди населения трудоспособного возраста. Патогенез НАЖБП обусловлен сочетанным воздействием экзогенных факторов и генетической предрасположенности, что приводит к комплексным нарушениям липидного и углеводного обмена, а также дисфункции системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Влияние полиморфизмов генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE* на указанные процессы остается малоизученным.

Целью исследования. Изучение взаимосвязи некоторых показателей системы «ПОЛ-АОЗ» в плазме в зависимости от носительства отдельных полиморфных вариантов генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE*.

Материалы и методы. В исследование включены 216 участников, из которых 116 пациентов с верифицированным диагнозом НАЖБП (65 – со стеатозом, 51 – со стеатогепатитом) и 100 условно здоровых лиц контрольной группы. У всех участников проводился забор периферической венозной крови для последующего молекулярно-генетического и биохимического анализа.

Результаты. Выявлена зависимость между генетическими вариантами и активностью ферментов антиоксидантной системы у пациентов с различными формами НАЖБП. В группе со стеатозом было установлено статистически значимое повышение каталазной активности у носителей гомозиготного генотипа *TT* (rs660339), тогда как у пациентов с вариантом *GG* (rs738409) наблюдалось снижение активности супероксиддисмутазы (СОД). У больных стеатогепатитом зафиксированы разнонаправленные изменения концентрации церулоплазмина. Носители гомозиготы *TT* (rs1800730) демонстрировали снижение уровня данного показателя, в то время как у пациентов с генотипом *TT* полиморфизм rs660339 отмечалось его достоверное повышение.

Заключение: Полиморфизмы rs738409 гена *PNPLA3*, rs1800730 гена *HFE* и rs660339 гена *UCP2* связаны с дисбалансом в системе «ПОЛ-АОЗ», что может быть вызвано нарушением уровня железа и изменением антиоксидантной активности белка *UCP2*, а также повышением выработки прооксидантов.

Ключевые слова: стеатоз, стеатогепатит, *PNPLA3*, *HFE*, *UCP2*, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита

Статья поступила: 16.09.2025
Статья принята: 01.11.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Смирнова О. В., Каспаров Э. В., Каспарова И.Э., Лагутинская Д.В. Взаимосвязь носительства вариантов генов *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) и *HFE* (rs1800562, rs1800730, rs1799945) с некоторыми показателями системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 77-85. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.8

ASSOCIATION BETWEEN VARIANTS OF *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) AND *HFE* (rs1800562, rs1800730, rs1799945) GENES AND CHANGES IN THE FUNCTIONING OF THE LIPID PEROXIDATION – ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM IN PLASMA IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE PATIENTS

Smirnova O.V.^{1,2},
Kasparov E.V.¹,
Kasparova I.E.¹,
Lagutinskaya D.V.¹

¹ Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North (Partizan Zheleznyak Str., 3G, Krasnoyarskiy krai, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation)

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

Corresponding author:
Olga V. Smirnova,
e-mail: ovsmirnova71@mail.ru

RESUME

Currently reaching epidemic proportions, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) particularly affects individuals of employable age. The pathogenesis of NAFLD involves a combination of hereditary factors and external influences that collectively disrupt lipid and carbohydrate metabolic pathways and impair the balance between lipid peroxidation and antioxidant protection mechanisms. To date, there has been limited exploration of the possible relationship between these pathological changes and specific variants of the *PNPLA3*, *UCP2*, and *HFE* genes.

The aim. To examine the association between some markers of the LPO-AOD system in plasma depending on polymorphic variants of the *PNPLA3*, *UCP2* and *HFE* genes.

Materials and methods. For this study, we collected whole blood samples from 116 patients with NAFLD (65 with steatosis and 51 with steatohepatitis) and 100 healthy volunteers. All participants had peripheral venous blood collected for subsequent molecular genetic and biochemical analysis.

Results. Our findings indicate that in steatosis, catalase activity was elevated in carriers of the rs660339 TT genotype, while SOD activity was reduced in those with the rs738409 GG variant.

For steatohepatitis patients, ceruloplasmin levels were altered in opposite directions based on genotype: the rs1800730 TT variant was associated with lower levels, whereas the rs660339 TT genotype was linked to higher levels.

Conclusions. Polymorphisms rs738409 of the *PNPLA3* gene, rs1800730 of the *HFE* gene and rs660339 of the *UCP2* gene are associated with an imbalance in the LPO-AOD system, which may be caused by an increase of the iron level and a change in the antioxidant activity of the *UCP2* protein, as well as an increase in the production of prooxidants.

Key words: steatosis, steatohepatitis, *PNPLA3*, *HFE*, *UCP2*, lipid peroxidation, antioxidant defense

Received: 16.09.2025
Accepted: 01.11.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Smirnova O.V., Kasparov E.V., Kasparova I.E., Lagutinskaya D.V. Association between variants of *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) and *HFE* (rs1800562, rs1800730, rs1799945) genes and changes in the functioning of the lipid peroxidation – antioxidant defense system in plasma in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 77-85. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.8

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия ожирения, являющаяся следствием малоподвижного образа жизни и приверженности высококалорийной диете, с каждым годом глобально поражает все большее количество населения всех возрастных групп [1]. Абдоминальное ожирение и возникающие на его фоне инсулинерезистентность и дислипидемия являются факторами риска возникновения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Это заболевание связано с развитием жировой инфильтрации печени и постепенным повреждением гепатоцитов с риском исхода в стеатогепатит, далее в фиброз и цирроз, а также гепатоцеллюлярную карциному [2, 3].

По данным, представленным в различных источниках, число больных НАЖБП составляет от 17 % до 35 % по всему миру, чаще всего данное заболевание поражает трудоспособное население среднего возраста.

Развитие неалкогольной жировой болезни печени обусловлено комплексным воздействием внешних условий, таких как характер питания и уровень физической активности, а также наследственной предрасположенности [4, 5]. Как демонстрируют масштабные исследования, ключевую роль в возникновении и прогрессировании этой патологии играют определенные генетические вариации. Они затрагивают гены, регулирующие не только обмен липидов и углеводов, но и метаболизм микроэлементов, в частности, железа [6, 7, 8]. Наиболее значимым в контексте НАЖБП признан полиморфизм rs738409 в гене *PNPLA3*. Продукт этого гена, белок адипонутрин, играет важную роль в печеночном липидном обмене, участвуя в образовании липидных капель и проявляя ацетилтрансферазную и ретинолэстеразную активность. Наличие генотипа GG ассоциировано с повышенной вероятностью развития заболевания и его более тяжелым клиническим течением [9, 10, 11].

Ген *UCP2* и влияние его вариантов на НАЖБП изучались в меньшей степени. Известно, что кодируемый им одноименный белок UCP2, относящийся к семейству разобщающих белков, участвует в регуляции секреции инсулина и работы антиоксидантной системы, а также в метаболизме липидов. Полиморфизм rs660339 (Val55Ala) может стать кандидатом на роль предиктора развития НАЖБП, поскольку косвенно может быть вовлечен в отдельные звенья патогенеза [12].

Как было ранее упомянуто, прогрессирование НАЖБП может быть связано с вариантами генов, не ассоциированными с метаболизмом липидов и углеводов, например, *HFE*. Его полиморфные локусы (rs1800562, rs1800730 и rs1799945) связаны с невозможностью одноименного белка HFE взаимодействовать с рецептором трансферрина. Это вызывает нарушение сигнального каскада и приводит к избыточному захвату железа клеткой. Это связывается исследователями с более негативным прогнозом при НАЖБП, а также повышением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [13, 14]. Кроме того, увеличение уровня железа в клетках печени может являться одной из причин развития окислительного стресса. Усиление липопероксидации

в гепатоцитах, несбалансированная активность антиоксидантной системы, развитие ферроптоза влияют на патогенез НАЖБП.

Избыток железа в гепатоцитах может выступать триггером окислительного стресса, что играет важную роль в развитии НАЖБП. Дисбаланс в работе отдельных звеньев антиоксидантной защиты усиливает поражающее действие внутриклеточного железа на гепатоцит и приводит к ферроптозу.

Процессы липопероксидации у пациентов с НАЖБП изучались и ранее, выявлено, что у пациентов со стеатогепатитом проявления окислительного стресса выше, чем у пациентов со стеатозом. Перекисное окисление липидов мембран в первую очередь объясняется избыточным накоплением жиров в гепатоцитах и развитием митохондриальной дисфункции при попытке их утилизировать, а также образованием большого количества активных свободных радикалов [15, 16]. Однако последние исследования показывают влияние ферроптоза на дисбаланс прооксидантов – антиоксидантов в клетках и плазме с развитием НАЖБП. Ферроптоз — это одна из форм клеточной смерти, тесно связанная с повышением внутриклеточной концентрации железа и нарушением работы глутатион пероксидазы. Увеличение концентрации железа в гепатоцитах приводит к росту количества спонтанных реакций Фентона с внутриклеточными липидами. Происходящие процессы липопероксидации подавляют отдельные звенья антиоксидантной системы гепатоцитов, что вызывает разрушение клеток и прогрессирование НАЖБП [17, 18]. Данный аспект изучен недостаточно полно, однако известно, что высокая концентрация плазменного железа и развитие процессов ферроптоза у пациентов с НАЖБП связаны с более неблагоприятным прогнозом [19].

Предполагаем, что поиск взаимосвязей между вариантами генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE* и показателями системы «ПОЛ-АОЗ» в плазме у пациентов со стеатогепатитом и стеатозом при НАЖБП может быть связан с вызванными ими нарушениями обмена железа и липидов. Это опосредованно несет вклад в развитие процессов перекисного окисления липидов, что может глубже раскрыть влияние данных вариантов генов на патогенез заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение взаимосвязи некоторых показателей системы «ПОЛ-АОЗ» в плазме в зависимости от носительства отдельных полиморфных вариантов генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Когорта исследования была составлена из 116 пациентов с верифицированным диагнозом неалкогольной жировой болезни печени (43 мужчины и 73 женщины), проходивших лечение в терапевтическом

отделении клиники НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН (г. Красноярск) в 2021–2022 гг. Возрастной диапазон участников составлял от 21 до 88 лет при медиане возраста $62,3 \pm 2$ года.

Диагностика неалкогольной жировой болезни печени и включение в исследовательскую группу базировались на выявлении метаболических нарушений (ИМТ > 30 кг/м², изменения показателей углеводного и липидного обмена), цитолитического синдрома (повышение АЛТ, АСТ со снижением коэффициента де Ритиса) и характерных ультразвуковых изменений печеночной ткани в виде повышенной эхогенности и феномена «белой печени» [20].

Критерии исключения из исследования: наличие вирусных гепатитов в анамнезе, употребление алкоголя в значительных количествах (подтвержденное по опроснику CAGE), паразитарные инвазии, а также отказ от участия.

На основании клинической картины все пациенты с НАЖБП были распределены врачом-гастроэнтерологом на две подгруппы: группа со стеатозом ($n = 65$, средний возраст $47,4 \pm 4$ года) и группа со стеатогепатитом ($n = 51$, средний возраст $47,4 \pm 4$ года).

Для оценки вариантов *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) и *HFE* (rs1800562, rs1799945, rs1800730) в изучаемой выборке были применены генетические методы. Геномная ДНК экстрагировалась из лейкоцитов крови с использованием набора «ДНК-сорб-В» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Генотипирование осуществлялось методом ПЦР-РТ с гидролизными зондами на амплификаторе LightCycler 96 (Roche, Швейцария) с применением коммерческих наборов ООО «ТестГен» (Россия).

Далее производилось измерение показателей системы «перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты» в плазме крови с использованием спектрофотометра Genesys 10s UV-Vis (Thermo Fisher Scientific, США). Концентрация малонового диальдегида измерялась по окрашенному продукту реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой при длине волны 532/600 нм [21]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивалась при помощи реакции аутоокисления с адреналином по нарастанию концентрации продукта в пробе при длине волны 347 нм [22]. Активность каталазы оценивалась при помощи реакции с молибдатом аммония, образующей хромоген, с максимумом поглощения при 410 нм [23]. Концентрация церулоплазмина определялась по количеству вступившего с ним в реакцию п-фенилендиамина в сравнении с холостой пробой при длине волны 530 нм [24].

Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики и одобрены локальным этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск (протокол № 4 от 12.04.2021 г.).

Обработка данных проводилась в программах STATISTICA и SPSS v.26. После проверки выборки на нормальность (тест Шапиро – Уилка) и отклонения гипотезы о ее нормальности, применялся непараметрический критерий Манна – Уитни для сравнения

групп. Для проверки соответствия наблюдаемой частоты генотипов, ожидаемой согласно уравнению Харди – Вайнберга использовался метод χ^2 . Данные представлены как медиана с интерквартильным интервалом [Q25–Q75].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе наших предыдущих исследований у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом был выявлен дисбаланс в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты («ПОЛ-АОЗ») в плазме крови, а также установлены особенности распределения отдельных полиморфных вариантов генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE*, ассоциированных с развитием определенных клинических форм НАЖБП. Проверка соответствия закону генетического равновесия Харди – Вайнберга показала отсутствие различий между полученными значениями и ожидаемыми ($p > 0,05$).

Следует отметить, что во всех исследуемых нами группах отсутствовали гомозиготы по варианту *TT* полиморфизма rs1800562, а также не было выявлено статистически значимых различий во встречаемости полиморфизма rs1799945 [25, 26]. Влияние факторов наследственности на работу антиоксидантной системы и выработку липопероксидов может происходить двумя путями. Напрямую, за счет изменения функциональной активности самих белков, связанной с носительством полиморфных вариантов генов, кодирующих белки антиоксидантной системы. Опосредованно, за счет изменения работы сигнальных путей и нарушений метаболизма клетки, которые могут приводить к смещению равновесия в сторону окислительного стресса.

В связи с этим, дальнейший анализ был сосредоточен на изучении влияния полиморфных вариантов rs738409 (*PNPLA3*), rs660339 (*UCP2*) и rs1800730 (*HFE*) на параметры системы «ПОЛ-АОЗ» у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом (табл. 1).

Малоновый диальдегид (МДА) — это один из продуктов липопероксидации, в норме образующийся в процессе синтеза простагландинов, а также выполняющий функцию вторичного мессенджера. При патологическом перекисном окислении липидов, он, как стабильный продукт реакции, позволяет оценить выраженность этого процесса при различных заболеваниях [16].

Супероксиддисмутаза (СОД) — это фермент, являющийся частью антиоксидантной системы организма и элиминирующий супероксид анион радикалы. Понижение активности СОД может быть одним из факторов влияния НАЖБП на работу системы «ПОЛ-АОЗ».

Каталаза также является частью антиоксидантной системы и катализирует разложение перекиси водорода на воду и кислород. Снижение активности каталазы может быть одним из факторов риска развития инсулинорезистентности [27].

Церулоплазмин — это плазменный медь-содержащий белок, который участвует в транспорте железа,

а также обладает оксидазной и глутатионпероксидазной активностью, что делает его одним из плазменных антиоксидантов [28].

Статистический анализ выявил значимые изменения активности антиоксидантных ферментов у носителей определенных генотипов. У пациентов со стеатозом, имеющих гомозиготный генотип GG (rs738409), было зарегистрировано снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) в 1,2 раза при одновременном шестикратном увеличении активности каталазы. Анализ методом отношения шансов подтвердил ассоциацию аллельных вариантов CC+CG с противоположной тенденцией – повышением активности СОД и снижением уровня каталазы.

У пациентов со стеатозом – носителей гомозиготного варианта TT полиморфизма rs660339 гена *UCP2* – наблюдалось снижение активности каталазы в 3 раза. Расчет отношения шансов показал, что наличие данного генотипа достоверно повышает вероятность увеличения активности этого фермента.

У пациентов, имеющих генотип TT полиморфизма rs1800730 гена *HFE*, отмечается разнонаправленное изменение показателей антиоксидантных ферментов – снижение активности СОД в 1,5 раза, при этом, уровень активности каталазы был в 6 раз выше в сравнении с пациентами, имевшими варианты AA и AT. Расчет отношения шансов не выявил зависимости изменения данных показателей от носительства полиморфного локуса rs1800730.

Проведенный анализ выявил значимое снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) у пациентов со стеатозом, являющихся носителями генотипа GG

по полиморфному локусу rs738409 гена *PNPLA3*. Повышенные показатели каталазы были зафиксированы у носителей генотипа TT полиморфизма rs1800730, гомозиготы GG (rs738409), а также с вариантом TT полиморфизма rs660339. Статистически значимых изменений в концентрации малонового диальдегида (МДА) и церулоплазмина в плазме в зависимости от исследуемых генетических вариантов обнаружено не было.

На следующем этапе работы был выполнен анализ параметров системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты организма в плазме, включая показатели МДА, СОД, каталазы и церулоплазмина крови пациентов со стеатогепатитом. Исследовалась зависимость этих показателей от носительства вариантов полиморфных локусов генов *HFE*, *UCP2* и *PNPLA3* (табл. 2).

Носители варианта GG полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* со стеатогепатитом имели повышенный уровень церулоплазмина в 1,3 раза, однако отношение шансов не показало значимой взаимосвязи между уровнем церулоплазмина и носительством определенного варианта полиморфного локуса rs738409.

Согласно полученным результатам, у носителей генотипа TT (rs660339 гена *UCP2*) выявлены нарушения в активности ключевых антиоксидантных ферментов. По сравнению с группой CC и CT, у них зафиксировано падение активности СОД в 4 раза и двукратный рост уровня церулоплазмина. Наряду с этим, концентрация МДА у этих пациентов снизилась в полтора раза. Статистический анализ методом отношения шансов показал, что генотип TT связан с повышенной концентрацией церулоплазмина.

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ «ПОЛ-АОЗ» В ПЛАЗМЕ У НОСИТЕЛЕЙ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) И *HFE* (rs1800830) ПРИ СТЕАТОЗЕ

TABLE 1
MARKERS OF THE LPO-AOD SYSTEM IN PLASMA IN STEATOSIS PATIENTS-CARRIERS OF VARIANTS OF THE *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) AND *HFE* (rs1800830) GENES

Ген	Генотипы	МДА		СОД		Каталаза		Церулоплазмин	
		Мкмоль/г белка	Мкмоль/г белка	ед/мин*мл	ед/мин*мл	Мкмоль/с* мг белка	Мкмоль/с* мг белка	Мг/л	Мг/л
<i>PNPLA3</i> (rs738409)	CC+CG	1	0,5-1,7	186	63-321	0,01	0,002-0,03	233	140-317
	GG	0,9	0,6-1,3	155	70-204	0,06	0,01-0,1	229	120-352
	OR (CI 95%)	0,04 (0,01-0,32)		0,02 (0,001-0,14)		0,1 (0,01-0,86)		0,8 (0,44-1,46)	
	<i>p</i>	0,51		0,01		0,01		0,77	
<i>UCP2</i> (rs660339)	CC+CT	0,8	0,5-1,6	185	66-320	0,01	0,002-0,02	238	139-315
	TT	1	0,5-2,4	163	35-394	0,03	0,01-0,1	229	130-340
	OR (CI 95%)	0,47 (0,19-1,15)		2,28 (1,07-4,85)		6,8 (1,84-25,1)		0,84 (0,42-1,68)	
	<i>p</i>	0,73		0,62		0,003		0,70	
<i>HFE</i> (rs1800730)	AA+AT	0,95	0,48-1,73	188,4	63,4-335,2	0,01	0,002-0,03	231	138-310
	TT	0,8	0,6-1,3	123	35-204	0,04	0,01-0,05	212	144-352
	OR (CI 95%)	0,05 (0,01-0,36)		0,71 (0,04-11,65)		1,79 (0,65-4,92)		1,71 (0,92-3,18)	
	<i>p</i>	0,36		>0,001		>0,001		0,79	

ТАБЛИЦА 2

ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ «ПОЛ-АОЗ» В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ СТЕАТОГЕПАТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) И *HFE* (rs1800830)

TABLE 2

MARKERS OF THE LPO-AOD SYSTEM IN PLASMA IN STEATOHEPATITS PATIENTS-CARRIERS OF VARIANTS OF THE *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) AND *HFE* (rs1800830) GENES

Ген	Генотипы	МДА		СОД		Каталаза		Церулоплазмин	
		мкмоль/г белка	Ме [Q25-Q75]	Ме	ед/мин*мл [Q25-Q75]	Ме	мкмоль/с* мг белка [Q25-Q75]	Ме	мг/л [Q25-Q75]
<i>PNPLA3</i> (rs738409)	CC+CG	1,1	0,7-2,2	200	24-371	0,04	0,02-0,06	210	99-309
	GG	1	0,8-1,2	266	245-288	0,07	0,01-0,1	269	207-330
OR (CI 95%)		0,33 (0,03-3,51)		1,17 (0,28-4,87)		6,5 (1,13-37,4)		1,29 (0,33-4,97)	
<i>p</i>		0,05		0,14		0,87		0,03	
<i>UCP2</i> (rs660339)	CC+CT	1,1	0,8-2,36	245	138-386	0,04	0,01-0,05	175	94-277
	TT	0,7	0,1-1,2	60	54-160	0,05	0,04-0,07	321	290-330
OR (CI 95%)		1,13 (0,21-6,05)		0,5 (0,07-3,85)		0,9 (0,1-7,78)		15 (2,02-111,18)	
<i>p</i>		0,04		0,005		0,07		0,001	
<i>HFE</i> (rs1800730)	AA+AT	1,1	0,7-2,3	181	11,1-344	0,04	0,02-0,6	249	114-318
	TT	0,8	0,3-1,5	349	203-393	0,03	0,01-0,04	156	88-223
OR (CI 95%)		36 (3,67-352,66)		2,8 (0,62-12,6)		0,33 (0,03-3,68)		0,08 (0,01-0,8)	
<i>p</i>		0,154		0,02		0,074		0,04	

у пациентов с гомозиготным вариантом **TT** (rs1800730) отмечалось увеличение активности СОД в 2 раза по сравнению с носителями генотипов **AA** и **AT**, при одновременном снижении уровня церулоплазмина в 1,5 раза. Отношение шансов показало значимую ассоциацию только между наличием генотипа **TT** (rs1800730) и снижением концентрации церулоплазмина.

При анализе маркеров системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у пациентов со стеатогепатитом, была обнаружена статистически значимая взаимосвязь только с изменениями уровня церулоплазмина в плазме крови в зависимости от носительства определенных генетических вариантов. У носителей генотипа **TT** полиморфизма rs1800730 гена *HFE* наблюдалось снижение данного показателя, в то время как у пациентов с генотипом **TT** по полиморфизму rs660339 гена *UCP2* отмечалось его повышение. Для других исследуемых параметров (МДА, СОД, каталаза) не было выявлено достоверных ассоциаций с носительством полиморфных вариантов генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дисбаланс системы «ПОЛ-АОЗ» при НАЖБП вызывается несколькими причинами. В первую очередь, это избыточное накопление липидов клетками, и как следствие, нарушение работы митохондрий и повышение количества АФК в клетке. С другой стороны, избыток жиров является индуктором хронического воспаления,

которое усугубляет дисбаланс в работе системы антиоксидантной защиты в сторону прооксидации. Также одним из факторов развития прооксидантного статуса может выступать перегрузка гепатоцитов железом. Развитие этого каскада могут обуславливать, в том числе, факторы наследственности.

Согласно полученным данным, носители генотипа **GG** по полиморфизму rs738409 со стеатозом демонстрируют уменьшение активности СОД. Однако у пациентов со стеатогепатитом данный генетический вариант не ассоциировался с какими-либо значимыми изменениями в функционировании системы «ПОЛ-АОЗ».

При этом, генотип **TT** полиморфизма rs660339 у пациентов со стеатозом был связан с ростом активности каталазы. У носителей генотипа **TT** со стеатогепатитом уровень церулоплазмина повышался.

Была установлена четкая зависимость: у носителей варианта **TT** полиморфизма rs1800730, страдающих стеатогепатитом, регистрировалось снижение концентрации церулоплазмина. Напротив, для случаев стеатоза корреляций между изучаемым генетическим маркером и параметрами системы «ПОЛ-АОЗ» обнаружено не было.

Адипонутрин, являющийся продуктом гена *PNPLA3*, влияет на разные аспекты обмена липидов в печени. Нарушение его функциональной активности приводит к избыточному накоплению липидов гепатоцитами, а затем – к развитию жирового гепатоза и далее к стеатогепатиту. Жировая инфильтрация клеток, обусловленная дисфункцией адипонутрина, вероятно, приводит

к интенсификации процессов β -окисления. Усиление окисления, в свою очередь, повышает выработку АФК, в частности, супероксид-анион радикала. Избыток супероксид-анион радикала способен ингибировать активность СОД, что может являться причиной понижения ее активности у пациентов со стеатозом с генотипом GG полиморфизма rs738409.

Влияние полиморфизма rs738409 на развитие окислительного стресса у пациентов со стеатозом не изучалось ранее. Нами впервые показано снижение активности СОД у данной группы больных, связанное с носительством определенного варианта гена *PNPLA3*, что может быть причиной снижения активности СОД у пациентов с НАЖБП, также обнаруженной Javed A. и коллегами [16].

Влияние полиморфизма rs660339 гена *UCP2* на развитие стеатогепатита при НАЖБП может быть связано с тем, что замена аланина на валин в 55 положении нарушает функциональную активность белка *UCP2*. Это может влиять на его разобщающую функцию, которая опосредованно вовлечена в регуляцию АФК, секреции инсулина и обмена липидов. Взаимосвязь варианта rs660339 гена *UCP2* с изменениями в работе в системе «ПОЛ-АОЗ» в плазме у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом не изучалась. Предположительно, эти изменения могут быть вызваны активной ролью *UCP2* в контроле выработки АФК и нарушением ее регуляции при замене Ala55Val. Это нарушение может быть скомпенсировано повышением активности каталазы у пациентов со стеатозом-носителей варианта TT (rs660339), что и было продемонстрировано в нашей работе. При этом у пациентов со стеатогепатитом с генотипом TT нами обнаружено повышение концентрации церулоплазмина, что может быть связано с выраженным окислительным стрессом и работой церулоплазмина как антиоксиданта плазмы с ферроксидазной и глутатионпероксидазной активностью.

Роль полиморфизма rs1800730 в возникновении и прогрессировании НАЖБП изучалась меньше всего. Однако показан вклад полиморфных вариантов гена *HFE* и повышенного уровня железа в развитие окислительного стресса при других патологиях, например, фиброзе легких, а также влияние на снижение активности церулоплазмина, как показано в работах Sangiuliano F, Laine F. и Stevens R. [29, 30, 31].

Наше исследование подчеркивает важность изменений в структуре домена $\alpha 1$, ассоциируемых с этим полиморфным локусом и их влиянием на развитие определенной клинической формы НАЖБП. Обнаруженное у пациентов со стеатогепатитом-носителями генотипа TT снижение концентрации церулоплазмина в плазме может быть связано с нарушением обмена железа и вероятным субстратным ингибированием экспрессии этого белка. Хотя связь полиморфизма rs1800730 с изменением показателей антиоксидантной защиты у пациентов со стеатогепатитом не изучалась, Xia Z. и соавторы показали, что снижение концентрации церулоплазмина у пациентов с НАЖБП связано с более неблагоприятным прогнозом, что дополнительно подчеркивает

наша работа, расширяя представление о возможном механизме этого явления [32].

Таким образом, варианты генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE* связаны с разнонаправленными изменениями в работе системы «ПОЛ-АОЗ», а именно ее антиоксидантного звена в зависимости от клинической формы.

ВЫВОД

Для пациентов со стеатозом характерна связь между полиморфизмами и изменением ферментативной активности: rs660339 (TT) ассоциирован с изменением активности каталазы, а rs738409 (GG) – с подавлением активности СОД. В отличие от этого, при стеатогепатите полиморфизмы оказывали разнонаправленное влияние на уровень церулоплазмина: вариант rs1800730 (TT) коррелировал с его снижением, а rs660339 (TT) – с повышением.

Полиморфизмы rs1800730 гена *HFE* и rs660339 гена *UCP2* связаны с дисбалансом в системе «ПОЛ-АОЗ», что может быть связано с нарушением уровня железа и изменением антиоксидантной активности белка *UCP2*.

Финансирование

Статья написана в рамках госзадания «Исследование молекулярно-клеточных механизмов регуляции иммунного ответа и взаимодействия иммунной системы с другими системами организма у жителей Восточной Сибири» ЕГИСУ № 124020100065-3.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Thorkild I. A. Sørensen, Martinez AR, Høj Jørgensen TS. Epidemiology of Obesity. From Obesity to Diabetes. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer Nature Link. 2022: 3-27. doi: 10.1007/164_2022_581
- Riazi K, Azhari H, Charette J, Underwood F, King J, Ashfar E, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2022; 7(9): 851-861. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0
- EASL-EASD-EASO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of Hepatology*. 2024; 81(3): 492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031
- Juanola O, Martinez-Lopez S, Frances R, Gomez-Hurtado I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(10): 5227. doi: 10.3390/ijerph18105227
- Teng M, Cheng H, Huang D, Chan K, Tan D, Lim W, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fat-

ty liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023; 29(Suppl): S32-S42. doi: 10.3350/cmh.2022.0365

6. Mann J, Pietzner M, Wittemans L, Rolfe E, Kerrison N, Imamura F, et al. Insights into genetic variants associated with NASH-fibrosis from metabolite profiling. *Human Molecular Genetics*. 2020; 29(20): 3451-3463. doi: 10.1093/hmg/ddaa162
7. Chen Y, Xiaomeng D, Kuppa A, Feitosa M, Bielak L, O'Connell J, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies 17 loci associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*. 2023; 55(10): 1640-1650. doi: 10.1038/s41588-023-01497-6
8. Corradini E, Buzzetti E, Dongiovanni P, Scarlini S, Caleffi A, Pelusi S, et al. Ceruloplasmin gene variants are associated with hyperferritinemia and increased liver iron in patients with NAFLD. *Journal of Hepatology*. 2021; 75(3): 506-513. doi: 10.1016/j.jhep.2021.03.014
9. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemidis A, Cox D, Pennachio L, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*. 2008; 40(12): 1461-1465. doi: 10.1038/ng.257
10. Sookoian S, Castano G, Burgueno A, Gianotti T, Rosselli M, Pirola C. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. *Journal of Lipid Research*. 2009; 50(10): 2111-2116. doi: 10.1093/hmg/ddaa162
11. Kienesberg P, Oberer M, Lass A, Zencher R. Mammalian patatin domain containing proteins: a family with diverse lipolytic activities involved in multiple biological functions. *Journal of Lipid Research*. 2009; 50(Suppl): S63-S68. doi: 10.1194/jlr.R800082-JLR200
12. de Souza B, Brondani L, Boucas A, Sortica D, Krammer C, Canani L, et al. Associations between UCP1-3826A/G, UCP2-866G/A, Ala55Val and Ins/Del, and UCP3-55C/T Polymorphisms and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: Case-Control Study and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013; 8(1): e54259. doi: 10.1371/journal.pone.0054259
13. Barton JC, Edwards CQ, Acton RT. *HFE* gene: Structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene*. 2015; 574(2): 179-192. doi: 10.1016/j.gene.2015.10.009
14. Ye Q, Qian X, Yin W, Wang F, Han T. *HFE* gene: Association between the *HFE* C282Y, H63D Polymorphisms and the Risks of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 5,758 Cases and 14,741 Controls. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0163423. doi: 10.1371/journal.pone.0163423
15. Hong T, Chen Y, Li X, Lu Y. The Role and Mechanism of Oxidative Stress and Nuclear Receptors in the Development of NAFLD. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021; 2021: 6889533. doi: 10.1155/2021/6889533
16. Javed A, Mehboob K, Rashid A, Majid A, Khan S, Baig Z. Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in NAFLD with and without Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2023; 33(11): 1254-1258. doi: 10.29271/jcpsp.2023.11.1254
17. Chen J, Xiaopeng L, Ge C, Min J, Wang F. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease. *Cell Death and Differentiation*. 2022; 29(3): 467-480. doi: 10.1038/s41418-022-00941-0
18. Qian Y, Lixing S. Unveiling the role of ferroptosis in the progression from NAFLD to NASH: recent advances in mechanistic understanding. *Frontiers in Endocrinology* (Lausanne). 2024; 4(15): 1431652. doi: 10.3389/fendo.2024.1431652
19. Cenqin L, Chen Y, Zhang Z, Xie J, Yu C, Xu L, et al. Iron Status and NAFLD among European Populations: A Bi-directional Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2022; 14(24): 5237. doi: 10.3390/nu14245237
20. Рубрикатор клинических рекомендаций. *Неалкогольная жировая болезнь печени*, (2024). [Clinical Guidelines Index. *Nealkogolnaya zhirovaya bolezni pecheni*. (2024). (In Russ.)]. URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2. [date of access: June 25, 2025].
21. Asakava T, Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980; 15: 137-140. doi: 10.1007/BF02540959
22. Чумаков В.Н., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения активности цинк-, медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале. *Вопросы медицинской химии*. 1977; 23(5): 712-715. [Chumakov VN, Osinskaya LF. Quantitative method for determining the activity of zinc-, copper-dependent superoxide dismutase in biological material. *Voprosy meditcinskoi himii*. 1977; 23(5): 712-715. (In Russ.)].
23. Мамонтова Н.С., Белобородова Э.Н., Тюкарова Л.Н. Активность каталазы при хроническом алкоголизме. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1994; 1: 27-28. [Mamontova NS, Beloborodova EN, Tyukalova LN. Catalase activity in chronic alcoholism. *Clinicheskaiia laboratornaia diagnostika*. 1994; 1: 27-28. (In Russ.)].
24. Ravin HA. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1961; 58: 161-168.
25. Смирнова О.В., Лагутинская Д.В., Каспарова И.Э. Особенности системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2024; 18(8): 116-123. [Smirnova OV, Lagutinskaya DV, Kasparova IE. Traits of the lipid peroxidation – antioxidant defense system in non-alcoholic fatty liver disease. *Meditinskij sovet*. 2024; 18(8): 116-123. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2024-197
26. Смирнова О.В., Лагутинская Д.В., Каспаров Э.В. Влияние маркеров полиморфизма генов PNPLA3 (rs738409), UCP2 (rs660339) и HFE (rs1800562, rs1800730, rs1799945) на метаболические показатели пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Генетика*. 2025; 61(4): 66-75. [Smirnova OV, Lagutinskaya DV, Kasparov EV. Effect of PNPLA3 (rs738409), UCP2 (rs660339) and HFE (rs1800562, rs1800730, rs1799945) gene polymorphisms on metabolic parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Genetika*. 2025; 61(4): 66-75. (In Russ.)]. doi: 10.21518/10.31857/S0016675825040076
27. Shin S, Cho H, Song S, Song D. Catalase and nonalcoholic fatty liver disease. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2018; 470: 1721-1737. doi: 10.1007/s00424-018-2195-z

28. Liu Z, Wang M, Zhang C, Zhou S, Ji G. Molecular Functions of Ceruloplasmin in Metabolic Disease Pathology. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2022; 15: 695-711. doi: 10.2147/DMSO.S346648

29. Sangiuolo F, Puxeddu E, Pezzuto G, Cavalli F, Longo G, Comandini A, et al. *HFE* gene variants and iron-induced oxygen radical generation in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2015; 45(2): 483-490. doi: 10.1183/09031936.00104814

30. Lanie F, Ropert M, Le Lan C, Loreal O, Bellissant E, Jard C, et al. Serum ceruloplasmin and ferroxidase activity are decreased in *HFE* C282Y homozygote male iron-overloaded patients. *Journal of Hepatology*. 2002; 36(1): 60-65. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00254-9

31. Stevens R, Morris J, Cordis G, Anderson L, Rosenberg D, Sasser L. Oxidative damage in colon and mammary tissue of the *HFE*-knockout mouse. *Human Molecular Genetics*. 2003; 34(9): 1212-1216. doi: 10.1016/s0891-5849(03)00072-8

32. Xia Z, Hu M, Zheng L, Zheng E, Deng M, Wu J, et al. Assessing whether serum ceruloplasmin promotes non-alcoholic steatohepatitis via regulating iron metabolism. *Journal of Medical Biochemistry*. 2023; 42(1): 113-121. doi: 10.5937/jomb0-37597

Сведения об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической патофизиологии научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН; заведующий кафедрой медицинской биологии Сибирского Федерального Университета; e-mail: ovsmirnova71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>

Каспаров Эдуард Вильямович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической патофизиологии научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН; e-mail: impn@impn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>

Каспарова Ирина Эдуардовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН; e-mail: impn@impn.ru

Лагутинская Дафья Владимира – младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН, e-mail: dlagut1210@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1295-9262>

Information about the authors

Olga V. Smirnova – Dr. Sc. (Med), professor, head of the laboratory of clinical pathophysiology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; head of the medical biology department of Siberian Federal University, e-mail: ovsmirnova71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>

Eduard V. Kasparov – Dr. Sc. (Med), professor, director of Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; e-mail: impn@impn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>

Irina E. Kasparova – Cand. Sc. (Med), senior researcher of the laboratory of clinical pathophysiology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; e-mail: impn@impn.ru

Darya V. Lagutinskaya – junior researcher of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; e-mail: dlagut1210@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1295-9262>

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

INFECTIOUS DISEASES

ЛЕТАЛЬНЫЙ СЛУЧАЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ЗАРАЖЕНИЕМ ХАНТАВИРУСОМ СЕУЛ

**Сметанникова Н.А.¹,
Яровенко В.В.²,
Бахметьева С.В.²,
Карташов М.Ю.¹,
Ковальский А.Г.²,
Яшина Л.Н.¹**

¹ ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия)

² ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция» Роспотребнадзора (680031, г. Хабаровск, Санитарный пер., д. 7, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Яшина Людмила Николаевна,
e-mail: yashina@vector.nsc.ru

РЕЗЮМЕ

Ортохантавирус Сеул (SEOV) является одним из возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) на Дальнем Востоке России. Очаги циркуляции SEOV в серых крысах выявлены в городах Владивосток и Хабаровск. Цель работы. Исследование клинического случая ГЛПС с летальным исходом, выявленного в г. Комсомольске-на-Амуре в 2025 году.

Материалы и методы. Образцы сыворотки крови и аутопсийного материала (кровь, ткани легких, селезенки, печени, почек) от жительницы г. Комсомольска-на-Амуре с предварительным диагнозом «ГЛПС, завершившаяся летальным исходом», были исследованы методами иммуноферментного анализа (ИФА) и обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с последующим секвенированием.

Результаты. Проведенные исследования подтвердили клинический диагноз. Методом ИФА в сыворотке крови обнаружены антитела к хантавирусам в титре 1:3200 (IgM) и 1:1600 (IgG). При исследовании методом ОТ-ПЦР с использованием тест-системы «ОМ-Скрин-ГЛПС-РВ» в сыворотке крови и аутопсийном материале (крови, тканях легких, селезенки, печени, почек) выявлена РНК SEOV. Анализ фрагментов генома показал высокую гомологию SEOV из Комсомольска-на-Амуре с вариантами вируса, выявленными ранее в Хабаровске, а также широко распространенными в Китае. Впервые получено генетическое доказательство инфицирования человека вирусом Сеул, циркулирующим в г. Комсомольске-на-Амуре, и выдвинуты две гипотезы формирования очага: завоз с инфицированными крысами из Китая либо Хабаровска и возможное существование материкового варианта вируса на обширной территории, включающей восточные районы Китая и Хабаровский край.

Заключение. В РФ выявлен третий городской очаг хантавируса Сеул. Летальный исход ГЛПС мог быть обусловлен фоновым заболеванием: хронической алкогольной интоксикацией с полиорганными проявлениями.

Ключевые слова: хантавирус, вирус Сеул, ГЛПС, Россия

Статья поступила: 08.07.2025
Статья принята: 05.11.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Сметанникова Н.А., Яровенко В.В., Бахметьева С.В., Карташов М.Ю., Ковальский А.Г., Яшина Л.Н. Летальный случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом, обусловленный заражением хантавирусом Сеул. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 86-92. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.9

FATAL CASE OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME ASSOCIATED WITH HANTAVIRUS SEOUL

Smetannikova N.A.¹,
Yarovenko V.V.²,
Bakhmetyeva S.V.²,
Kovalsky A.G.²,
Kartashov M.Yu.¹,
Yashina L.N.¹

¹ State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Rospotrebnadzor (Koltsovo, Novosibirsk Region 630559, Russian Federation)

² Khabarovsk Plague Control Station, Rospotrebnadzor (Sanitarniy Lane, 7, Khabarovsk 680031, Russian Federation)

Corresponding author:

Liudmila N. Yashina,
e-mail: yashina@vector.nsc.ru

RESUME

Seoul orthohantavirus is one of the causative agents of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the Russian Far East. Foci of SEOV in Norway rats have been identified in the cities of Vladivostok and Khabarovsk.

The aim. *Study of a clinical case of HFRS with a fatal outcome, from Komsomolsk-on-Amur in 2025.*

Materials and methods. *Samples of blood serum and autopsy material (blood, lung, spleen, liver, kidney tissues) from a resident of Komsomolsk-on-Amur with a clinical diagnosis of HFRS were examined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) followed by sequencing.*

Results. *The laboratory studies confirmed the clinical diagnosis. Antibodies to hantaviruses in a titer of 1:3200 (IgM) and 1:1600 (IgG) were detected by the ELISA in the blood serum. SEOV RNA was detected in blood serum and autopsy material (blood, lung, spleen, liver, kidney tissues) studying by the RT-PCR and using the OM-Screen-GLPS-RV test system. Analysis of genome fragments showed high homology of SEOV from Komsomolsk-on-Amur with virus strains previously identified in Khabarovsk, as well as those widespread in China. Genetic evidence of human infection, associated with the Seoul virus circulating in the city of Komsomolsk-on-Amur has been obtained, and two hypotheses have been put forward for the formation of the focus: importation with infected rats from China or Khabarovsk, and the possible existence of a mainland variant of the virus in a vast territory, including the eastern regions of China and Khabarovsk Krai.*

Conclusion. *Third urban focus of Seoul hantavirus was detected in Russia. The fatal outcome of HFRS could be caused by a comorbidity: chronic alcohol intoxication with multiple organ manifestations.*

Keywords: hantavirus, Seoul virus, HFRS, Russia

Received: 08.07.2025

Accepted: 05.11.2025

Published: 26.11.2025

For citation: Smetannikova N.A., Yarovenko V.V., Bakhmetyeva S.V., Kovalsky A.G., Kartashov M.Yu., Yashina L.N. Fatal case of hemorrhagic fever with renal syndrome associated with hantavirus Seoul. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 86-92. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.9

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является опасным природно-очаговым заболеванием человека, зарегистрированным в различных регионах России [1]. Возбудителями ГЛПС на Дальнем Востоке являются ортохантавирусы Хантаан (HTNV), Амур (AMRV) и Сеул (SEOV), циркулирующие среди полевых мышей (*Apodemus agrarius*), восточноазиатских мышей (*Apodemus peninsulae*) и серых крыс (*Rattus norvegicus*), соответственно [2, 3]. Заражение вирусами HTNV и AMRV происходит при посещении природных очагов, тогда как вирус SEOV формирует городские очаги инфекции [4]. Глобальная торговля и миграция человека привели к распространению SEOV по всему миру, включая формирование двух очагов на Дальнем Востоке [4-6]. На основе генетического сходства вариантов вируса SEOV от больных и серых крыс из этих очагов с ранее опубликованными данными предполагается, что в портовый город Владивосток вирус был завезен с инфицированными крысами на кораблях из стран юго-восточной Азии (Камбоджи, Вьетнама и Сингапура), а очаг в г. Хабаровске и близкорасположенном пос. Приамурский, в котором циркулирует другой вариант вируса SEOV, связан с грузоперевозками из Китая [4, 6].

Для ГЛПС характерно многообразие клинических проявлений: от abortивных лихорадочных форм до системного поражения мелких сосудов с геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами, почечной, а в тяжелейших случаях, полиорганной недостаточностью [7]. Варианты ГЛПС, ассоциированные с SEOV, имеют преимущественно легкое и среднетяжелое течение, хотя во Владивостоке в 5,7 % случаев были выявлены тяжелые клинические формы заболевания [6, 8, 9].

Целью настоящей работы являлось исследование клинического случая ГЛПС с летальным исходом, выявленного в г. Комсомольске-на-Амуре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический диагноз «ГЛПС» подтверждали данными исследования сыворотки крови больной методами иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов «ВекторХанта-IgG» и «ВекторХанта-IgM» (АО «Вектор-Бест», Россия) и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с использованием набора реагентов «ОМ-Скрин-ГЛПС-РВ» («Синтол», Россия), а также исследования аутопсийного материала (кровь, ткани легких, селезенки, печени, почек) методом ОТ-ПЦР с применением того же набора.

Выделение РНК из образцов крови проводили набором «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, Россия). Вирусную кДНК синтезировали с использованием обратной транскриптазы M-MuLV-RN («Диа-М», Россия). Продукты двухраундовой амплификации получали по стандартному протоколу с использованием описанных ранее серий праймеров к L- и S-сегментам генома

[4, 10] и Таq ДНК полимеразы Hot Start («Диа-М», Россия). Полученные амплионы разделяли электрофорезом в 1,2 % агарозном геле, затем проводили их очистку набором Zymoclean Gel DNA Recovery Kit («Zymo Research», США). Секвенирование ДНК по Сэнгеру осуществляли с помощью генетического анализатора ABI Prism 310 («Applied Biosystems», США).

Выравнивание нуклеотидных последовательностей осуществляли с помощью алгоритма ClustalW в программе Mega5. Для построения филогенетических деревьев использовали метод ближайших соседей (NJ). Вычисления проводили для 1000 итераций.

Разрешение Этического комитета ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора на проведение исследования получено 10 февраля 2025 года (протокол заседания № 12).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Х., 41 года, жительница г. Комсомольска-на-Амуре, 31.01.2025 г. была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в инфекционное отделение № 1 КГБУЗ «Городская больница» имени М.И. Шевчук с жалобами на лихорадку, общую слабость, боли в поясничной области.

Из анамнеза заболевания известно, что, являясь лицом без определенного места жительства, в декабре 2024 – январе 2025 г. проживала в подвале многоквартирного дома, где видела в большом количестве мышей и крыс. Пила талую воду, правила личной гигиены не соблюдала. Заболела остро 28.01.2025 г. с повышением температуры тела до 38,9–40 °C, появлением озноба и выраженной общей слабости. При поступлении отмечалось также чувство тяжести в пояснице и снижение частоты мочеиспускания. Объективный осмотр выявил отечность и гиперемию лица и шейно-воротниковой зоны, инъекцию сосудов склер, гиперемию конъюнктивы глаз, положительный симптом Пастернацкого с обеих сторон. В общем анализе крови обнаружена тромбоцитопения средней степени ($97 \times 10^9/\text{л}$). Госпитализирована в стационар с предварительным диагнозом «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС)». При госпитализации от пациентки было получено информированное добровольное согласие в соответствии со статьей 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

В первые сутки пребывания в стационаре наблюдалась резко отрицательная динамика: снижение уровня тромбоцитов до $57 \times 10^9/\text{л}$, усиление болей в пояснице, развитие анурии (отсутствие мочи по катетеру после инфузии физиологического раствора), появление однократной рвоты с примесью крови, мышечных болей, артериальной гипотонии, одышки. Переведена в палату интенсивной терапии.

В последующие сутки, несмотря на проводимую патогенетическую и симптоматическую терапию, нарастала полиорганская недостаточность

(почечно-печеночная, дыхательная, сердечно-сосудистая), развилось сопорозное состояние с переходом в кому. Второго февраля 2025 г. зарегистрирована смерть.

Санитарно-эпидемиологическое расследование приведенного случая тяжелого фатального течения ГЛПС проведено эпидемиологическим отделом филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае в городе Комсомольске-на-Амуре, Комсомольском районе».

Результаты лабораторного анализа

Образцы сыворотки крови и аутопсийный материал были использованы для лабораторного подтверждения клинического диагноза. В прижизненном образце сыворотки крови, взятом 01.02.2025 г., методом ИФА были выявлены специфические антитела к хантавирусам в титре 1:3200 (IgM) и 1:1600 (IgG), при исследовании аутопсийного материала (кровь), титры специфических антител к хантавирусам составили 1:1600 для IgM и 1:1400 для IgG. При исследовании сывороток крови, а также аутопсийного материала (кровь, ткани легких, селезенки, печени, почек) методом ОТ-ПЦР была обнаружена РНК SEOV.

На основании клинических, лабораторных и патологоанатомических данных установлен заключительный диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, анурическая стадия, тяжелой степени тяжести, подтвержденная лабораторными данными.

Фоновое заболевание: хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями (алкогольная кардиомиопатия, хронический индуративный панкреатит, хронический алкогольный гепатит).

Осложнения основного заболевания: инфекционно-токсический шок 3 степени. Нефронефрит, острые почечные недостаточности. Геморрагический синдром: кровоизлияния слизистых оболочек, паренхиматозных органов. Геморрагический гастрит, энтероколит. Отек легких. Отек оболочек и вещества головного мозга с дислокацией ствола. Дистрофически-некробиотические изменения паренхиматозных органов.

Результаты филогенетического анализа

ОТ-ПЦР анализ с использованием набора реагентов «ОМ-Скрин-ГЛПС-РВ» позволил установить вид вируса-возбудителя ГЛПС, но не дал возможности сравнить последовательность его генома с ранее известными изолятами из различных регионов мира для дифференцировки генетического варианта SEOV и его происхождения. С этой целью образцы крови больной, взятые во время пребывания в стационаре и при аутопсии, были использованы для получения и секвенирования фрагментов L- и S-сегментов генома.

Филогенетический анализ на основе последовательности фрагмента L-сегмента (346 н.о.) показал, что изолят из Комсомольска-на-Амуре, относится к тому же варианту SEOV, который выявлен нами ранее у пациентов и серых крыс в Хабаровске и его пригороде, но отличается от варианта VDV вируса SEOV из Владивостока (рис.). Различие нуклеотидных последовательностей вариантов вируса SEOV из Комсомольска-на-Амуре

и Владивостока составило 4,7–5,0 %, тогда как между изолятами из Хабаровска, Комсомольска-на-Амуре и Китая – 0,3–1,2 %, а кодируемые аминокислотные последовательности были идентичными.

Генетический анализ фрагмента S-сегмента (760 н.о.) также показал близкое родство вируса SEOV от больной из Комсомольска-на-Амуре с изолятами от серых крыс и больных из Хабаровска и Китая. При сравнении нуклеотидных последовательностей отмечается максимальный уровень гомологии с изолятами от больных Khabarovsk-HU977/Russia/2019 и Priamursk-HU1619/Russia/2018 (99,7 % и 100 %, соответственно) при полной идентичности кодируемых аминокислотных последовательностей фрагмента нуклеокапсидного белка. Гомология с изолятами из Китая достигает 99,5 % для нуклеотидных и 100 % для кодируемых аминокислотных последовательностей.

Представленные данные позволяют выдвинуть две гипотезы формирования ранее неизвестного городского очага SEOV в Комсомольске-на-Амуре: завоз инфицированных крыс с продовольственными товарами из Хабаровска либо Китая и возможное существование именно этого материкового варианта вируса на обширной территории, включающей восточные районы Китая и Хабаровский край.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дальний Восток России является частью нозоареала ГЛПС, где заболеваемость обусловливают три патогенных ортохантавируса: HTNV, AMRV и SEOV [2, 3]. От заболевших жителей Комсомольска-на-Амуре и района ранее выявляли только два из них, вирусы AMRV (изоляты Komsomolsk-HU1572/Russia/2018 и Komsomolsk-HU1749/Russia/2019) и HTNV (Komsomolsk-HU1570/Russia/2019 и Komsomolsk-HU2210/Russia/2022).

Выявление и генетическое подтверждение инфицирования человека хантавирусом SEOV у больной ГЛПС, не выезжавшей за пределы Комсомольска-на-Амуре, получено впервые.

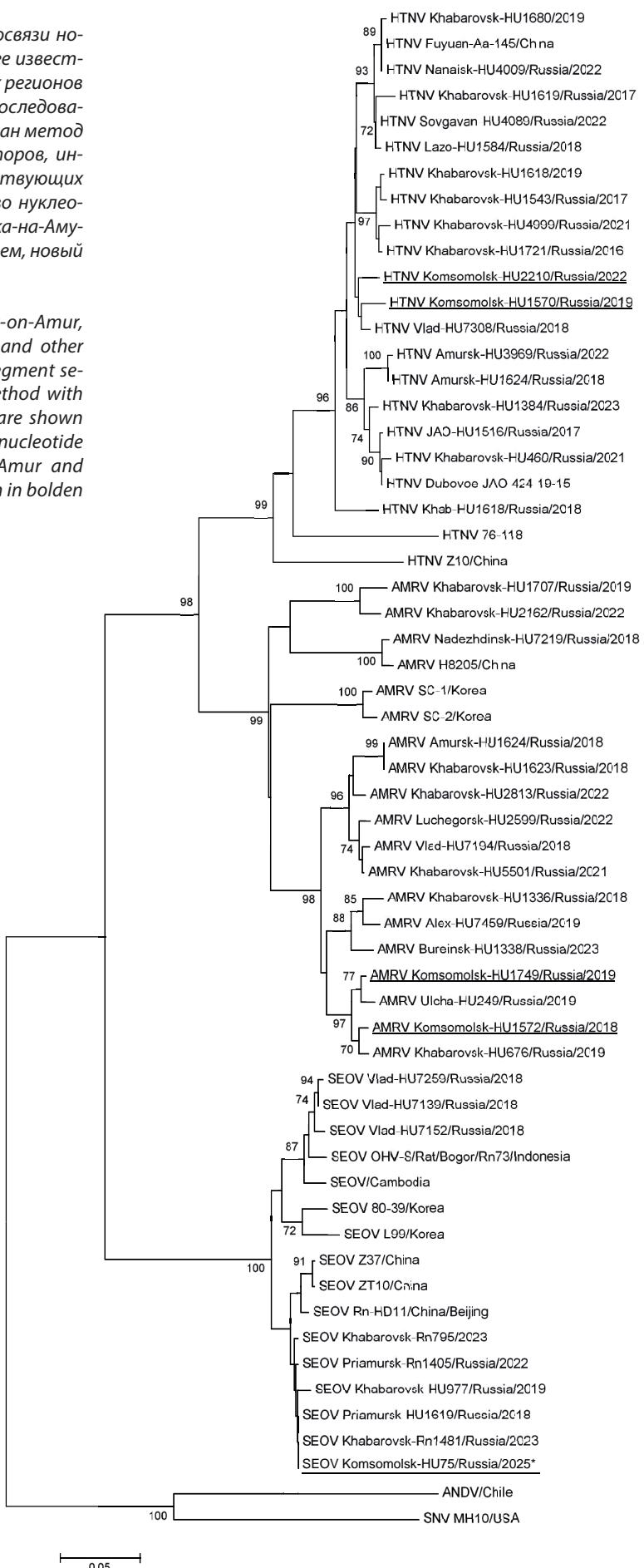
Свыше 80 % случаев ГЛПС, ассоциированных с HTNV и AMRV, характеризуются тяжелым либо среднетяжелым течением, в то время как при заражении SEOV доля тяжелых форм не превышает 5,7 %, с частотой летальных исходов в Азии менее 1 % [6, 9, 11]. Тем не менее, представленный клинический случай демонстрирует тяжелую осложненную форму ГЛПС, вызванную SEOV, с летальным исходом на 6-й день. Наиболее вероятно, что фатальное течение заболевания было связано с отягощенным преморбидным фоном. Известно, что в патогенезе тяжелых форм ГЛПС ключевую роль играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов в сочетании с иммуносупрессией клеточного иммунного ответа, что способствует развитию системного иммунного воспаления микрососудов почек, легких, печени, миокарда, головного мозга. Быстрое развитие коагулопатии с истощением пула тромбоцитов, нарушение микроциркуляторной и центральной гемодинамики, неконтролируемые

РИС.

Филогенетические деревья, отображающие взаимосвязи нового РНК изолята из Комсомольска-на-Амуре с ранее известными хантавирусами из дальневосточного и других регионов мира. Дерево построено на основе нуклеотидных последовательностей L-сегмента генома (346 н.о.). Использован метод NJ, индексы поддержки рассчитаны для 1000 повторов, индексы поддержки (> 70 %) отображены в соответствующих узлах. Масштабная линейка указывает количество нуклеотидных замен на сайт. РНК изоляты из Комсомольска-на-Амуре и Комсомольского района выделены подчеркиванием, новый изолят выделен жирным шрифтом и звездочкой (*)

FIG.

Phylogenetic tree of new strain identified in Komsomolsk-on-Amur, in relationship to hantavirus strains from far-eastern and other regions of the world. Tree was based on the partial L-segment sequences (346 bp). The trees were generated by NJ method with 1000 bootstrap replicates, bootstrap values (> 70 %) are shown at relevant nodes. The scale bar depicts the number of nucleotide substitutions per site. Strains from Komsomolsk-on-Amur and Komsomolsk district are underlined, new strain is shown in bold lettering and asterisk (*)



сосудистые реакции (инфекционно-токсический шок) приводят к полиорганной недостаточности и необратимым деструктивным процессам [12, 13]. Хроническая интоксикация этанолом, помимо токсических полиорганных нарушений, также вызывает супрессию активности Th1-лимфоцитов, увеличение в крови уровня провоспалительных (ИЛ-6) и снижение содержания противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) [14, 15], что может усиливать системное иммуноопосредованное поражение, вызванное возбудителем ГЛПС.

Ранее случаев ГЛПС, обусловленных заражением SEOV, в Комсомольске-на-Амуре не выявляли, вероятно, потому, что стандартная лабораторная диагностика методом ИФА не дает возможности дифференцировать вид возбудителя, а дифференциальная диагностическая система на основе ПЦР в реальном времени используется в практическом здравоохранении сравнительно недавно. Показано также, что регистрируемая заболеваемость ГЛПС не в полной мере отражает реальную распространенность возбудителей, прежде всего, за счет не диагностированных случаев легкого или бессимптомного течения инфекции, образующих скрытую часть эпидемического процесса [16, 17]. Не в последнюю очередь это можно отнести к SEOV-ассоциированным вариантам ГЛПС, среди которых значительную часть составляют именно легкие клинические формы [6, 8, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами впервые получено генетическое подтверждение инфицирования человека вирусом Сеул, циркулирующим в г. Комсомольске-на-Амуре. Также установлено, что выявленный изолят SEOV относится к геноварианту, обнаруженному нами ранее в Хабаровске и его окрестностях, и широко распространенному в Китае.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tkachenko EA, Ishmukhamedov AA, Tkachenko PE, Morozov VG, Kruger DH, Klempa B, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome, Russia. *Emerging Infectious Diseases*. 2019; 25: 2325-2327. doi: 10.3201/eid2512.181649

2. Yashina LN, Patrushev NA, Ivanov LI, Slonova RA, Mishin VP, Kompanets GG, et al. Genetic diversity of hantaviruses associated with hemorrhagic fever with renal syn-

drome in the Far East of Russia. *Virus Research*. 2000; 70(1-2): 31– 44. doi: 10.1016/s0168-1702(00)00203-3

3. Яшина Л.Н., Сметанникова Н.А., Компанец Г.Г., Здановская Н.И., Иванов Л.И. Молекулярная эпидемиология патогенных хантавирусов на Дальнем Востоке России, 2015–2018 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; 4: 102–108. [Yashina LN, Smetannikova NA, Kompanets GG, Zdanovskaya NI, Ivanov LI. Molecular Epidemiology of Pathogenic Hantaviruses in the Far East of Russia, 2015–2018. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019; 4: 102–108. (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2019-4-102-108

4. Яшина Л.Н., Сметанникова Н.А., Здановская Н.И., Полещук Д.Н., Лапин А.С., Ковальский А.Г. Новый очаг хантавируса Сеул на Дальнем Востоке России. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; (3): 170–177. [Yashina LN, Smetannikova NA, Zdanovskaya NI, Poleshchuk DN, Lapin AS, Koval'sky AG. New Focus of Hantavirus Seoul in the Far East of Russia. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2024; (3): 170–177. (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2024-3-170-177

5. Lin XD, Guo WP, Wang W, Zou Y, Hao ZY, Zhou DJ, et al. Migration of Norway rats resulted in the worldwide distribution of Seoul hantavirus today. *Journal of Virology*. 2012; 86(2): 972–981. doi: 10.1128/JV00725-11

6. Yashina LN, Hay J, Smetannikova NA, Kushnareva TV, Iunikhina OV, Kompanets GG. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Vladivostok city, Russia. *Frontiers of Public Health*. 2021; 9: 620279. doi: 10.3389/fpubh.2021.620279

7. Tariq M, Kim DM. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Literature Review, Epidemiology, Clinical Picture and Pathogenesis. *Infection and Chemotherapy*. 2022; 54(1): 1–19. doi: 10.3947/ic.2021

8. Clement J, LeDuc JW, McElhinney LM, Reynes JM, Van Ranst M, Calisher CH. Clinical characteristics of rat-borne Seoul hantavirus disease. *Emerging Infectious Diseases*. 2019; 25(2): 387–388. doi: 10.3201/eid2502.181643

9. Jiang H, Du H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 6: 1. doi: 10.3389/fcimb.2016.00001

10. Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, Auste B, Aniskin V, Meisel H, et al. Hantavirus in African wood mouse, Guinea. *Emerging Infectious Diseases*. 2006; 12(5): 838–840. doi: 10/3201/eid1205.051487

11. Kim WK, No JS, Lee SH, Song DH, Lee D, Kim JA, et al. Multiplex PCR-Based Next-Generation Sequencing and Global Diversity of Seoul Virus in Humans and Rats. *Emerging Infectious Diseases*. 2018; 24(2): 249–257. doi: 10.3201/eid2402.171216

12. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Медицинский совет*. 2017; 5: 156-161. [Morozov VG, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Tkachenko EA. Clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Meditinskiy sovet*. 2017; 5: 156-161. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-5-156-161

13. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schloßer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2018; 6: 559–570. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9

14. Забродский П.Ф., Лим В.Г., Гришин В.А., Кузьмин А.В. Механизмы нарушения иммунного статуса при хронической интоксикации этианолом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 152(7): 97–100. [Zabrodskii PF, Lim VG, Grishin VA, Kuzmin AV. The mechanisms of influence of the immune status at the chronic intoxication of ethanol. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011; 152(7): 97–100. (In Russ.)].

15. Газатова Н.Д., Юрова К.А., Гаврилов Д.В., Литвинова Л.С. Алкоголь и иммунитет. *Гены и клетки*. 2018; 13(1): 47–55. [Gazatova ND, Yurova KA, Gavrilov DV, Litvinova LS. Alcohol and immunity. *Genes and Cells*. 2018; 13(1): 47–55. (In Russ.)]. doi: 10.23868/201805005

16. Нафеев А.А., Савельева Н.В., Сибаева Э.И. Иммунологический (серологический) мониторинг в системе эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21(5): 286–289. [Nafeev AA, Savelyeva NV, Sibaeva EI. Immunological (serological) monitoring in the epidemiological surveillance system of natural focal infections. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2016; 21(5): 286–289. (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9529-2016-21-5-286-289

17. Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Транквилевский Д.В., Колясникова Н.М., Теодорович Р.Д., Курашова С.С., и др. Эпидемиологический анализ заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и клещевым энцефалитом в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024; 23(5): 84–91. [Dzagurova TK, Tkachenko EA, Trankvilevsky DV, Kolyasnikova NM, Teodorovich RD, Kurasheva SS, et al. Epidemiological analysis of the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome and tick-borne encephalitis in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024; 23(5): 84–91. (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2024-23-5-84-91

Сведения об авторах

Сметаникова Наталья Анатольевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела геномных исследований, ФБУН «Государственный Научный Центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; e-mail: smetannikova@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5082-8071>

Яровенко Валентина Васильевна – заведующая лабораторией вирусологии ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция» Роспотребнадзора, e-mail: chum27@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0009-9812-6747>

Бахметьева Светлана Васильевна – кандидат ветеринарных наук, биолог лаборатории вирусологии, ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция» Роспотребнадзора; e-mail: chum27@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6230-3889>

Карташов Михаил Юрьевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела молекулярной вирусологии, ФБУН «Государственный Научный Центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; e-mail: kartashov_myu@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7857-6822>

Ковальский Андрей Григорьевич – директор ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция» Роспотребнадзора; e-mail: chum27@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0000-3173-6254>

Яшина Людмила Николаевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела геномных исследований, ФБУН «Государственный Научный Центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; e-mail: yashina@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2844-7835>

Information about the authors

Natalia A. Smetannikova – Cand. Sc. (Med.), Senior Researcher at the department of genomic research, State Research Center of Virology and Biotechnology "VECTOR", Rospotrebnaidzor, e-mail: smetannikova@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5082-8071>

Valentina V. Yarovenko – Head of the Laboratory of Virology of the Khabarovsk Plague Control Station, Rospotrebnaidzor, e-mail: chum27@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0009-9812-6747>

Svetlana V. Bakhmeteva – Cand. Sc. (Vet.), Biologist of the Laboratory of Virology of the Khabarovsk Plague Control Station, Rospotrebnaidzor; e-mail: chum27@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6230-3889>

Mikhail Yu. Kartashov – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher at the department of molecular virology, State Research Center of Virology and Biotechnology "VECTOR", Rospotrebnaidzor, e-mail: kartashov_myu@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7857-6822>

Andrey G. Kovalsky – Director of the Khabarovsk Plague Control Station, Rospotrebnaidzor, e-mail: chum27@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0000-3173-6254>

Liudmila N. Yashina – Dr. Sc. (Biol.), Leading Scientist at the department of genomic research, State Research Center of Virology and Biotechnology "VECTOR", Rospotrebnaidzor, e-mail: yashina@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2844-7835>

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК КРОВИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ, ИММУНИЗИРОВАННЫХ ПРОТИВ ЧУМЫ НА ФОНЕ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ

**Пятидесятникова А.Б.,
Дубровина В.И.,
Корытов К.М.,
Киселева Н.О.,
Балахонов С.В.**

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Пятидесятникова Анна
Борисовна,**
e-mail: 50anechka@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Принятая в Российской Федерации стратегия проведения специфической профилактики чумы по эпидемическим показаниям, несмотря на положительный опыт, нуждается в совершенствовании. Решением одной из проблем является применение вакцин совместно с адъювантами. Продемонстрирована способность селенсодержащего препарата 974zh повышать иммуногенность живой чумной сухой вакцины.

Цель работы. Оценка субпопуляционного состава клеток крови животных, иммунизированных *Y. pestis* EV на фоне иммуномодуляции.

Материалы и методы. Биомоделями служили 100 белых мышей, материалом для исследования – кровь. Фенотип лимфоцитов определяли на проточном цитофлуориметре с использованием антител к маркерам CD45, CD44, CD3, CD19, CD4, CD8, CD25, CD62L, I-A/I-E (MHC II).

Результаты. При оценке клеточного иммунитета выявлено статистически значимое увеличение моноцитов на 7 сутки и снижение лимфоцитов на 3 сутки у мышей, иммунизированных *Y. pestis* EV дозами 10^3 КОЕ и 10^4 КОЕ в сочетании с 974zh. Отмечено повышение $CD3^+CD4^+CD8^+CD25^+$ клеток в опытной группе животных при сочетанном введении *Y. pestis* EV (10^3 КОЕ) и 974zh.

Заключение. Таким образом, установлено адъювантное свойство препарата 974zh, способствующее повышению иммуногенных свойств вакцинного штамма *Y. pestis* EV не зависимо от дозы. Поэтому для уменьшения бактериальной нагрузки целесообразно использовать *Y. pestis* EV в дозе 10^3 КОЕ.

Ключевые слова: *Yersinia pestis*, селеноорганическое соединение, лимфоциты, субпопуляционный состав

Статья поступила: 25.01.2025
Статья принята: 16.09.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Пятидесятникова А.Б., Дубровина В.И., Корытов К.М., Киселева Н.О., Балахонов С.В. Показатели иммунокомпетентных клеток крови экспериментальных животных, иммунизированных против чумы на фоне иммуномодуляции. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 93-99. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.10

INDICATORS OF IMMUNOCOMPETENT BLOOD CELLS OF EXPERIMENTAL ANIMALS IMMUNIZED AGAINST PLAGUE ON THE BACKGROUND OF IMMUNOMODULATION

**Pyatidesyatnikova A.B.,
Dubrovina V.I.,
Korytov K.M.,
Kiseleva N.O.,
Balakhonov S.V.**

Irkutsk Antiplague Research Institute
of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor
(Trilissera str., 78, Irkutsk 664047,
Russian Federation)

Corresponding author:
Anna B. Pyatidesyatnikova,
e-mail: 50anechka@mail.ru

RESUME

The strategy of specific prophylaxis of plague for epidemic indications accepted in the Russian Federation, while having positive experience, needs to be improved. The solution to one of the problems is the use of vaccines together with adjuvants. The ability of the selenium-containing preparation 974zh to increase the immunogenicity of live plague vaccine was demonstrated.

The aim of the work. *To evaluate the subpopulation composition of blood cells in animals immunized by *Y. pestis* EV on the background of immunomodulation.*

Materials and methods. *In the study we used 100 white mice. Blood served as a material for the study. The phenotype of lymphocytes was determined on a flow cytometer using antibodies to markers CD45, CD44, CD3, CD19, CD4, CD8, CD25, CD62L, I-A/I-E (MHC II).*

Results. *Evaluation of cellular immunity revealed a statistically significant increase in monocytes on day 7 and a decrease in lymphocytes on day 3 in mice immunized with *Y. pestis* EV at doses of 10^3 CFU and 10^4 CFU in combination with 974zh. When co-injected with *Y. pestis* EV (10^3 CFU) and 974zh, unlike *Y. pestis* EV at different doses, no decrease in $CD3^+CD4^+CD8^+CD25^+$ cells was detected.*

Conclusion. *Thus, the adjuvant property of 974zh has been established, contributing to an increase in the immunogenic properties of the *Y. pestis* EV vaccine strain, regardless of the dose. The use of *Y. pestis* EV at a dose of 10^3 CFU to reduce the bacterial load is appropriate.*

Key words: *Yersinia pestis, organoselenium compound, lymphocytes, subpopulation composition*

Received: 25.01.2025
Accepted: 16.09.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Pyatidesyatnikova A.B., Dubrovina V.I., Korytov K.M., Kiseleva N.O., Balakhonov S.V. Indicators of immunocompetent blood cells of experimental animals immunized against plague on the background of immunomodulation. *Acta biomedica scientifica.* 2025; 10(5): 93-99. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.10

ВВЕДЕНИЕ

Чума — инфекционное заболевание, возбудителем которого является бактерия *Yersinia pestis*. Несмотря на то, что в современном мире случаи заболевания являются редкостью, инфекция по-прежнему вызывает опасение. Среди методов борьбы с чумой вакцинация занимает особое место. Вакцинация против чумы проводится согласно календарю профилактических прививок, утвержденному Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. № 1122н, по эпидемическим показаниям лицам, временно или постоянно находящимся на территории природного очага, при осложнении эпизоотической и эпидемиологической обстановки, а также лицам, работающим с живыми культурами возбудителя чумы. На территории Российской Федерации для специфической профилактики чумы применяют лицензированную вакцину чумную живую (ВЧЖ) [1]. Многолетний опыт иммунологического мониторинга вакцинированных против чумы людей, проживающих на территории трех природных очагов чумы (Прикаспийский песчаный, Горно-Алтайский высокогорный и Тувинский горный) показал эффективность применения ВЧЖ [2]. В тоже время большинство вакциновых препаратов на основе аттенуированных многократно пассивированных микроорганизмов, обладают реактогенностью и могут вызывать аллергические реакции. Субъединичные вакцины в свою очередь безопаснее, но обладают меньшей иммуногенностью [3]. В связи с этим для решения проблемы, касающейся реактогенности живых и низкой иммуногенности субъединичных вакцин, используются адьюванты [4]. Поиск адьювантов, способных при снижении антигенной нагрузки активировать реакции врожденного иммунитета, запуская и усиливая адаптивный иммунный ответ, остается актуальным и перспективным направлением [5].

Ранее нами продемонстрированы иммунотропные свойства экспериментального синтетического селенорганического препарата 2,6-дипиридиния-9-селенабицикло[3.3.1]нонандибромида (974zh) [6], который повышает иммуногенность вакцинового штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ даже при снижении иммунизирующей дозы, а также уменьшает аллергическую реакцию и усиливает иммунный ответ на вакцину [7, 8].

Учитывая способность препарата 974zh повышать иммуногенные свойства вакцинового штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ, изучение клеточного состава лимфоцитов крови методом проточной цитофлуориметрии позволяет выявить особенности действия данного препарата на клеточное звено иммунитета [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить субпопуляционный состав клеток крови белых мышей, иммунизированных *Y. pestis* EV НИИЭГ на фоне иммуномодуляции препаратом 974zh.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа с вакциновым штаммом чумного микробы *Y. pestis* EV линии НИИЭГ и экспериментальными животными проводилась в соответствии с СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», а также с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях и «Правил надлежащей лабораторной практики», утвержденных приказом Министерства здравоохранения № 199н от 01.04.2016 года. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института (протокол № 7 от 15.11.2021 г.).

Объектом исследования послужило синтетическое селеноорганическое соединение 1,5-дипаридиний-9-селенобицикло [3.3.1] ноан дибромид (1-[6-(1-пиридиний)-9-селенабицикло[3.3.1]нон-2-ил] пиридиний дибромид (974zh), синтезированное в лаборатории халькогенорганических соединений Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и вакциновый штамм *Y. pestis* EV линии НИИЭГ.

Экспериментальными животными служили беспородные белые мыши обоих полов весом 18–22 г. в количестве 100 особей, полученные из питомника ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (РД 42-26-3...3738, НПО «Вектор», Новосибирск). Животные были разделены на 5 групп по 20 особей. Мыши первой группы (I) однократно, подкожно в правое бедро в объеме 0,5 мл вводили *Y. pestis* EV в дозе 10^4 КОЕ, второй группе (II) – *Y. pestis* EV (10^4 КОЕ) в сочетании с препаратом 974zh в дозе 2,5 мг/кг, третьей группе (III) – *Y. pestis* EV в дозе 10^3 КОЕ, четвертой группе (IV) – *Y. pestis* EV (10^3 КОЕ) в сочетании с 974zh (2,5 мг/кг). Животным контрольной группы вводили изотонический раствор хлорида натрия pH 7,2 (0,5 мл). Исследования и регистрацию результатов выполняли на 3, 7, 14 и 21 сутки. В работе использовали гепаринизированную кровь.

Для определения фенотипа лимфоцитов использовали моноклональные антитела (МКАт) Becton Dickinson (США) к маркерам CD45, CD44, CD3, CD19, CD4, CD8, CD25, CD62L, I-A/I-E (MHC II).

Субпопуляционный состав клеток крови осуществляли на проточном цитометре BD FACSCanto™ II в программе BD Diva 6.0. Для статистической обработки полученных результатов использовали непараметрические методы анализа с помощью программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы и межквартильных диапазонов (Me (IQR) %). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

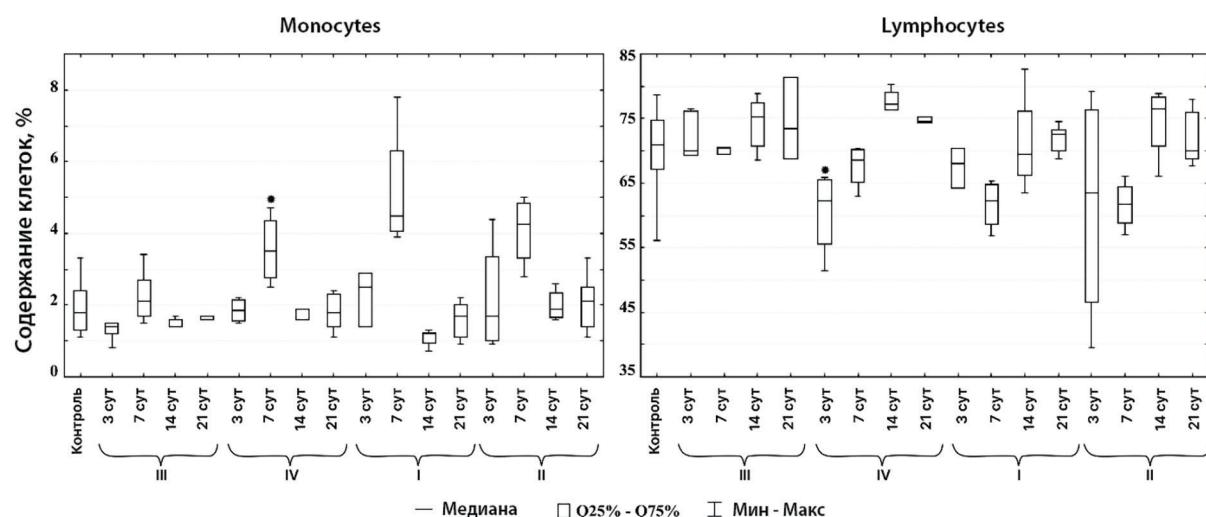
У экспериментальных животных IV группы на 7 сутки отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$)

увеличение процентного содержания моноцитов в 1,7 раза (3,5 (2,8–4,4) %) по сравнению с III группой животных (2,1 (1,7–2,7) %) и снижение лимфоцитов на 3 сутки в 1,2 раза (62,3 (55,5–65,4) %). В группах I и II зарегистрировано аналогичное изменение этих же показателей на 7 сутки наблюдения, которые статистически значимо не отличались от значений в IV группе экспериментальных животных (рис. 1).

В ходе эксперимента у животных I и III опытных групп выявлено увеличение содержания

Т-лимфоцитов и снижение В-лимфоцитов на 3 сутки, при этом статистически значимых различий между группами не установлено.

Показано, что уровень экспрессии молекул CD44, CD62L на поверхности Т-лимфоцитов (наивных CD3⁺CD44⁺CD62L⁺) в IV группе на 21 сутки статистически значимо ниже в 1,2 ($p < 0,05$) раза по сравнению со II группой животных. Популяция наивных Т-клеток составила (78,0 (64,7–78,3) %) в IV опытной группе и (83,4 (80,5–83,7) %) – во II (рис. 2).



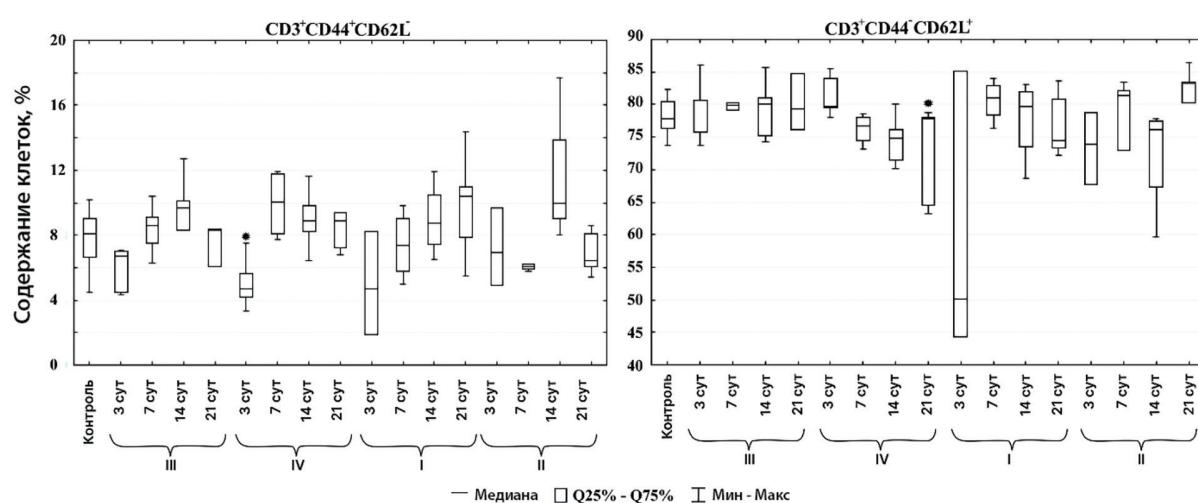
Примечания: I – *Y. pestis* EV в дозе 10^4 КОЕ, II – *Y. pestis* EV в дозе 10^4 КОЕ совместно с 974zh, III – *Y. pestis* EV в дозе 10^3 КОЕ, IV – *Y. pestis* EV в дозе 10^3 КОЕ совместно с 974zh; * – $p < 0,05$ по сравнению с III группой.

РИС. 1.

Динамика содержания моноцитов и лимфоцитов в крови экспериментальных животных на разных сроках эксперимента с иммунизацией *Y. pestis* EV в разных дозах и при сочетанном введении с 974zh, Me (Q25%–Q75%)

FIG. 1.

Dynamics of the content of monocytes and lymphocytes in the blood of experimental animals at different stages of the experiment with immunization with *Y. pestis* EV in different doses and with combined administration with 974zh, Me (Q25%–Q75%)



Примечания: I – *Y. pestis* EV в дозе 10^4 КОЕ, II – *Y. pestis* EV в дозе 10^4 КОЕ совместно с 974zh, III – *Y. pestis* EV в дозе 10^3 КОЕ, IV – *Y. pestis* EV в дозе 10^3 КОЕ совместно с 974zh; * – $p < 0,05$ по сравнению со II группой.

РИС. 2.

Показатели экспрессии молекул адгезии CD44 и CD62L на Т-лимфоцитах, Me (Q25%–Q75%)

FIG. 2.

Expression of adhesion molecules CD44 and CD62L on T-lymphocytes, Me (Q25%–Q75%)

Установлено статистически значимому снижение на 3 сутки (3,9 (3,6–4,5) %) $CD3^+CD4^+CD8^+CD44^+CD62L^-$ -клеток в 1,7 раза в IV группе по сравнению с контрольной группой (6,5 (4,6–6,8) %). Статистически значимое повышение концентрации этих клеток в крови животных II группы (8,3 (7,5–10,5) %) выявлено на 14 сутки, что в 1,3 ($p < 0,05$) раза превышает контрольные значения. В популяциях $CD8^+$ -клеток (наивные Т-лимфоциты, Т-клетки памяти) изменения не регистрировались.

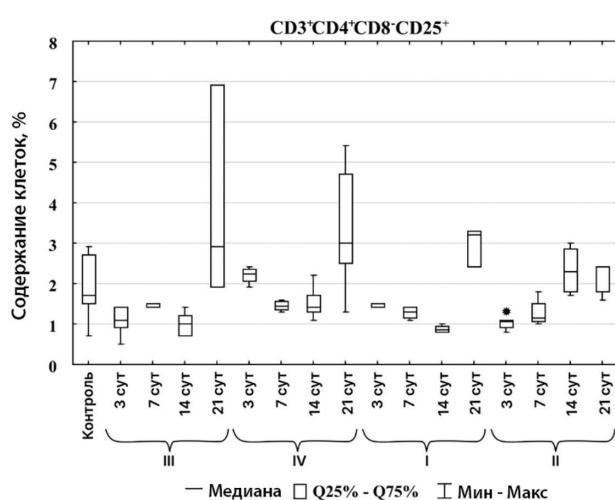
В I–III опытных группах при определении динамики циркулирующих активированных хелперных Т-лимфоцитов крови экспериментальных животных выявлено статистически значимое снижение $CD3^+CD4^+CD8^+CD25^+$ -клеток на 3, 7, 14 сутки. Сравнительный анализ данных показателей между II и IV группами показал, что на 3 сутки исследования у животных II группы содержание этих клеток в 2,1 раза ниже, чем у животных IV группы ($p < 0,05$), которое предположительно связано с высокой антигенной нагрузкой (рис. 3).

Количество активированных Т-хелперов ($CD3^+CD4^+CD8^+CD44^+CD62L^+CD25^+$ – и $CD3^+CD4^+CD8^+CD44^+CD62L^-CD25^+$ -клетки) в крови белых мышей всех опытных групп на 3 сутки статистически значимо ниже, чем показатели в контроле. На 14 сутки иммуногенеза, не зависимо от вводимой дозы *Y. pestis* EV, установлена тенденция к повышению содержания активированных наивных Т-хелперов у экспериментальных животных I и III групп (рис. 4).

Важно отметить, что во II группе животных на 14 сутки и в IV – на 7 сутки выявлено повышение хелперных Т-клеток памяти с экспрессией $CD25^+$ (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках исследования продемонстрированы иммуномодулирующие свойства селеноорганического



Примечания: I – *Y. pestis* EV в дозе 10^4 КОЕ, II – *Y. pestis* EV в дозе 10^4 КОЕ совместно с 974zh, III – *Y. pestis* EV в дозе 10^3 КОЕ, IV – *Y. pestis* EV в дозе 10^3 КОЕ совместно с 974zh; * – $p < 0,05$ по сравнению с IV группой.

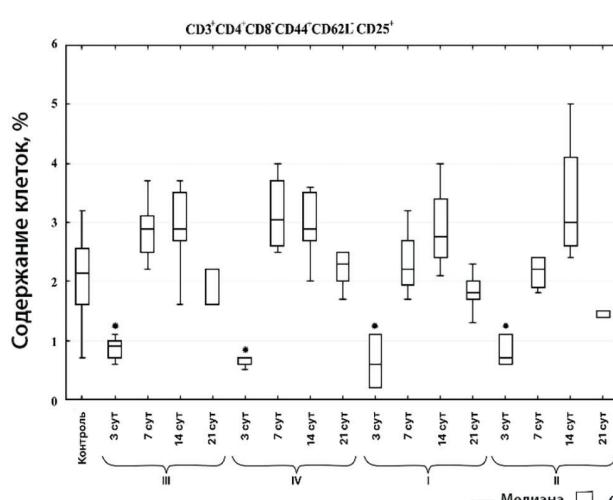
Рис. 3.

Динамика содержания циркулирующих $CD25^+$ -активированных хелперных Т-лимфоцитов, Me (Q25%–Q75%)

FIG. 3.

Dynamics of the content of circulating $CD25^+$ -activated helper T-lymphocytes, Me (Q25%–Q75%)

соединения 974zh и его влияние на активацию клеток врождённого иммунитета, даже при снижении иммунизирующей дозы вакцинного штамма *Y. pestis* EV. Установлена способность данного препарата оказывать влияние на субпопуляционный состав клеток крови экспериментальных животных не зависимо от применяемой дозы вакцинного штамма (10^3 или 10^4 КОЕ). Важно отметить, что при сочетанном введении 974zh и *Y. pestis* EV в дозе 10^3 КОЕ снижение $CD3^+CD4^+CD8^+CD25^+$ клеток не выявлено.



Примечания: I – *Y. pestis* EV в дозе 10^4 КОЕ, II – *Y. pestis* EV в дозе 10^4 КОЕ совместно с 974zh, III – *Y. pestis* EV в дозе 10^3 КОЕ, IV – *Y. pestis* EV в дозе 10^3 КОЕ совместно с 974zh; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Рис. 4.

Содержание активированных $CD25^+$ Т-хелперных лимфоцитов в крови белых мышей, Me (Q25%–Q75%)

FIG. 4.

Content of activated $CD25^+$ T helper lymphocytes in the blood of white mice Me (Q25%–Q75%)

Таким образом, установлено адьювантное свойство препарата 974zh, способствующее повышению иммуногенных свойств вакцинного штамма *Y. pestis* EV не зависимо от дозы. В связи с чем, для уменьшения бактериальной нагрузки целесообразно использовать *Y. pestis* EV в дозе 10^3 КОЕ.

Учитывая имеющиеся сведения о действии препарата 974zh на иммуногенную и протективную активность вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ, а также полученные нами результаты, необходимость дальнейших исследований для патогенетического обоснования его влияния на клетки иммунной системы макроорганизма очевидна.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Попова А.Ю., Бугоркова С.А., Попов Н.В., Матросов А.Н., Клюева С.Н., Ерошенко Г.А., и др. *Специфическая профилактика чумы: состояние*. Саратов: Амирит; 2021. [Popova AYu, Bugorkova SA, Popov NV, Matrosov AN, Klyueva SN, Eroshenko GA, et. al. *Specific prevention of the plague: condition*. Saratov: Amirite; 2021 (In Russ.)].
- Бугоркова С.А., Клюева С.Н., Кудрявцева О.М., Топорков В.П., Щуковская Т.Н., Кравцов А.Л., и др. Иммунологический мониторинг вакцинированных против чумы в Прикаспийском песчаном природном очаге для оценки и управления рисками здоровью населения. *Оценка риска в эпидемиологии*. 2020; 4: 121-127. [Bugorkova SA, Klyueva SN, Kudryavtseva OM, Toporkov VP, Shchukovskaya TN, Kravtsov AL, et. al. Immunological monitoring of vaccinated against plague in the Caspian sandy natural hearth to assess and manage public health risks. *Risk assessment in epidemiology*. 2020; 4: 121-127. (In Russ.)]. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.14
- Микшик Н.И., Кутырев В.В. Современное состояние проблемы разработки вакцин для специфической профилактики чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; (1): 50-63. [Mikshis NI, Kutyrev VV. Current State of the Problem of Vaccine Development for Specific Prophylaxis of Plague. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019; (1): 50-63. (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2019-1-50-63
- Verma SK, Mahajan P, Singh NK, Gupta A, Aggarwal R, Rappuoli R, et. al. New-age vaccine adjuvants, their development, and future perspective. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1043109. doi: 10.3389/fimmu.2023.1043109
- Андреев Ю.Ю., Топтыгина А.П. Адьюванты и иммуномодуляторы в составе вакцин. *Иммунология*. 2021; 42(6): 720-729. [Andreev YuYu, Toptygina AP. Adjuvants and immunomodulators in vaccines. *Immunology*. 2021; 42(6): 720-729. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-720-729
- Potapov VA, Musalov MV, Musalova MV, Amosova SV. Recent advances in organochalcogen synthesis based on reactions of chalcogen halides with alkynes and alkenes. *Curr. Organ. Chem.* 2016; 20(2): 136-145. doi: 10.2174/138527281966150810222454
- Yur'eva OV, Dubrovina VI, Potapov VA, Musalov MV, Starovoitova TP, Ivanova TA, et. al. Immunotropic Properties of an Experimental Synthetic Selenium-Organic Compound. *Bull Exp Biol Med.* 2020; 169(1): 40-42. doi: 10.1007/s10517-020-04819-4
- Дубровина В.И., Юрьева О.В., Старовойтова Т.П., Пятидесятникова А.Б., Иванова Т.А., Григорьевых А.В., и др. Влияние синтетического селеноорганического препарата 974zh на иммуногенную активность вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023; 175(4): 473-477. [Dubrovina VI, Yur'eva OV, Starovoitova TP, Pyatidesyatnikova AB, Ivanova TA, Grigor'evykh AV, et. al. The Influence of the Synthetic Organoselenium Preparation 974zh on the Immunogenic Activity of *Yersinia pestis* EV Vaccine Strain NIIEG. *Bull Exp Biol Med.* 2023; 175(4): 473-477. (In Russ.)].
- Кудрявцева О.М., Гончарова А.Ю., Кожевников В.А., Бугоркова С.А. Комплексный подход к оценке и прогнозированию иммунного ответа на вакцинацию у привитых против чумы людей. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; (3): 118-125. [Kudryavtseva OM, Goncharova AYu, Kozhevnikov VA, Bugorkova SA. A comprehensive approach to assessing and predicting the immune response to vaccination in people vaccinated against plague. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2024; (3): 118-125. (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2024-3-118-125

Сведения об авторах

Пятидесятникова Анна Борисовна – младший научный сотрудник ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Корытов Константин Михайлович – научный сотрудник ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; e-mail: konstmikhkor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1137-6049>

Киселева Наталья Олеговна – младший научный сотрудник ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6678-2998>

Балахонов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук профессор, директор ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Information about the authors

Anna B. Pyatidesyatnikova – Junior Research of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Valentina I. Dubrovina – Dr. Sc. (Biol.), Head of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: dubrovinavalya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Konstantin M. Korytov – Research Officer, Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: konstmikhkor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1137-6049>

Natalya O. Kiseleva – Junior Research of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6678-2998>

Sergey V. Balakhonov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МОРФОМЕТРИИ ВНУТРЕННИХ ДИАМЕТРОВ СЕГМЕНТОВ, СОСТАВЛЯЮЩИХ БИФУРКАЦИЮ КОРРОЗИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ РЕАЛЬНЫХ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА И СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДИК ИХ РАСЧЕТОВ

Зенин О.К.¹,
Кафаров Э.С.²,
Милтиадис И.³

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

² Чеченский государственный
университет имени А. А. Кадырова
Минобрнауки России (364024,
г. Грозный, ул. А. Шерипова, 32,
Чеченская Республика, Россия)

³ Университет Палермо (Università degli
Studi di Palermo) (90133, Пьяцца Марина,
61, Палермо, Италия)

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Исследование венечных артерий сердца человека (ВАСЧ) как фрактальной системы, состоящей из артериальных бифуркаций (АБ), доказали свою перспективность и эффективность при разработке цифровых методов диагностики и лечения сосудистой патологии. Однако в настоящее время среди исследователей нет единого мнения о теории оптимального строения АБ ВАСЧ и технологии расчета величин внутренних диаметров артериальных сегментов (АС), составляющих АБ ВАСЧ в норме.

Цель. Провести сравнительный анализ результатов морфометрии реальных ВАСЧ в норме и современных методик численного моделирования диаметров сегментов, входящих в состав АБ.

Методы. Проведено сравнительное исследование величин внутренних диаметров 2072 АС, составляющих 1078 АБ, 60-ти коррозионных препаратов ВАСЧ сердц лиц обоего пола в возрасте от 36 до 74 лет, без признаков патологии, полученных путем морфометрии и значений данных показателей, рассчитанных с использованием известных уравнений, предложенных Mette S. Olufsen и G. Finet.

Результаты. Установлено, что величины внутренних диаметров АС, входящих в состав АБ ВАСЧ, полученные путем морфометрии коррозионных препаратов и расчетным путем с использованием уравнений, предложенных Mette S. Olufsen и G. Finet, значительно отличаются.

Заключение. Для численного моделирования реалистичной геометрии ВАСЧ, как фрактальной структуры, состоящей из разнородных АБ, будет не правильным решением использование уравнений Mette S. Olufsen и G. Finet. Сегодня можно говорить об отсутствии общепризнанной теории оптимального строения АБ ВАСЧ и, соответственно, технологии численного моделирования реалистичной геометрии русла.

Ключевые слова: сердце человека, венечные артерии, фрактальная система, бифуркация

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

Статья поступила: 03.07.2025
Статья принята: 14.10.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Зенин О.К., Кафаров Э.С., Милтиадис И. Сравнительный анализ результатов морфометрии внутренних диаметров сегментов, составляющих бифуркацию коррозионных препаратов реальных венечных артерий сердца человека и современных методик их расчетов. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 100-106. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.11

COMPARATIVE ANALYSIS OF MORPHOMETRIC DATA ON INTERNAL DIAMETERS OF SEGMENTS FORMING BIFURCATIONS IN CORROSION CASTS OF HUMAN CORONARY ARTERIES AND THEIR CALCULATION USING CONTEMPORARY METHODS

**Zenin O.K.¹,
Kafarov E.S.²,
Miltiadis I.³**

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

² A.A. Kadyrov Chechen State University
(A. Sheripov St., 32, 364024, Grozny, Chechen Republic, Russian Federation)

³ University of Palermo (Piazza Marina, 61, 90133 Palermo, Italy)

Corresponding author:

Oleg K. Zenin,
e-mail: zen.olegz@gmail.com

RESUME

Background. The study of human coronary arteries (HCA) as a fractal system composed of arterial bifurcations (AB) has proven promising and effectiveness in the development of digital methods for diagnosing and treating vascular pathology. However, at present, there is no consensus among researchers regarding the theory of the optimal structure of HCA bifurcations and the methodology for calculating the internal diameters of arterial segments (AS) that form these bifurcations under normal conditions.

Objective. To conduct a comparative analysis of morphometric data from real normal HCA and contemporary numerical modeling methods for calculating diameters of segments forming AB.

Methods. A comparative study was carried out on the internal diameters of 2,072 AS comprising 1,078 AB from 60 corrosion casts of HCA obtained from hearts of both sexes, aged 36 to 74 years, without signs of pathology. Morphometric measurements were compared with values calculated using established equations, proposed by Mette S. Olufsen and G. Finet.

Results. It was found that the internal diameters of AS forming HCA bifurcations, obtained by morphometry of corrosion casts and by calculations using the equations of Mette S. Olufsen and G. Finet, differ significantly.

Conclusion. For numerical modeling of realistic HCA geometry as a fractal structure composed of heterogeneous AB, the use of the equations proposed Mette S. Olufsen and G. Finet would not be appropriate. At present, there is no universally accepted theory of the optimal structure of HCA bifurcations, and consequently, no established technology for numerical modeling of realistic vascular geometry.

Keywords: human heart, coronary arteries, fractal system, bifurcation

Received: 03.07.2025
Accepted: 14.10.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Zenin O.K., Kafarov E.S., Miltiadis I. Comparative Analysis of Morphometric Data on Internal Diameters of Segments Forming Bifurcations in Corrosion Casts of Human Coronary Arteries and Their Calculation Using Contemporary Methods. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 100-106. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.11

ОБОСНОВАНИЕ

Следуя парадигме современного развития научного поиска и запросов теоретической и клинической медицины, классическая морфология все в большей степени становится объектом «цифровизации» [1]. Сегодня уже недостаточно простое словесное (качественное) описание анатомических структур, теория и практика медицины требуют их количественного (цифрового) представления. Это находит свое прямое отражение в современных тенденциях исследования сосудистых русел жизненно важных органов человека таких как сердце, головной мозг, почки и др. Артериальные русла этих органов рассматривают как фрактальные (самоподобные) системы, структурно-функциональной единицей (фракталом) которых является бифуркация, участок русла состоящий из материнского (D), двух дочерних (d_{max} , d_{min}) сосудистых сегментов и точки их объединения. Широко проводятся исследования, посвященные численному моделированию («численное моделирование» — метод компьютерного исследования, который выполняет вычисления на основе определенной математической модели для моделирования реальных физических объектов или процессов) геометрии артериальной бифуркации (АБ) [2-4]. С одной стороны (с теоретической точки зрения), такой подход позволяет количественно описывать русло, дает возможность численного моделирования его структуры и функции в целом и отдельных его элементов [5-7]. С другой стороны (с клинической точки зрения), АБ является объектом пристального внимания диагностов и ангиопластических хирургов т.к. это место наиболее вероятного повреждения сосудистой стенки [8, 9].

Подобного рода исследования уже доказали свою перспективность и эффективность при разработке цифровых методов диагностики и лечения сосудистой патологии [8, 9]. Однако в настоящее время среди исследователей нет единого мнения о теории оптимального строения АБ ВАСЧ и в результате технологии расчета величин внутренних диаметров артериальных сегментов (АС), составляющих АБ ВАСЧ в норме. Часто теоретически полученные данные заметно отличаются от результатов морфометрии реальных объектов. Вышесказанное определило направление данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ результатов морфометрии реальных ВАСЧ в норме и современных методик численного моделирования диаметров сегментов, входящих в состав АБ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Было проведено сравнительное исследование величин внутренних диаметров сегментов,

составляющих АБ ВАСЧ, ранее полученных путем морфометрии реальных анатомических объектов [10] и численного моделирования. Данное исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующими поправками. Разрешение этического комитета было получено от локального этического комитета Медицинского института Чеченского государственного университета им. А.А. Кадырова (протокол: № 258/24-77 от 16 октября 2023 г.).

Критерии соответствия

Критерии включения: лица обоего пола в возрасте от 36 до 74 лет, погибшие от случайных причин, не связанных с повреждением сосудистого русла; масса сердец 250-350 гр. у женщин и 300-400 гр. у мужчин; отсутствие внешних повреждений органов.

Критерии исключения: возраст менее 36 и более 74 лет; механические повреждения органа; в анамнезе заболевания, вызывающие повреждение сосудистого русла; визуально обнаруженные деформации и аномалии сосудистого русла; масса сердец у женщин меньше 250 гр. и больше 350 гр., у мужчин меньше 300 гр. и больше 400 гр.

В исследование было включено 60 коррозионных препаратов ВАСЧ, изготовленных по стандартной методике [10]. В результате морфометрии получены численные характеристики внутренних диаметров АС: D — внутренний диаметр материнского (проксимального) АС (мм); d_{max} — диаметр большего дочернего (дистального) АС (мм); d_{min} — диаметр меньшего дочернего АС (мм), составляющих АБ коррозионных препаратов реальных ВАСЧ.

Для получения расчетных значений d_{max} и d_{min} использовали подходы, основанные на ранее описанных закономерностях:

1) в соответствии с Mette S. Olufsen, и соавт., 2000 [11]:

$$d_{max(Olufsen)} = 0,9D; d_{min(Olufsen)} = 0,6D \quad (1)$$

2) в соответствии с G. Finet, и соавт., 2008 [12]:

$$d_{max(Finet)} = \frac{D}{0,678} - d_{min(Finet)}; d_{min(Finet)} = \frac{D}{0,678} - d_{max(Finet)} \quad (2)$$

Был проведен сравнительный анализ значений исследуемых показателей, полученных путем морфометрии и посредством уравнений (1) и (2). Для оценки характера распределения величин исследуемых показателей был использован критерий Колмогорова – Смирнова. Уровень статистической значимости $p < 0,05$. Использовали непараметрические методы анализа (Wilcoxon signed-rank test). Проводили расчёт медианных значений, их 95% доверительных интервалов (использовали асимптотические методы), межквартильных интервалов (25–75 %), а также меньшей (min) и большей (max) величины изучаемого показателя. Статистический анализ проведен с использованием языка R, с помощью функции medianCI, входящей в пакет MKinfer: medianCI (x, method = «asymptotic»).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 1078 АБ, состоящих из 2072 АС, без признаков патологии. Результаты представлены в таблицах 1 и 2. Установлено, что распределения величин исследуемых показателей внутренних диаметров АС (D – материнского (проксимального), d_{\max} – большего дочернего (дистального), d_{\min} – меньшего дочернего (дистального)), полученных путем морфометрии ВАСЧ и с использованием уравнений (1) и (2), отличны от нормального закона распределения (табл. 1). Это учитывали при выборе последующих методов статистического анализа.

Значения исследуемых показателей, полученные путем морфометрии и с использованием уравнений (1) и (2), представлены в таблице 2.

Данные таблицы 2 убедительно демонстрируют, что значения внутреннего диаметра большей и меньшей дочерней (дистальной) ветви АБ, полученные путем морфометрии, заметно отличаются от величин данного показателя, полученных расчетным путем (уравнения (1) и (2)) ($p < 0,05$, где p – уровень значимости отличий (Wilcoxon signed-rank test), здесь и далее по тексту).

Сравнительный анализ (табл. 2) значений медиан (Me) и 95% доверительных интервалов [ДИ 95%] внутренних диаметров дочерних (дистальных) АС (d_{\max} и d_{\min}), полученных путем морфометрии коррозионных препаратов ВАСЧ реальных анатомических объектов и с использованием уравнений (1) и (2), убедительно демонстрируют наличие значимых ($p < 0,05$) отличий между величинами исследованных показателей, полученных путем морфометрии и с использованием уравнений (1) и (2). Установлено, что значения (Me [ДИ 95%], мм) большего и меньшего дочернего (дистального)

АС, полученные путем морфометрии ($d_{\max} = 0,60$ [0,60; 0,70], мм и $d_{\min} = 0,40$ [0,40; 0,50], мм, соответственно) значимо ($p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно) меньше величин (Me [ДИ 95%]) соответствующих показателей, полученных с использованием уравнения (1)

ТАБЛИЦА 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ВЕЛИЧИН ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА СООТВЕТСТВИЕ НОРМАЛЬНОМУ ЗАКОНУ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ

TABLE 1

RESULTS OF TESTING THE DISTRIBUTION OF THE VALUES OF THE STUDIED INDICATORS FOR COMPLIANCE WITH THE NORMAL DISTRIBUTION LAW

Показатель	Статистика критерия Колмогорова – Смирнова	<i>p</i>
D	0,17	<0,001
d_{\max}	0,18	<0,001
d_{\min}	0,18	<0,001
$d_{\max}(\text{Olufsen})$	0,17	<0,001
$d_{\min}(\text{Olufsen})$	0,17	<0,001
$d_{\max}(\text{Finet})$	0,17	<0,001
$d_{\min}(\text{Finet})$	0,15	<0,001

Примечание: D – диаметр материнского (проксимального) АС, морфометрия; d_{\max} – диаметр большего дочернего (дистального) АС, морфометрия; d_{\min} – диаметр меньшего дочернего (дистального) АС, морфометрия; $d_{\max}(\text{Olufsen})$ – диаметр большого дочернего (дистального) АС, уравнение (1); $d_{\min}(\text{Olufsen})$ – диаметр меньшего дочернего (дистального) АС, уравнение (1); $d_{\max}(\text{Finet})$ – диаметр большого дочернего (дистального) АС, уравнение (2); $d_{\min}(\text{Finet})$ – диаметр меньшего дочернего (дистального) АС, уравнение (2); *p* – уровень значимости отличий.

TABLE 2

VALUES OF THE STUDIED PARAMETERS OBTAINED BY MORPHOMETRY AND USING EQUATIONS (1) AND (2) (*n* = 2072)

ТАБЛИЦА 2
ЗНАЧЕНИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ,
ПОЛУЧЕННЫЕ ПУТЕМ МОРФОМЕТРИИ
И С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УРАВНЕНИЙ (1) И (2)
(*n* = 2072)

№ п/п	Показатель	Значения показателя			
		Me	ДИ 95%	IQR межквартильный интервал (25–75 %)	Минимальное и максимальное (min; max)
1	D (мм)	0,70	0,70; 0,80	0,80	0,10; 7,50
2	d_{\max} (мм)	0,60	0,60; 0,70	0,80	0,10; 5,10
3	d_{\min} (мм)	0,40	0,40; 0,50	0,40	0,10; 3,50
4	$d_{\max}(\text{Olufsen})$ (мм)	0,63	0,63; 0,72	0,72	0,09; 6,75
5	$d_{\min}(\text{Olufsen})$ (мм)	0,42	0,42; 0,48	0,48	0,06; 4,50
6	$d_{\max}(\text{Finet})$ (мм)	0,60	0,60; 0,69	0,72	0,06; 6,69
7	$d_{\min}(\text{Finet})$ (мм)	0,34	0,34; 0,38	0,33	0,06; 2,64

Примечание: D – диаметр материнского (проксимального) АС, морфометрия; d_{\max} – диаметр большего дочернего (дистального) АС, морфометрия; d_{\min} – диаметр меньшего дочернего (дистального) АС, морфометрия; $d_{\max}(\text{Olufsen})$ – диаметр большого дочернего (дистального) АС, уравнение (1); $d_{\min}(\text{Olufsen})$ – диаметр меньшего дочернего (дистального) АС, уравнение (1); $d_{\max}(\text{Finet})$ – диаметр большого дочернего (дистального) АС, уравнение (2); $d_{\min}(\text{Finet})$ – диаметр меньшего дочернего (дистального) АС, уравнение (2); Me, медиана; [ДИ95%], 95% доверительный интервал; IQR – межквартильный интервал (25–75 %); min – минимальное значение исследуемого показателя; max – максимальное значение исследуемого показателя; *n* – количество исследованных АС.

($d_{\max(Olufsen)} = 0,63 [0,63; 0,72]$, мм и $d_{\min(Olufsen)} = 0,42 [0,42; 0,48]$, мм, соответственно). Уровень значимости отличий величин (Ме [ДИ 95%]) внутреннего диаметра большего дочернего (дистального) АС, полученных путем морфометрии ($d_{\max} = 0,60 [0,60; 0,70]$ мм) и с использованием уравнения (2) ($d_{\max(Finet)} = 0,60 [0,60; 0,69]$, мм), равен $p = 0,033$. Однако, визуально заметно, что оба эти значения имеют тенденцию к сближению. Тогда как величина (Ме [ДИ 95%]) внутреннего диаметра меньшей дочерней (дистальной) ветви АБ, полученная путем морфометрии ($d_{\min} = 0,40 [0,40; 0,50]$, мм), заметно и значимо ($p < 0,001$) больше величины соответствующего показателя ($d_{\min(Finet)} = 0,34 [0,34; 0,38]$, мм), полученного с использованием уравнения (2).

Установлено (табл. 2), что значение межквартильного интервала (IQR) внутреннего диаметра большего дочернего (дистального) АС, полученное путем морфометрии ($d_{\max} = 0,80$ мм) заметно больше, чем значения данного показателя, полученные с использованием уравнения (1) ($d_{\max(Olufsen)} = 0,72$ мм) и уравнения (2) ($d_{\max(Finet)} = 0,72$ мм). Сравнение величин межквартильного интервала внутренних диаметров меньшего дочернего (дистального) АС показало, что значение морфометрического показателя ($d_{\min} = 0,40$ мм) меньше такового, полученного при помощи уравнения (1) ($d_{\min(Olufsen)} = 0,48$ мм) и больше величины IQR, полученной с использованием уравнения (2) ($d_{\min(Finet)} = 0,33$ мм).

Минимальные значения (табл. 2) внутренних диаметров большего дочернего (дистального) АС $d_{\max(Olufsen)}$ ($\min = 0,09$ мм) и $d_{\max(Finet)}$ ($\min = 0,06$ мм), полученные расчетным путем, заметно меньше показателя d_{\max} ($\min = 0,10$ мм), полученного путем морфометрии. Тогда как максимальное значение внутреннего диаметра большей дочерней (дистальной) ветви АБ, полученное путем морфометрии d_{\max} ($\max = 5,10$ мм), заметно меньше чем у $d_{\max(Olufsen)}$ ($\max = 6,75$ мм) и $d_{\max(Finet)}$ ($\max = 6,69$ мм). Противоположная закономерность наблюдается в отношении минимального значения показателя меньшей дочерней (дистальной) ветви АБ. Минимальное значение d_{\min} ($\min = 0,10$ мм), полученное путем морфометрии, заметно больше величин соответствующих показателей, полученных с использованием уравнения (1) $d_{\min(Olufsen)}$ ($\min = 0,06$ мм) и уравнения (2) $d_{\min(Finet)}$ ($\min = 0,06$ мм). В отношении максимального значения меньшей дочерней (дистальной) ветви АБ не все так однозначно. Максимальная величина меньшей дочерней (дистальной) ветви АБ d_{\min} ($\max = 3,50$ мм) меньше $d_{\min(Olufsen)}$ ($\max = 4,50$ мм) и больше $d_{\min(Finet)}$ ($\max = 2,64$ мм), соответствующих по- показателей полученных расчетным путем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Mette S. Olufsen, и соавт., 2000 [11] получали величины внутренних диаметров АС, составляющих АБ ВАСЧ: внутренний диаметр проксимального АС – D , внутренний диаметр большего дистального АС – d_{\max} ,

внутренний диаметр меньшего дистального АС – d_{\min} , исходя из степенного закона:

$$D^\xi = d_{\max}^\xi + d_{\min}^\xi \quad (3)$$

Этот закон опирается на рассуждения, приведенные в работах C.D. Murray, M. Zamir, и H.B.M. Uylings [13, 14], основанных на принципе «минимальной работы» в артериальной системе. Соотношение справедливо для ламинарного потока – $\xi = 3,0$ [15], а для турбулентного потока – $\xi = 2,33$ [16]. В работе [17] показано, что для ВАСЧ характерно $\xi = 2,76$. По данным систематического обзора Taylor и соавт. оптимальный показатель зависимости потока крови от диаметра сосуда в коронарных артериях составляет 2,39 [18]. В сочетании с уравнениями, определяющими коэффициенты

площади (η – area ratio $\eta = \frac{d_{\max}^2 + d_{\min}^2}{D^2}$ и асимметрии

(γ – asymmetry ratio $\gamma = \left(\frac{d_{\min}}{d_{\max}}\right)^2$, степенной закон ис-

пользовали для определения линейных масштабных коэффициентов (α и β) между внутренними диаметрами дочерних (дистальных) АС (большего – d_{\max} и меньшего – d_{\min}) и диаметром родительского (проксимального) АС (D)

$$d_{\max} = \alpha D; d_{\min} = \beta D; D_{k,n} = \alpha^k \beta^{n-k} D \quad (4)$$

где, α и β являются константами, которые характеризуют асимметрию АБ, n – номер поколения (уровень деления вновь образовавшегося ряда АС), причем $n = 0$ соответствует АС, который является началом русла. В n -м поколении может быть до 2^n сосудов. В поколении n присутствует не более $n+1$ АС разного размера, что соответствует k выборам масштабного коэффициента α и $n - k$ выборам масштабного коэффициента β , где $0 \leq k \leq n$. ВАСЧ продолжает ветвиться до тех пор, пока диаметр любого АС не станет меньше некоторого заданного минимального значения (d_{\min}). Асимметрию АБ (γ), определяли из уравнения [19]:

$$\eta = \frac{1 + \gamma}{\left(1 + \gamma^{\frac{\xi}{2}}\right)^2} \quad (5)$$

где, η – коэффициент площади, γ – коэффициента асимметрии. Используя значения коэффициентов площади $\eta = 1,16$ и асимметрии $\gamma = 0,41$, а также степень $\xi = 2,76$ [14], определяли величины α и β :

$$\alpha = \left(1 + \gamma^{\frac{\xi}{2}}\right)^{-\frac{1}{\xi}} = 0,9 \text{ и } \beta = \alpha \sqrt{\gamma} = 0,6 \quad (6)$$

G. Finet и соавт., 2008 [12] получили уравнение в ходе исследования, посвященного анализу фрактальной геометрии АБ ВАСЧ. Исследователи измерили диаметры материнского АС (D) и двух его дочерних АС (d_{\max} и d_{\min}), составляющих 173 АБ на рентгенограммах ВАСЧ 59 пациентов, у которых не было выявлено патологии сердечно-сосудистой системы. Они обнаружили,

что отношение $R = D/d_{max} + d_{min}$ остается постоянным

и составляет 0,678, независимо от масштаба наблюдения. Данная формула подтверждает фрактальную природу АБ ВАСЧ.

Однако, результаты данного исследования говорят о невозможности получить расчетным путем, с использованием уравнений (1) и (2), значения изучаемых показателей, соответствующие реальным морфометрическим данным. Это может свидетельствовать о неправомерности применения принципа «минимальных затрат» [13, 14] при численном моделировании структуры реальных ВАСЧ как фрактальных систем. По меньшей мере для исследуемого участка ВАСЧ т.е. эпикардиальных и трансмуральных АС от начала венечной артерии до уровня гемомикроциркуляторного русла (до 0,1 мм).

В основе большинства научных работ, посвященных исследованию АБ ВАСЧ, лежит фундаментальный принцип биологии, описанный в 1926 году – закон Мюррея (C.D. Murray), который связывает форму и функции всех разветвленных транспортных сетей [13]. Этот закон основан на принципе минимальной работы, необходимой для производства и поддержания объема циркулирующей крови и энергии, необходимой для преодоления вязкого трения [20]. Данный закон характерен и для системы ВАСЧ (эпикардиальных и трансмуральных), структурно-функциональной единицей которых является АБ. Считается, что основной задачей АБ является транспорт крови [21, 22]. Однако это утверждение, по всей видимости, верное для проксимальных сегментов ВАСЧ, контрастирует с перфузирующими сосудами дистального отдела, где быстрое увеличение площади поперечного сечения (т.е. показателя увеличения общего диаметра, суммы диаметров всех АС одного уровня (поколения)) способствует замедлению кровотока и эффективному субстратному обмену [23, 24]. Также приводятся убедительные свидетельства того, что АБ, кроме проведения крови, еще выполняют функции ее распределения и опоры, т.е. составляют мягкий скелет органа. Следует также отметить, что в большинстве работ в качестве морфометрической характеристики АБ рассматривают только соотношения внутренних диаметров АС, ее составляющих и не учитывают их длины. Однако судить о гемодинамике внутри АБ и других ее вышеперечисленных функциях, не зная длин АС, неправильно. Кроме того, полученные результаты могут быть связаны с тем, что как показывают современные морфологические исследования, на всех участках ВАСЧ (дистальные и проксимальные отделы) совокупность АБ неоднородна. Ранее было описано наличие четырех типов АБ: 1 – полная асимметрия, $D \neq d_{max} \neq d_{min}$; 2 – боковая асимметрия, $D = d_{max}$ и $d_{max} \neq d_{min}$; 3 – односторонняя симметрия – $D \neq d_{max} \neq d_{min}$ и $d_{max} = d_{min}$; 4 – полная симметрия, $D = d_{max} = d_{min}$ в составе ВАСЧ [25]. Это также, в определенной степени, объясняет почему величины исследуемых показателей, полученные расчетным путем, значимо отличаются от результатов морфометрии.

В порядке дискуссии. В условиях отсутствия общепринятой теории строения и функции ВАСЧ, для численного моделирования реалистичной геометрии русла, как фрактальной или псевдофрактальной системы, состоящей из структурно-различных АБ, более обоснованным подходом представляется использование моделей машинного обучения, включая как классические регрессионные подходы, так и нейросетевые архитектуры, обученные на данных морфометрических измерений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышесказанное, можно говорить об отсутствии на сегодняшний день единой общепризнанной теории оптимального строения АБ ВАСЧ и технологии численного моделирования реалистичной геометрии русла ВАСЧ.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования исследования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kafarov ES, Miltikh I, Dmitriev AV, Zenin OK. Anatomical variability of kidney arterial vasculature based on zonal and segmental topography. *Heliyon*. 2023; 9(4): e15315. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15315
2. Blanco PJ, Watanabe SM, Passos MARF, Lemos PA, Feijóo RA. An anatomically detailed arterial network model for One-Dimensional Computational Hemodynamics. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2015; 62(2): 736-753. doi: 10.1109/TBME.2014.2364522
3. Kopylova VS, Boronovskiy SE, Nartsissov YR. Tree topology analysis of the arterial system model. *J Phys Conf Ser*. 2018; 1141: 012027. doi: 10.1088/1742-6596/1141/1/012027
4. Roy Choudhury K, Skwerer S. Branch order regression for modeling brain vasculature. *Med Phys*. 2018; 45(3): 1123-1134. doi: 10.1002/mp.12751
5. Cuitino NS, Johannesson B, Pelegri AA. A Computational Model of Continuous Hollow Cerebrovascular Arterioles Using a Fractal L-System. In: *Volume 3: Biomedical and Biotechnology Engineering*. American Society of Mechanical Engineers. 2018: V003T04A060. doi: 10.1115/IMECE2018-88511
6. Zhang Z, Marin D, Drangova M, Boykov Y. Confluent Vessel Trees with Accurate Bifurcations. In: *2021 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. IEEE. 2021: 9568-9577. doi: 10.1109/CVPR46437.2021.00945
7. Alberto OC, Alberto P M. The Geometry of Coronary Artery Bifurcations and its role in plaque formation. *Clin Cardiol Cardiovasc Med*. 2022; 4: 24-30. doi: 10.33805/2639.6807.131

8. Silva J, Nagato A, Reis R, Nardeli C, Abreu F, Bezerra F. Morphometric analysis of the coronary arteries: a study of the external diameters. *J Morphol Sci.* 2016; 33(03): 138-141. doi: 10.4322/jms.093115

9. Fandaros M, Kwok C, Wolf Z, Labropoulos N, Yin W. Patient-Specific Numerical Simulations of Coronary Artery Hemodynamics and Biomechanics: A Pathway to Clinical Use. *Cardiovasc Eng Technol.* 2024; 15(5): 503-521. doi: 10.1007/s13239-024-00731-4

10. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021623049 Российской Федерации. Количественная анатомия внутриорганных артериального русла сердца человека: № 2021622956: заявл. 14.12.2021: опубл. 20.12.2021 / О. Зенин, А.В. Дмитриев, И.С. Мильых; заявитель Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Пензенский Государственный Университет». [Certificate of state registration of database No. 2021623049 Russian Federation. Quantitative anatomy of the intraorgan arterial channel of the human heart: No. 2021622956: submitted. 14.12.2021: publ. 20.12.2021 / O. Zenin, A.V. Dmitriev, I.S. Miltiykh; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Penza State University". (In Russ.)].

11. Olufsen MS, Peskin CS, Kim WY, Pedersen EM, Nadim A, Larsen J. Numerical Simulation and Experimental Validation of Blood Flow in Arteries with Structured-Tree Outflow Conditions. *Ann Biomed Eng.* 2000; 28(11): 1281-1299. doi: 10.1114/1.1326031

12. Finet G, Gilard M, Perrenot B, et al. Fractal geometry of arterial coronary bifurcations: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound analysis. *EuroIntervention.* 2008; 3(4): 490-498. doi: 10.4244/EIJV3I4A87

13. Murray CD. The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries. *J Gen Physiol.* 1926; 9(6): 835-841. doi: 10/dq9qn9

14. Uylings HBM. Optimization of diameters and bifurcation angles in lung and vascular tree structures. *Bull Math Biol.* 1977; 39(5): 509-520. doi: 10/db7vdb

15. de la Torre Hernandez JM, Hernandez Hernandez F, Alfonso F, et al. Prospective Application of Pre-Defined Intravascular Ultrasound Criteria for Assessment of Intermediate Left Main Coronary Artery Lesions: Results From the Multicenter LITRO Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(4): 351-358. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.064

16. Kassab GS, Rider CA, Tang NJ, Fung YC. Morphometry of pig coronary arterial trees. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1993; 265(1 Pt 2): H350-65. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.1.H350

17. Pollanen MS. Dimensional optimization at different levels of the arterial hierarchy. *J Theor Biol.* 1992; 159(2): 267-270. doi: 10/b9898g

18. Taylor DJ, Saxton H, Halliday I, et al. Systematic review and meta-analysis of Murray's law in the coronary arterial circulation. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2024; 327(1): H182-H190. doi: 10.1152/ajpheart.00142.2024

19. Zamir M. Nonsymmetrical bifurcations in arterial branching. *J Gen Physiol.* 1978; 72(6): 837-845. doi: 10.1085/jgp.72.6.837

20. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. *The Feynman Lectures on Physics; New Millennium Ed.* Basic Books; 2010.

21. Drake R, Wayne Vogl A, Mitchell A. *Gray's Atlas of Anatomy.* 3rd ed. Churchill Livingstone; 2020.

22. Dhungana A, Buradi A, Dahal P, Bora BJ. Impact of Bifurcation and Bifurcation Angle on the Hemodynamics of Coronary Arteries. In: Bhattacharyya S, Verma S, Harikrishnan AR, eds. *Fluid Mechanics and Fluid Power (Vol. 3).* Springer Nature. 2023: 31-36. doi: 10.1007/978-981-19-6270-7_6

23. Kassab GS. Functional hierarchy of coronary circulation: direct evidence of a structure-function relation. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2005; 289(6): H2559-H2565. doi: 10.1152/ajpheart.00561.2005

24. Kassab GS, Molloi S. Cross-sectional area and volume compliance of porcine left coronary arteries. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2001; 281(2): H623-H628. doi: 10.1152/ajpheart.2001.281.2.H623

25. Zenin OK, Overko VS, Dmitriev AV, Miltiykh IS. Hemodynamic features in a structurally different arterial intraorganic bifurcations of the human heart by numerical modeling. *Sib J Life Sci Agric.* 2021; 13(2): 11-31. doi: 10.12731/2658-6649-2021-13-2-11-31

Сведения об авторах

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

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

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

Information about the authors

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

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

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

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩИЕ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Яцков И.А.,
Белоглазов В.А.,
Агеева Е.С.,
Усеинова Р.Х.,
Репинская И.Н.,
Усаченко Ю.В.

Ордена Трудового Красного Знамени
Медицинский институт
им. С.И. Георгиевского Федеральное
государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»
(295000, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина, 5-7,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Яцков Игорь Анатольевич,
e-mail: egermd@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Нарушение гликемии при сахарном диабете 1-го типа (СД1) приводит к развитию окислительного стресса и повреждению барьерных органов для липополисахарида (ЛПС), что сопровождается повышенной его транспортировкой в системный кровоток, индуцируя сосудистое поражение.

Цель исследования. Определение влияния уровня основных липополисахарид-связывающих систем на риск развития макро- и микрососудистых осложнений СД1.

Материалы и методы. В исследование было включено 92 пациента с верифицированным диагнозом Сахарный диабет 1-го типа. Пациентам было проведено исследование биоматериала (плазмы крови) методом иммуноферментного анализа (ИФА) для определения уровня липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), бактерицидного белка, повышающего проницаемость (BPI) и sCD14, а также маркера системного воспаления – СРБ. Для оценки качества эффективности прогностической модели, а также для нахождения оптимальной точки (точка cut-off) порогового значения уровня исследуемых маркеров применялся ROC-анализ с построением ROC-кривой.

Результаты. В результате ROC-анализа выявлены статистически значимые модели взаимосвязи уровня ЛСБ периферической крови с риском развития артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с СД1 ($p = 0,014$), а также взаимосвязи уровня ЛСБ и sCD14 периферической крови с риском развития диабетической нефропатии (ДН) у пациентов с СД1 ($p = 0,042$ и $p = 0,048$).

Заключение. Нами выявлено наличие статистически значимого влияния концентрации ЛСБ и sCD14 на развитие сосудистых поражений у пациентов с СД1, при этом снижение уровня основных ЛПС-связывающих систем сопровождается повышением риска развития АГ и ДН. Липополисахарид грамотрицательной флоры играет важную роль в развитии осложнений СД1, что во многом связано с особенностями ответа на ЛПС в условиях гипергликемии и нарушения функции нормального ответа на ЛПС, сопровождающегося защитными реакциями и последующим клиренсом ЛПС.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, осложнения, нефропатия, артериальная гипертензия, эндотоксин, липополисахарид, дисбаланс

Статья поступила: 25.03.2025
Статья принята: 06.08.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Усеинова Р.Х., Репинская И.Н., Усаченко Ю.В. Липополисахарид-связывающие системы в патогенезе сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 107-113. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.12

LIPOPOLYSACCHARIDE-BINDING SYSTEMS IN THE PATHOGENESIS OF VASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

**Yatskov I.A.,
Beloglazov V.A.,
Ageeva E.S.,
Useinova R.Kh.,
Repinskaya I.N.,
Usachenko Yu.V.**

Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Lenin Blvd., 5-7, Simferopol, 295000, Republic of Crimea, Russian Federation)

Corresponding author:
Igor A. Yatskov,
e-mail: egermd@yandex.ru

RESUME

Rationale. Disturbance of glycemia in type 1 diabetes mellitus (DM1) leads to the development of oxidative stress and damage to the barrier organs for lipopolysaccharide (LPS), which is accompanied by its increased translocation into the systemic bloodstream, inducing vascular damage.

The aim. Determination of the influence of the level of major lipopolysaccharide-binding systems on the risk of macro- and microvascular complications of DM1.

Materials and methods. The study included 92 patients with a verified diagnosis of type 1 diabetes mellitus. Patients underwent examination of biomaterial (blood plasma) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to determine the level of lipopolysaccharide-binding protein (LBP), bactericidal permeability-increasing protein (BPI) and sCD14, as well as a marker of systemic inflammation – CRP. ROC-analysis with ROC-curve construction was used to assess the quality of the prognostic model efficiency, as well as to find the optimal point (cut-off point) of the threshold value of the level of the investigated markers.

Results. ROC-analysis revealed statistically significant patterns of relationship between peripheral blood LBP level and risk of arterial hypertension (AH) in patients with DM1 ($p = 0.014$), as well as relationship between peripheral blood LBP and sCD14 level and risk of diabetic nephropathy (DN) in patients with DM1 ($p = 0.042$ and $p = 0.048$).

Conclusion. We have revealed a statistically significant influence of LBP and sCD14 concentrations on the development of vascular lesions in DM1, with a decrease in the level of the main LPS-binding systems accompanied by an increased risk of AH and DN. Lipopolysaccharide of Gram-negative flora plays an important role in the development of complications of DM1, which is largely due to the peculiarities of the response to LPS under conditions of hyperglycemia and dysfunction of the normal response to LPS, accompanied by protective reactions and subsequent clearance of LPS.

Key words: type 1 diabetes mellitus, complications, nephropathy, arterial hypertension, endotoxin, lipopolysaccharide, imbalance

Received: 25.03.2025
Accepted: 06.08.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Useinova R.Kh., Repinskaya I.N., Usachenko Yu.V. Lipopolysaccharide-binding systems in the pathogenesis of vascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 107-113. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.12

Последние исследования показывают, что в России число людей, страдающих от диабета первого типа (СД1), достигло 277,1 тысяч и продолжает увеличиваться [1]. В частности, ухудшается ситуация с уровнем смертности среди женщин с СД1, где средний возраст умерших за последние 12 лет сократился с 62,1 до 56 лет [1]. Индивиды, страдающие СД1, сталкиваются со значительно увеличенным риском преждевременного появления высокого артериального давления по сравнению со здоровыми людьми. В группе молодых лиц с СД1 наблюдается повышенная распространенность артериальной гипертензии (АГ) (4–7 %), в отличие от тех, кто не имеет диабета (1–5 %) [2]. Это обусловлено долгосрочной гипергликемией, появлением диабетической нефропатии, окислительным стрессом, нарушениями в обмене липидов и повреждением структуры сосудов. Высокое артериальное давление индуцирует возникновение как микро-, так и макрососудистых осложнений у больных СД1 [3].

В большинстве случаев у людей, страдающих СД1, высокое артериальное давление начинает проявляться одновременно с появлением альбуминурии, что свидетельствует о почечной природе гипертензии. Вместе с тем, необходимо отметить, что объяснить развитие гипертензии у больных СД1 только развитием нефропатии, не представляется возможным [4]. Следовательно, диабетическая нефропатия не является универсальным фактором, влияющим на развитие гипертонии у больных с СД1. Помимо этого, на развитие гипертензии у пациентов с СД1 влияют такие факторы как окислительный стресс, воздействие конечных продуктов гликирования, эндотоксинов, а также накопление внутриклеточных малых фракций липопротеинов, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции [5]. Эти процессы вносят свой вклад в развитие сосудистых поражений, что, в свою очередь, повышает риск гипертонии.

В реальной клинической практике достижение оптимальных уровней гликированного гемоглобина не всегда возможно для всех больных из-за различных обстоятельств. Комбинация нарушенного уровня глюкозы в крови, низкоинтенсивного воспаления и нарушения липидного обмена может привести к окислительному стрессу и повреждению сосудистой системы, что, в свою очередь, увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, страдающих СД1 [6]. Вред, наносимый жизненно важным органам, в частности, тонкому кишечнику, а также изменение микробного баланса в нем, может привести к повышенной транслокации бактериальных элементов, таких как липополисахарида (эндотоксины) грамотрицательных бактерий, в лимфатическую и кровеносную системы, вызывая таким образом развитие «метаболической эндотоксинемии» [7].

Даже при сравнительно низкой концентрации ЛПС наблюдается стабильное включение механизма, связанного с растворимыми рецепторами CD14 (sCD14) и толл-подобными рецепторами четвертого

типа (TLR4) [8]. Это сопряжено с продолжительным воспалением низкой интенсивности, модификацией структуры экстрацеллюлярного матрикса в поджелудочной железе, появлением нарушений в функционировании эндотелия и воспалительных процессов в сосудах.

В 2011 году исследования, проведенные российскими учеными, показали, что уровень ЛПС в крови у людей, у которых только что манифестирувал СД1, превышает аналогичный показатель у здоровых индивидов в десять раз [9]. Это указывает на то, что пациенты с СД1 подвергаются воздействию эндотоксиновой агрессии. На сегодняшний день имеется лишь небольшое количество исследований, освещающих проблему эндотоксинемии и механизмов связывания ЛПС у людей, страдающих СД1 [10-13]. Эти работы в основном сосредоточены на анализе уровней ЛПС, антител к ЛПС (EndoCAb) и уровню системного воспаления, но не затрагивают проблему связи ЛПС и сосудистых поражений у пациентов с СД1.

В связи с этим, **целью нашего исследования** являлось определение влияния уровня основных липополисахарид-связывающих систем на риск развития макро- и микрососудистых осложнений СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 92 пациента с верифицированным диагнозом Сахарный диабет 1-го типа, поступивших на лечение в эндокринологическое отделение Республикаской Клинической больницы им. Н.А. Семашко в г. Симферополь. Всем пациентам при поступлении в стационар был проведен забор биологического материала (плазмы крови).

Критерием включения в группу пациентов с СД1 был верифицированный диагноз Сахарный диабет 1-го типа.

Критериями исключения в исследование были возраст старше 50 лет, беременность, наличие онкологических заболеваний, воспалительные заболевания кишечника в анамнезе, клинические признаки острого воспаления и лихорадка (табл. 1).

Данные о наличии сопутствующих заболеваний были получены из медицинской документации предшествующей госпитализации (амбулаторные карты пациентов).

Пациентам было проведено исследование биоматериала (плазмы крови) методом иммуноферментного анализа (ИФА) для определения уровня основных липополисахарид-связывающих систем (липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), бактерицидного белка, повышающего проницаемость (BPI) и sCD14) и маркера системного воспаления – СРБ.

Содержание ЛСБ (нг/мл), BPI (пг/мл), sCD14 (пг/мл) и СРБ (мг/л) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA производства Cloud Clone corp. (Ухань, Хубей, Китай).

Исследования проводились с соблюдением правил Хельсинкской декларации 1975 года, пересмотренной в 2013 году. Перед началом исследования все респонденты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием. Исследование (протокол № 10) одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», (г. Симферополь) 10 октября 2024 г.

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

Признаки	СД1 (n = 92)	1	
Пол			
Муж. абс. (%)	45 (48,91)		
Жен. абс. (%)	47 (51,09)		
Возраст (полных лет) Ме [Q1;Q3]	34,5 [23,0;47,0]		
ИМТ, кг/м ² Ме [Q1;Q3]	23,0 [21,0;26,7]		
Достижение целевых цифр HbA1c, абс. (%)	16 (18,0)		
Достижение целевых цифр ЛПНП, абс. (%)	20 (21,7)		
ИБС: стенокардия напряжения, абс. (%)	6 (6,52)		
Ангиопатия нижних конечностей, абс. (%)	38 (41,3)		
АГ, абс. (%)	32 (34,78)		
Нефропатия, абс. (%)	73 (79,3)		
Ретинопатия, абс. (%)	68 (73,9)		
Полинейропатия, абс. (%)	66 (71,7)		
Стаж заболевания (полных лет) Ме [Q1;Q3]	9,0 [4,0;19,0]		
Прием статинов, абс. (%)	3 (3,3)		
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, абс. (%)	15 (16,3)		
Прием антагонистов кальция, абс. (%)	7 (7,6)		
Прием диуретических препаратов, абс. (%)	11 (12,0)		
Прием бета-блокаторов, абс. (%)	7 (7,6)		

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия.

Статистический анализ полученных данных производился с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Для сравнения частот качественных признаков использовался тест χ^2 Пирсона, либо точный критерий Фишера при минимальном значении ожидаемого явления менее 10. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$. Для оценки качества эффективности прогностической модели, а также для нахождения оптимальной точки (точка cut-off) порогового значения уровня исследуемых маркеров, применялся ROC-анализ с построением ROC-кривой. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате ROC-анализа взаимосвязи уровня ЛСБ периферической крови с риском развития АГ у пациентов с СД1, площадь под ROC-кривой составила $0,771 \pm 0,084$ с 95% ДИ: 0,605–0,936. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,014$) (рис. 1). Пороговое значение концентрации сывороточного ЛСБ в точке cut-off составило 5,65 мг/л. При уровне ЛСБ менее или равном данному значению прогнозировался высокий риск АГ. Чувствительность и специфичность метода составили 80,0 % и 70,8 % соответственно.

Модели ROC-кривых влияния sCD14, ВР1 и СРБ не были статистически достоверными ($p > 0,05$).

ROC-анализ взаимосвязи уровня ЛСБ и sCD14 периферической крови с риском развития ДН у пациентов с СД1, площади под ROC-кривой для ЛСБ и sCD14 составили $0,740 \pm 0,099$ с 95% ДИ: 0,547–0,934 и $0,702 \pm 0,097$ с 95% ДИ: 0,511–0,893 соответственно. Полученные модели были статистически значимыми ($p = 0,042$ и $p = 0,048$) (рис. 2). Пороговое значение концентрации сывороточного ЛСБ в точке cut-off составило 6,81 мг/л. Пороговое значение уровня sCD14 в точке cut-off составило 10,6 пг/мл. При уровнях ЛСБ и sCD14 менее или равным данным значениям прогнозировался высокий риск ДН. Чувствительность и специфичность метода для ЛСБ составили 69,2 % и 75,0 % соответственно. Для sCD14 чувствительность и специфичность метода составили 73,1 % и 75,0 % соответственно.

Модели ROC-кривых влияния ВР1 и СРБ не были статистически достоверными ($p > 0,05$).

Результаты нашего исследования подтверждают наличие влияния основных липополисахарид-связывающих систем, а именно ЛСБ и sCD14 на риск развития ДН и АГ у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Интересным является факт обратной зависимости, чем ниже показатели ЛПС-связывающих систем, тем выше риск развития АГ.

Согласно литературным данным, уровень ЛПС в крови пациентов с СД1 значительно превышает данный показатель у здоровых людей, а также коррелирует с уровнем воспаления [10-13]. Однако

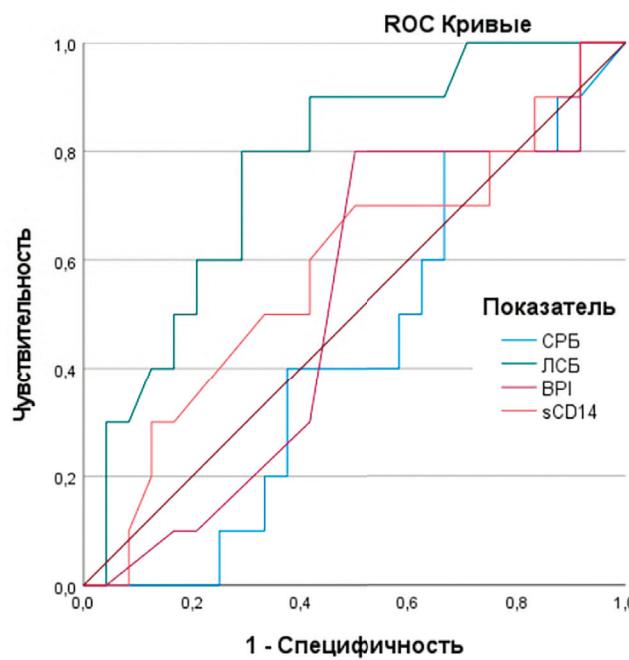


РИС. 1.

ROC-кривые зависимости риска развития артериальной гипертензии от уровня липополисахарид-связывающих систем
FIG. 1.

ROC-curves of the dependence of the risk of arterial hypertension on the level of lipopolysaccharide-binding systems

даже с учетом повышенного ЛПС, Aravindhan V. с соавт. не выявили статистических отличий в уровнях sCD14 между пациентами с СД1 и группой контроля ($p = 0,61$), а показатель ЛСБ был даже значительно ниже в группе пациентов с СД1 ($p < 0,001$). К тому же авторы отметили повышение уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) у пациентов с СД1 и наличие прямой корреляционной связи непосредственно между уровнем ЛПС и ФНО- α ($r = 0,312$; $p = 0,009$), ИЛ-6 ($r = 0,245$; $p = 0,041$) и ИЛ-1 β ($r = 0,428$; $p < 0,001$) [10].

Рецептор CD14, возможно, занимает определяющее место во влиянии ЛПС на эндотелий и прогрессию атеросклеротических изменений. По данным литературы уровни растворимого CD14 (sCD14) на-прямую коррелируют с развитием атероматозных бляшек в сонных артериях, а также с показателями жесткости аорты [14]. Считается, что CD14 не экспрессируется на эндотелиальных клетках, и основное взаимодействие с ЛПС осуществляется через sCD14 [15], однако есть сообщения об экспрессии CD14 *in vitro* на эндотелиальных клетках пупочной вены человека [16], а также на поверхности гладкомышечных клеток в коронарных артериях [17].

Также обнаружена ассоциация между уровнем ЛСБ в сыворотке крови и толщиной интимы сонной артерии, которая является широко используемым маркером

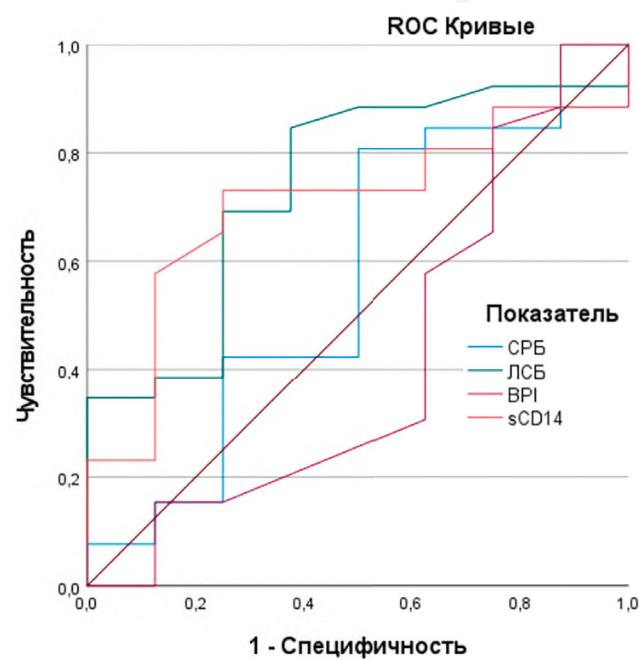


РИС. 2.

ROC-кривые зависимости риска развития диабетической нефропатии от уровня липополисахарид-связывающих систем
FIG. 2.

ROC-curves of the dependence of the risk of diabetic nephropathy on the level of lipopolysaccharide-binding systems

атеросклероза, что позволило предположить, что ЛСБ в сыворотке крови может быть предполагаемым фактором, связанным с развитием атеросклероза [18]. Другие исследования показали, что инфекции, сопровождающиеся низким соотношением ЛСБ/CD14, также могут быть связаны с развитием атеросклероза [15]. Наконец, ранее сообщалось, что низкое соотношение ЛСБ/CD14 связано с активацией как гладкомышечных, так и эндотелиальных клеток в коронарных артериях человека [17].

Однако не только CD14 опосредует влияние ЛПС на клетки сосудистого русла. В одном из исследований было обнаружено, что воздействие ЛПС на эндотелиальные клетки микрососудов дермы опосредовано TLR4, который экспрессируется на этих клетках [19]. Атеросклеротические бляшки, исследованные на различных животных моделях, а также у людей, подтвердили экспрессию TLR4, особенно на воспалительных макрофагах и эндотелиальных клетках [20]. Кроме того, исследования показали, что TLR4 экспрессируется на гладкомышечных и эндотелиальных клетках коронарных артерий и подкожных вен человека [21].

Существует предположение, что ЛСБ в комплексе с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) взаимодействуя со стабилином, опосредует каскад метаболических реакций, приводящих к инактивации и деградации ЛПС [22], однако полный патофизиологический «маршрут» и участники данных реакций все еще не установлены. Данную теорию также дополняет

факт наличия дисфункции ЛПВП у пациентов с СД1, в связи с чем комплекс ЛСБ-ЛПВП не обладает необходимым противовоспалительным потенциалом. Существуют данные о повышении кишечной проницаемости на фоне дефицита CD14, что может оказаться на повышении транслокации ЛПС в портальный, а далее системный кровоток и увеличить концентрацию ЛПС, способного поражать эндотелий сосудов [23].

По нашему мнению, у больных СД1 имеет место «истощение» или дисбаланс ЛПС-связывающих систем, при котором снижается клиренс и элиминация ЛПС, в связи с чем происходит непосредственное ЛПС-ассоциированное повреждение сосудистого русла. Феномен «истощения», может быть, с одной стороны, следствием повышенных концентраций циркулирующих ЛПС в крови пациентов с СД1 и чрезмерным расходованием компонентов ЛПС-связывающих систем. С другой – длительная гипергликемия у больных СД1 может приводить к гликированию белков, нарушая их конформацию и функциональную активность, что также может потенциально произойти с ЛСБ и sCD14 [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами выявлено наличие статистически значимого влияния концентрации ЛСБ и sCD14 на развитие сосудистых поражений у пациентов с СД1, при этом снижение уровня основных ЛПС-связывающих систем сопровождается повышением риска развития АГ и ДН. Липополисахарид грамотрицательной флоры играет важную роль в развитии осложнений СД1, что во многом связано с особенностями ответа на ЛПС в условиях гипергликемии и нарушения функции нормального ответа на ЛПС, сопровождающегося защитными реакциями и последующим клиренсом ЛПС.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20052, <https://rscf.ru/project/24-25-20052/>.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023; 26(2): 104-123. doi: 10.14341/DM13035

2. Lithovius R, Groop PH. The many faces of hypertension in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2023; 197: 110564. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110564

3. Yamazaki D, Hitomi H, Nishiyama A. Hypertension with diabetes mellitus complications. *Hypertens Res*. 2018; 41(3): 147-156. doi: 10.1038/s41440-017-0008-y

4. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension*. 2021; 78(5): 1197-1205. doi: 10.1161/HYPERTENSION-ANA.121.17981

5. Lespagnol E, Dauchet L, Pawlak-Chaouch M, et al. Early Endothelial Dysfunction in Type 1 Diabetes is accompanied by an impairment of Vascular Smooth Muscle Function: A Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2020; 11: 22-25. doi: 10.3389/fendo.2020.00203

6. Huang Q, Yang D, Deng H, Liang H, Zheng X. Association between Metabolic Syndrome and Microvascular Complications in Chinese Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Journal*. 2022; 46(1): 93-103. doi: 10.4093/dmj.2020.0240

7. Del Chierico F, Rapini N, Deodati A, Matteoli MC, Cianfarani S, Putignani L. Pathophysiology of Type 1 Diabetes and gut microbiota role. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(23): 14650. doi: 10.3390/ijms232314650

8. He Y, Ou Z, Chen X, Zu X, Liu L, Li Y, et al. LPS/TLR4 Signaling Enhances TGF-β Response through Downregulating BAMBI during Prostatic Hyperplasia. *Sci Rep*. 2016; 31(6): 27051. doi: 10.1038/srep27051

9. Okorokov PL, Anikhovskaia IA, Volkov IE, Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus. *Hum Physiol*. 2011; 37(2): 247-249. doi: 10.1134/S0362119711020137

10. Aravindhan V, Mohan V, Arunkumar N, Sandhya S, Babu S. Chronic Endotoxemia in Subjects with Type-1 Diabetes is seen much before the onset of Microvascular Complications. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0137618. doi: 10.1371/journal.pone.0137618

11. Fedulovs A, Pahirko L, Jekabsons K, Kunrade L, Valainis J, Riekstina U. Association of Endotoxemia with Low-Grade Inflammation, Metabolic Syndrome and Distinct Response to Lipopolysaccharide in Type 1 Diabetes. *Biomedicines*. 2023; 11(12): 3269. doi: 10.3390/biomedicines11123269

12. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019; 20(4): 461-472. doi: 10.1007/s11154-019-09512-0

13. Yehualashet AS. Toll-like Receptors as a Potential Drug Target for Diabetes Mellitus and Diabetes-associated Complications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020; 13: 4763-4777. doi: 10.2147/DMSO.S274844

14. Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci*. 2021; 78(4): 1233-1261. doi: 10.1007/s00018-020-03656-y

15. Sharygin D, Koniaris LG, Wells C, Zimmers TA, Hamidi T. Role of CD14 in human disease. *Immunology*. 2023; 169(3): 260-270. doi: 10.1111/imm.13634

16. Zhu K, Wang B, Kan H, Li X, Wang X, Xu K, et al. Preliminary exploration of the role of CD14 mRNA in coronary artery injury in Kawasaki disease. *Am J Transl Res*. 2024; 16(11): 6867-6888. doi: 10.62347/GFSG6634

17. Yu Y, Song G. Lipopolysaccharide-binding Protein and Bactericidal/Permeability-Increasing Protein in Lipid

Metabolism and Cardiovascular Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1276: 27-35. doi: 10.1007/978-981-15-6082-8_3

18. Li T, Li X, Liu X, Yang J, Ma C. The elevated expression of TLR4 and MMP9 in human abdominal aortic aneurysm tissues and its implication. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021; 21(1): 378. doi: 10.1186/s12872-021-02193-1
19. Huang L, Li Y, Cheng Z, Lv Z, Luo S, Xia Y. PCSK9 Promotes Endothelial Dysfunction During Sepsis Via the TLR4/MyD88/NF- κ B and NLRP3 Pathways. *Inflammation.* 2023; 46(1): 115-128. doi: 10.1007/s10753-022-01715-z
20. Feronato S, Scuro A, Fochi S, Orlandi E, Gomez-Lira M, Olivato S, et al. Expression of TLR4-PTGE2 signaling genes in atherosclerotic carotid plaques and peripheral blood. *Mol Biol Rep.* 2019; 46(1): 1317-1321. doi: 10.1007/s11033-018-4478-z
21. Rice JB, Stoll LL, Li WG, Denning GM, Weydert J, Charipar E, et al. Low-level endotoxin induces potent in-flammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(9): 1576-82. doi: 10.1161/01.ATV.0000081741.38087.F9
22. Kumar P, Schroder EA, Rajaram MVS, Harris EN, Ganesan LP. The Battle of LPS Clearance in Host Defense vs. Inflammatory Signaling. *Cells.* 2024; 13(18): 1590. doi: 10.3390/cells13181590
23. Basic M, Buettner M, Keubler LM. Loss of CD14 leads to disturbed epithelial-B cell crosstalk and impairment of the intestinal barrier after *E. coli* Nissle monoassociation. *Sci Rep.* 2018; 8: 719. doi: 10.1038/s41598-017-19062-7
24. Shin A, Connolly S, Kabytaev K. Protein glycation in diabetes mellitus. *Adv Clin Chem.* 2023; 113: 101-156. doi: 10.1016/bs.acc.2022.11.003

Сведения об авторах

Яцков Игорь Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: egermd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Белоглазов Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: biloglavov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Агеева Елизавета Сергеевна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой биологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: ageevaeliz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Репинская Ирина Николаевна – ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: repinskaya.irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6200-1699>

Усенинова Ренан Хайриевна – ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: rean98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>

Усаченко Юлия Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: muravskaya_yuliya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5904-986X>

Information about authors

Igor A. Yatskov – Cand. Sc. (Med.), Associate professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: egermd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Vladimir A. Beloglazov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: biloglavov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Elizaveta S. Ageeva – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Biology of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: ageevaeliz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Irina N. Repinskaya – Assistant of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: repinskaya.irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6200-1699>

Rean Kh. Useinova – Assistant of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: rean98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>

Yulia V. Usachenko – Cand. Sc. (Med.), Assistant of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: muravskaya_yuliya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5904-986X>

ПОКАЗАТЕЛИ ФОСФОЛИПИДОВ И НЕКОТОРЫХ ОКСИЛИПИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19 ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ

**Ишутина Н.А.,
Андреевская 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:
**Ишутина Наталия
Александровна,**
e-mail: ishutina-na@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Воспалительный процесс при COVID-19 значительно модифицирует метаболизм липидов. Однако состав фосфолипидов и оксилипинов у беременных с COVID-19 в зависимости от тяжести течения заболевания изучен недостаточно, что актуализирует тематику исследований.

Цель исследования. Дать оценку содержания сывороточных фосфолипидов, арахидоновой кислоты, оксилипинов (12- и 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты) во втором триместре у женщин в зависимости от степени тяжести COVID-19.

Методы. В основную группу исследования включены 88 беременных с COVID-19 во втором триместре (14–16 недель). Пациентки со среднетяжелым течением COVID-19 ($n = 42$) составили 1 подгруппу; легким течением ($n = 46$) – 2 подгруппу. Сорок беременных во втором триместре, без COVID-19, вошли в контрольную группу. В крови определяли концентрацию фосфолипидов методом тонкослойной хроматографии; 12- и 15-гидроксиэйкозатетраеновых кислот методом иммуноферментного анализа; арахидоновой кислоты – методом газо-жидкостной хроматографии.

Результаты. При сравнительном анализе результатов исследования было выявлено, что у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с легким течением заболевания и контрольной группой в сыворотке крови наблюдались статистически значимо более высокие показатели сфингомиелина, лизофосфатидилхолина, арахидоновой кислоты, 12- и 15-гидроксиэйкозатетраеновых кислот при низких значениях фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина ($p < 0,001$).

Заключение. Развитие COVID-19 у беременных во втором триместре ассоциировано с изменением содержания фосфолипидов, арахидоновой кислоты и оксилипинов в сыворотке крови, зависимое от тяжести патологического процесса. Выявленные нарушения в составе фосфолипидов и оксилипинов у беременных с COVID-19 могут потенциально отражать тяжесть течения воспалительного процесса в бронхолегочной системе и диктуют необходимость оптимизации терапевтических подходов в данной группе пациентов.

Ключевые слова. COVID-19, беременность, фосфолипиды, арахидоновая кислота, 12-гидроксиэйкозатетраеновая кислота, 15-гидроксиэйкозатетраеновая кислота

Статья поступила: 03.06.2025

Статья принята: 08.10.2025

Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Ишутина Н.А., Андреевская И.А. Показатели фосфолипидов и некоторых оксилипинов в сыворотке крови беременных с COVID-19 во втором триместре. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 114-121. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.13

SERUM PHOSPHOLIPID AND SELECTED OXYLIPIN LEVELS IN SECOND-TRIMESTER PREGNANT WOMEN WITH COVID-19

Ishutina N.A.,
Andrievskaya I.A.

Far Eastern Scientific Centre of Physiology
and Pathology of Respiration
(Kalinina str, 22, Blagoveshchensk 675000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natali A. Ishutina,
e-mail: ishutina-na@mail.ru

RESUME

Background. The inflammatory response in coronavirus disease 2019 (COVID-19) markedly alters lipid metabolism. However, the phospholipid and oxylipin profile of pregnant women with COVID-19, stratified by disease severity, remains insufficiently studied.

The aim. To assess second-trimester serum levels of phospholipids, arachidonic acid, and the oxylipins 12- and 15-hydroxyeicosatetraenoic acids (12-HETE, 15-HETE) in women with COVID-19 according to clinical severity.

Methods. The study enrolled 88 pregnant women at 14–16 weeks of gestation with confirmed COVID-19. Patients with moderate disease ($n = 42$) formed subgroup 1; those with mild disease ($n = 46$), subgroup 2. A control group comprised 40 second-trimester pregnant women without COVID-19. Serum phospholipids were quantified by thin-layer chromatography; 12-HETE and 15-HETE by enzyme-linked immunosorbent assay; and arachidonic acid by gas–liquid chromatography.

Results. Compared with the mild-disease subgroup, women with moderate COVID-19 and control group showed significantly higher serum concentrations of sphingomyelin, lysophosphatidylcholine, arachidonic acid, 12-HETE, and 15-HETE, and lower levels of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine ($p < 0.001$ for all comparisons).

Conclusion. The development of COVID-19 in second-trimester pregnant women is associated with severity-dependent alterations in serum phospholipids, arachidonic acid, and oxylipins. These changes may reflect the intensity of pulmonary inflammation and underscore the need to optimise therapeutic approaches in this patient population.

Keywords: COVID-19, pregnancy, phospholipids, arachidonic acid, 12-hydroxyeicosatetraenoic acid, 15-hydroxyeicosatetraenoic acid

Received: 03.06.2025

Accepted: 08.10.2025

Published: 26.11.2025

For citation: Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. Serum phospholipid and selected oxylipin levels in second-trimester pregnant women with COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 114-121. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.13

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время известно, что липиды и их метаболиты представляют собой широкий класс молекул, которые участвуют в регуляции воспаления при заболеваниях легких [1], не исключение и COVID-19, где липиды играют важную роль в жизненном цикле вируса SARS-CoV-2 [2]. Липиды служат прямыми рецепторами или способствуют проникновению различных вирусов на поверхность клетки или внутрь эндосом. Они также участвуют в формировании и функционировании вирусных репликационных комплексов и выработке энергии, необходимой для эффективной репликации вирусов; регулируют распределение вирусных белков внутри клетки и играют роль в сборке, транспортировке и высвобождении вирусных частиц [3]. Кроме того, показано, что липидные медиаторы, такие как сфинголипиды, лизофосфолипиды и продукты окисления полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – оксилипиды – могут регулировать иммунный ответ хозяина на вирусную инфекцию [2].

Оксилипиды являются лигандами для множества рецепторных систем. Они взаимодействуют с рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs), которым отводится ключевая роль в регуляции гомеостаза липидов и воспалительных процессов [4]. Помимо этого, окисленные жирные кислоты проявляют себя как молекулы адгезии моноцитов, а лизофосфатидилхолины, будучи сильным хемоаттрактантом для макрофагов и Т-лимфоцитов, стимулируют экспрессию молекул адгезии и цитокинов, нарушая к тому же функцию эндотелия. В связи с этим, лизофосфатидилхолины и окисленные жирные кислоты (оксилипиды) рассматриваются как медиаторы воспаления [5].

Оксилипиды синтезируются из ПНЖК, входящих в состав фосфолипидов, посредством множественных окислительных реакций, катализируемых специфическими ферментами (циклооксигеназами, липоксигеназами (ЛОГ) или монооксигеназами цитохрома Р450), а также реакций, протекающих ферментонезависимым образом в присутствии активных форм кислорода (АФК) [6]. Считается, что патология при воспалительных процессах тесно связана с дисбалансом между ω -3 (эйкозапентаеновая и докозагексановая) и ω -6 (арахидоновая) ПНЖК, что приводит к гиперпродукции провоспалительных липидных медиаторов (ω -6 производных оксилипидов, таких как простагландины и гидроксийкозатетраеновые кислоты, hydroxyeicosatetraenoic acid, HETE) и недостаточной продукции проразрывающих (ω -3 производных оксилипидов) молекул [4].

Основным метаболитом, продуцируемым 12-ЛОГ, является 12-НЕТЕ, который опосредует различные функции, включая активацию тромбоцитов и регуляцию продукции провоспалительных медиаторов, опосредованную рецептором GPR31 [7, 8]. Другим оксилипидом, синтезируемым в результате каталитического метаболизма арахидоновой кислоты ферментом 15-ЛОГ, служит 15-НЕТЕ, которая вырабатывается во время

гипоксии и ингибитирует сиртуинзависимый апоптоз в клетках гладкой мускулатуры легочной артерии путем увеличения экспрессии проапоптотических белков Bcl-2 и Bel-xL [9].

В литературе имеются единичные исследования о влиянии инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 на метаболизм оксилипидов, продуцируемых ЛОГ. При этом установлено, что SARS-CoV-2 вызывает нарушение метаболических путей превращения арахидоновой кислоты, с дисбалансом между провоспалительными, включая 12-НЕТЕ, 20-НЕТЕ, и противовоспалительными оксилипидами, такими как эпоксизийкозатриеновая кислота [10, 11], однако эти данные получены вне беременности. Мало что известно и о том, как тяжесть течения COVID-19 изменяет метаболизм оксилипидов. Изложенные факты обосновывают целесообразность изучения роли липидных медиаторов в патогенезе COVID-19 у беременных женщин в зависимости от тяжести патологического процесса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать оценку содержания сывороточных фосфолипидов, арахидоновой кислоты, оксилипидов (12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ) во втором триместре у женщин в зависимости от степени тяжести COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн и условия проведения исследования

Проведено проспективное когортное исследование 128 беременных женщин, госпитализированных в пульмонологическое отделение ГАУЗ Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» г. Благовещенска. Восемьдесят восемь беременных с COVID-19 различной степени тяжести во втором триместре гестации (14–16 недель) составили основную группу. Далее основная группа в зависимости от тяжести течения COVID-19 была стратифицирована на две подгруппы: со среднетяжелым течением ($n = 42$) – 1 подгруппа и с легким течением ($n = 46$) – 2 подгруппа. Тяжесть течения COVID-19 определяли в соответствии с регламентирующими документами (клинические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 5 (28.12.2021)).

Критериями включения в основную группу являлись: второй триместр беременности (14–16 недель), подтвержденный случай COVID-19 (U07.1), клинические симптомы респираторного заболевания, признаки вирусной пневмонии по результатам компьютерной томографии (по показаниям) для пациенток 1 подгруппы, письменное информированное согласие женщин на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, наличие и доступность медицинской документации для сбора информации

для исследования, репродуктивный возраст, одноплодная беременность. Критерии невключения: декомпенсированная соматическая патология, ВИЧ-инфекция, злокачественные и психические заболевания.

Средний возраст обследованных в 1 подгруппе составил 29,0 (24,0; 33,0) лет, во 2 подгруппе – 31,0 (26,0; 34,0) год. Статистически значимых различий не выявлено. По возрасту группы были сопоставимы.

В браке состояли 36 пациенток в 1 подгруппе (85,71 %) и 39 женщин 2 подгруппы (84,78 %), что определило сопоставимость групп ($p > 0,05$).

Паритет беременности у женщин в обеих подгруппах достоверно не отличался: в 1 подгруппе доля первовременных женщин оказалась незначительно ниже, чем во 2 подгруппе, и составила 18 женщин (42,86 %) против 20 женщин (43,48 %) 2 подгруппы ($p > 0,05$).

В контрольную группу вошли 40 беременных женщин во втором триместре (14–16 недель) с отсутствием COVID-19, которые наблюдались в женской консультации № 2 ГАУЗ Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» г. Благовещенска. Возраст пациенток составил 30,0 (25,0; 34,0) лет. Критерии включения в контрольную группу: второй триместр гестации (14–16 недель), одноплодная беременность, отсутствие COVID-19 в анамнезе, негативный результат обследования на SARS-CoV-2 из назофарингеального материала и отсутствие ОРВИ на момент обследования. Критерии невключения соответствовали критериям невключения в основную группу.

Этическая экспертиза

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (2013 г.), одобрено Локальным этическим комитетом ДНЦ ФПД (г. Благовещенск), протокол № 172 от 12.10.2021 г. Все обследуемые дали информированное добровольное согласие на участие в настоящем исследовании (согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, ред. от 30.12.2021 г.).

Продолжительность исследования, описание и методы регистрации

Период сбора клинического материала и анализа данных – 2022–2023 гг.

Материалом для лабораторного анализа служила периферическая венозная кровь. Образцы крови были получены при поступлении пациенток в стационар после подтверждения диагноза COVID-19 методом венопункции, утром натощак в стандартные вакуумные системы без антикоагулянта (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай) в объеме 5 мл. Сыворотку крови получали методом центрифugирования в течение 15 мин при 1500 г. Хранили при температуре -70°C до проведения анализов.

В периферической крови, после предварительной экстракции липидов [12] методом тонкослойной хроматографии, определены концентрации сывороточных фосфолипидов (% от общей суммы). Готовые экстракты разделяли на индивидуальные фракции фосфолипидов на пластинках с тонким слоем силикагеля (Supelco, Германия). Двухмерную тонкослойную хроматографию

и идентификацию индивидуальных фракций фосфолипидов осуществляли по методу J. Kirchner [13].

Концентрацию арахидоновой кислоты определяли методом газожидкостной хроматографии на хроматографе «Кристалл 2000М» (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Обсчет и идентификацию пиков выполняли с помощью программно-аппаратного комплекса «Хроматэк Аналитик 2.5» (Россия). Количественный расчёт хроматограмм был проведен методом внутренней нормализации путём определения площадей пиков анализируемых компонентов и их доли (в относительных %) в общей сумме площадей пиков моделированных продуктов высших жирных кислот.

Содержание биоактивных метаболитов арахидоновой кислоты (12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ) исследовали в образцах сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Лабораторные анализы были выполнены с помощью наборов реагентов «Enzo Life Sciences» (США), согласно предложенным производителем инструкций на иммуноферментном анализаторе «StatFax 2100» (США).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics v.23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Количественные показатели представлены в формате Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1; Q3 – первый и третий квартили. Категориальные данные – в виде долей, частот и процентов. При парном сравнении количественных данных в независимых группах использовали t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения признаков, в группах с отличным от нормального распределения – непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Проверка нулевых гипотез проводилась при критическом уровне статистической значимости, равном 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фосфолипиды и биоактивные метаболиты арахидоновой кислоты (оксилипиды) представляют интерес при COVID-19, поскольку составляют основу легочного сурфактанта, участвуют в воспалении и поддержании целостности клеток легких, а также являются ключевыми факторами жизненного цикла вируса [14].

Ранее проведенные исследования показали, что репликация SARS-CoV-2 в период беременности сопряжена с высокой активностью фосфолипазы А2, дисбалансом прооксидантно-оксидантной системы, характеризующегося снижением уровня общей антиокислительной способности сыворотки и увеличением содержания продуктов окислительной модификации биомолекул, выражаемых уровнем диеновых коньюгатов, ТБК-активных продуктов, 8-изопростана

с развитием окислительного стресса, зависимого от тяжести легочного повреждения [15, 16], что могло отражаться на составе фосфолипидов.

При сравнительном анализе результатов исследования было обнаружено различие в количественном содержании отдельных фракций фосфолипидов в сыворотке крови женщин контрольной и основной групп. Уровень фосфолипидных фракций в сыворотке крови изменялся в зависимости от степени тяжести COVID-19 у пациенток основной группы (табл. 1).

В 1 подгруппе медианное значение концентрации фосфатидилхолина (phosphatidylcholine, Pс) и фосфатидилэтаноламина (phosphatidylethanolamine, Ре) в сыворотке крови снижалось соответственно в 1,5 ($p < 0,001$) и 1,7 раз ($p < 0,001$) по отношению к показателям контрольной группы; во 2 подгруппе медианное значение данных показателей было ниже контрольных значений в 1,2 ($p < 0,001$) и в 1,3 раза ($p < 0,001$) соответственно (табл. 1). При этом отмечалось увеличение медианного значения концентрации лизофосфатидилхолина (lysophosphatidylcholine, Lpc) в сыворотке крови пациенток в 1 подгруппе в 2,3 раза ($p < 0,001$), во 2 подгруппе в 1,7 раз ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (табл. 1).

Снижение количественного содержания Ре и Рс с сопутствующим увеличением концентрации Lpc в сыворотке крови у беременных с COVID-19 можно объяснить интенсификацией процессов ПОЛ и развитием окислительного стресса в организме таких больных, что было продемонстрировано ранее [15, 16]. Окислительный стресс, наблюдаемый при COVID-19, может способствовать повышению активности фосфолипазы А2 или подавлению реацелирования Lpc, что приводит к увеличению концентрации последнего.

Совершенно неожиданными оказались открытия Kagan V.E. et al. (2017), которые доказали,

что Ре, содержащий большое количество арахидоновых ацильных цепей, является мишенью липоксигеназы, которая окисляет ненасыщенные ацильные цепи в цитотоксичные липидные гидропероксиды, способствуя ферроптозу [17]. Другие исследователи также продемонстрировали, что одним из основных механизмов гибели клеток легких, пораженных вирусом SARS-CoV-2, является ферроптоз, который развивается в результате нарушения регуляции обмена железа, активации железозависимого процесса ПОЛ, уменьшения уровня фосфолипидов, содержащих полиненасыщенные ацильные «хвосты» и накопление лизофосфолипидов. В частности, авторы отмечают, что накопление Lpc повышает проницаемость альвеолярного эпителия, способствуя разрушению легочного сурфактанта и активации провоспалительных процессов [18].

Согласно современным исследованиям, повышенный уровень Lpc у пациентов с COVID-19 может увеличивать риск воспаления посредством активации НАДФН-оксидазы в нейтрофилах человека [19]. Кроме того, лизофосфолипиды и арахидоновая кислота усиливают выработку провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-6, IL-1 β) в эпителиальных клетках и макрофагах, способствуя, тем самым, развитию и поддержанию «воспалительного/цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19 [20]. В свою очередь, нарушения в метаболизме арахидоновой кислоты может привести к дисбалансу между провоспалительными оксилипидами, включая 12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ [11, 20]. Следовательно, эти данные могут указывать на потенциальную патогенную роль лизофосфолипидов и арахидоновой кислоты в инициировании или усилении тяжести COVID-19.

Аналогичная динамика изменений была выявлена для сфингомиелина (sphingomyelin, Sph): медианное значение которого в сыворотке крови женщин в 1 подгруппе было повышенено в 1,8 раз ($p < 0,001$),

ТАБЛИЦА 1
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ФОСФОЛИПИДОВ, 12-НЕТЕ, 15-НЕТЕ, АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

TABLE 1
CHANGES IN PERIPHERAL-BLOOD CONCENTRATIONS OF PHOSPHOLIPIDS, 12-HETE, 15-HETE, AND ARACHIDONIC ACID IN THE STUDY GROUPS

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	
		1 подгруппа	2 подгруппа
Pс, %	39,49 (36,79; 42,18)	26,82 (25,88; 27,25), $p < 0,001$	34,17 (33,28; 35,05), $p < 0,001$
Lpc, %	5,29 (5,0; 5,55)	12,0 (11,56; 12,48), $p < 0,001$	8,79 (8,44; 9,14), $p < 0,001$
Ре, %	31,12 (30,34; 31,89)	17,96 (17,30; 18,62), $p < 0,001$	24,14 (23,60; 24,68), $p < 0,001$
Sph, %	24,10 (23,64; 24,49)	43,22 (42,41; 44,05), $p < 0,001$	32,90 (32,0; 33,80), $p < 0,001$
12-НЕТЕ, нг/мл	1,81 (1,74; 1,89)	4,84 (4,78; 4,91), $p < 0,001$	3,69 (3,63; 3,74), $p < 0,001$
15-НЕТЕ, нг/мл	1,68 (1,63; 1,73)	3,84 (3,75; 3,93), $p < 0,001$	3,17 (3,07; 3,27), $p < 0,001$
Арахидоновая кислота, %	3,83 (3,77; 3,90)	5,77 (5,69; 5,85), $p < 0,001$	4,38 (4,29; 4,47), $p < 0,001$

Примечание: p – значимость различий между подгруппами основной группы и контрольной группой.

во 2 подгруппе в 1,4 раза ($p < 0,001$), по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (табл. 1).

По данным зарубежных исследований, Sph не имеет прямой связи с COVID-19. Однако сфинголипиды являются важными компонентами мембранных липидных рафтов, которые опосредуют процессы передачи сигнала и активации иммунной системы [21]. В частности, белки-мишени COVID-19 (ангиотензинпревращающий фермент 2 и мембрано-связанная протеаза) встроены в липидные рафты и участвуют в развитии вирусной инфекции [22]. С другой стороны, Sph является наиболее изученным липидом, ассоциированным с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП). ЛПВП, содержащие Sph, играют значимую роль в иммунном ответе организма, подавляя продукцию цитокинов, хемокинов в моноцитах и макрофагах. Кроме того, ЛПВП содержат в различные белки с антиоксидантной способностью, например, параоксоназа 1, аполипопротеин A1 (апоА1), липопротеин-ассоциированная фосфолипаза, глутатион-пероксидаза 3. Также ЛПВП способны ингибировать апоптоз в эндотелиальных клетках через пути активации Akt/eNOS, апоА1 и сфингозин-1-фосфат [23]. Недавние исследования показали, что ЛПВП выполняют защитную функцию против тяжелых осложнений COVID-19, модулируя иммунный ответ и тяжесть течения воспалительных реакций. Sph, как компонент ЛПВП, косвенно способствует их функциям [24].

Следует указать то, что Sph и его предшественник церамид имеют значение в механизмах клеточной гибели клеток-хозяев (апоптоза) при различных патофизиологических состояниях, в том числе при COVID-19. Результаты исследований зарубежных авторов показали четкую корреляцию между повышением уровня Sph и риском смертности пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Апоптоз — это ранний процесс, который может быть вовлечен в инициирование повреждения легких, способствуя потере легочной функции и развитию дыхательной недостаточности [25].

Следовательно, содержание фосфолипидов зависело от степени тяжести COVID-19. При этом концентрация Рс и Ре достоверно снижалась с нарастанием тяжести патологического процесса, а уровень Lpc и Sph достоверно увеличивался в зависимости от тяжести COVID-19.

Важную роль в регуляции воспаления и окислительного стресса играют продукты липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты — оксилипиды. Воспаление физиологически опосредовано оксилипидами посредством прямого воздействия на клетки и ткани (например, вазоконстрикция, вазодилатация), а также косвенного воздействия на иммунную функцию [26].

Как показывают наши наблюдения, при анализе концентрации оксилипидов в сыворотке периферической крови беременных, перенесших во втором триместре гестации COVID-19, существуют сдвиги в липидном статусе, представленные в таблице 1.

Согласно результатам проведенного исследования у беременных 1 подгруппы отмечалось увеличение

медианного значения концентрации 12-НЕТЕ в 2,7 раз ($p < 0,001$), во 2 подгруппе в 2 раза ($p < 0,001$) в сравнении с аналогичным параметром контрольной группы (табл. 1). Сравнение показателей 15-НЕТЕ выявило, что в 1 подгруппе медианное значение концентрации данной кислоты было повышенено в 2,3 раза ($p < 0,001$), во 2 подгруппе в 1,9 раз ($p < 0,001$) относительно показателей контрольной группы (табл. 1), что могло свидетельствовать о высокой активности ферментов 12- и 15-липоксигеназ, активации процессов ПОЛ и формировании окислительного стресса.

Увеличение уровня 12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ происходило на фоне высокой концентрации арахидоновой кислоты, медианное значение которой в 1 подгруппе повышалось в 1,51 раз ($p < 0,001$), во 2 подгруппе в 1,14 раз ($p < 0,001$) (табл. 1).

Полученные данные демонстрируют, что воздействие SARS-CoV-2 значительно повышало концентрацию метаболитов арахидоновой кислоты (оксилипидов): 12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ в сыворотке крови у беременных с COVID-19, наиболее выраженное при среднетяжелом течении заболевания, что могло свидетельствовать о высокой активности ферментов 12- и 15-липоксигеназ, активации процессов ПОЛ и формировании окислительного стресса. Наши данные согласуются с выводами зарубежных исследователей, которые также задокументировали высокий уровень 12-НЕТЕ в плазме крови пациентов с COVID-19 [27]. Было показано, что 12-НЕТЕ модулирует различные физиологические и/или патобиологические процессы. Это хемотактический фактор для нейтрофилов и гладкомышечных клеток, митоген для эндотелиальных клеток [28, 29]. Кроме того, 12-НЕТЕ индуцирует экспрессию молекулы клеточной адгезии сосудов 1 в эндотелиальных клетках, тканевого фактора в моноцитах и фактора некроза опухолей а в макрофагах [29].

В целом, НЕТЕ известны своими провоспалительными и проапоптотическими свойствами [30], что предполагает их непосредственную роль в развитии воспаления в группе беременных с COVID-19. Однако некоторые НЕТЕ недавно были признаны противовоспалительными медиаторами. Например, 15-НЕТЕ, уровень которой был повышен в группе женщин COVID-19 по сравнению с пациентками контрольной группы, является лигандом PPAR γ и может уменьшать воспаление посредством ингибирования ядерного фактора-кВ и модулировать активацию макрофагов в направлении противовоспалительного фенотипа. Кроме того, 15-НЕТЕ является предшественником липоксина А4. Липоксины, в отличие от классических провоспалительных продуктов арахидоновой кислоты, обладают мощным противовоспалительным и проразрывающим действием. Помимо этого, 15-НЕТЕ далее окисляется до 15-оксоэйкозатетраеновой кислоты, оксилипина с противовоспалительным действием [30]. Таким образом, наши данные предполагают одновременный синтез как провоспалительных, так и противовоспалительных оксилипидов и/или временной сдвиг липидных медиаторов в сторону противовоспалительного ответа

как часть явления, называемого переключением класса липидов [31].

Таким образом, полученные результаты позволили выявить определенные закономерности в изменении концентрации арахидоновой кислоты и продуктов ее липоксигеназного метаболизма – оксилипинов (12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ), которые служат ключевыми патофизиологическими медиаторами множества внутри- и межклеточных процессов, включая воспаление при COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что развитие COVID-19 у беременных во втором триместре ассоциировано с изменением содержания фосфолипидов, арахидоновой кислоты и оксилипинов в сыворотке периферической крови, зависимое от тяжести патологического процесса. Выявленные нарушения в составе фосфолипидов и оксилипинов у беременных с COVID-19 могут потенциально отражать тяжесть течения воспалительного процесса в бронхолегочной системе и диктуют необходимость оптимизации терапевтических подходов в данной группе пациентов.

Финансирование

Финансирование исследования осуществлялось за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ (№ госрегистрации AAAA-A18-118020790064-4).

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arshad H, Alfonso JCL, Franke R, Michaelis K, Araujo L, Habib A. et al. Decreased plasma phospholipid concentrations and increased acid sphingomyelinase activity are accurate biomarkers for community-acquired pneumonia. *J. Transl. Med.* 2019; 17(1): 365. doi: 10.1186/s12967-019-2112-z
2. Theken KN, Tang SY, Sengupta S, Fitzgerald GA. The roles of lipids in SARS-CoV-2 viral replication and the host immune response. *J. Lipid Res.* 2021; 62: 100129. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100129
3. Zhang SS, Zhao Z, Zhang WX, Wu R, Li F, Yang H. et al. Lipidome is a valuable tool for the severity prediction of coronavirus disease 2019. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1337208. doi: 10.3389/fimmu.2024.1337208
4. Chistyakov DV, Astakhova AA, Goriainov SV, Sergeeva MG. Comparison of PPAR ligands as modulators of resolution of inflammation, via their influence on cytokines and oxylipins release in astrocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(24): 9577. doi: 10.3390/ijms21249577
5. Верес И.А., Камышников В.С., Пересада О.А., Юрага Т.М., Соколовская М.Н., Русакевич П.С., и др. Фосфолипаза А2 и состояние про-/антиоксидантного баланса у родильниц с послеродовым эндометритом. Лабораторная диагностика. *Восточная Европа*. 2018; 7(1): 75-82. [Veres IA, Kamyshnikov VS, Peresada OA, Yuraga TM, Sokolovskaya MN, Rusakevich PS. Phospholipase A2 and the state of pro-/antioxidant balance in laboring women with postpartum endometritis. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2018; 7(1): 75-82. (In Russ.)].
6. Gabbs M, Leng S, Devassy JG, Moniruzzaman M, Aukema HM. Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs. *Adv. Nutr.* 2015; 6(5): 513-540. doi: 10.3945/an.114.007732
7. Dos SP, Andrade AC, Lacasse E, Dubuc I, Gudimard L, Gravel A. Deficiency in platelet 12-lipoxygenase exacerbates inflammation and disease severity during SARS-CoV-2 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2025; 122(12): e2420441122. doi: 10.1073/pnas.2420441122
8. Van Doren L, Nguyen N, Garzia C, Fletcher EK, Stevenson R, Jaramillo D. et al. Lipid receptor GPR31 (G-Protein-Coupled Receptor 31) regulates platelet reactivity and thrombosis without affecting hemostasis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021; 41(1): e33-e45. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315154
9. Li F, You Y, Zhu H. 15-HETE protects pulmonary artery smooth muscle cells against apoptosis via SIRT1 regulation during hypoxia. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 108: 325-330. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.166
10. Biagini D, Oliveri P, Baj A, Gasperina DD, Ferrante FD, Lomonaco T, et al. The effect of SARS-CoV-2 variants on the plasma oxylipins and PUFAs of COVID-19 patients. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2023; 169: 106770. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2023.106770
11. Shoieb SM, El-Ghiaty MA, El-Kadi AOS. Targeting arachidonic acid-related metabolites in COVID-19 patients: potential use of drug-loaded nanoparticles. *Emergent materials*. 2021; 4(1): 265-277. doi: 10.1007/s42247-020-00136-8
12. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *Biology Chemistry*. 1957; 226(1): 497-509.
13. Тонкослойная хроматография / пер с англ. Ю. Кирхер. М.:Мир,1981; 52-115. [Kirkhner Yu. Thin-layer chromatography. Moscow World; 1981; 52-115].
14. To KK, Lee KC, Wong SS, Sze KH, Ke YH, Lui YM, et al. Lipid metabolites as potential diagnostic and prognostic biomarkers for acute community acquired pneumonia. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2016; 85(2): 249-254. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.03.012
15. Андриевская И.А., Иштина Н.А., Лязгиян К.С., Жуковец И.В., Кривошекова Н.И. Гипоксия и окислительный стресс при COVID-19 как факторы, влияющие на течение заболевания и развитие осложнений беременности. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023; 90: 74-82. [Andriyevskaya IA, Ishutina NA, Lyazgiyan KS, Zhukovets IV, Krivoshchekova NI. Hypoxia and oxidative stress in covid-19 as factors affecting the course of the disease and the development of complications in pregnancy.

Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2023; 90: 74-82 (In Russ.). doi: 10.36604/1998-5029-2023-90-74-82

16. Ишутина Н.А., Андреевская И.А., Кривошекова Н.И. Характеристика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у рожениц при COVID-19. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2024; 91: 84-89. [Ishutina NA, Andriyevskaya IA, Krivoshchekova NI. Characterization of lipid peroxidation processes and antioxidant defense in parturients with COVID-19. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2024; 91: 84-89. (In Russ.). doi: 10.36604/1998-5029-2024-91-84-89

17. Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat. Chem. Biol.* 2017; 13(1): 81-90. doi: 10.1038/nchembio.2238

18. Qiu B, Zandkarimi F, Saqi A, Castagna C, Tan H, Sekulic M, et al. Fatal COVID-19 pulmonary disease involves ferroptosis. *Nat. Commun.* 2024; 15(1): 3816. doi: 10.1038/s41467-024-48055-0

19. Wei J, Liu X, Xiao W, Lu J, Guan L, Fang Z, et al. Phospholipid remodeling and its derivatives are associated with COVID-19 severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151(5): 1259-1268. doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.032

20. Kaur G, Ji X, Rahman I. SARS-CoV2 infection alters tryptophan catabolism and phospholipid metabolism. *Metabolites.* 2021; 11(10): 659. doi: 10.3390/metabo11100659

21. Levental I, Levental KR, Heberle FA. Lipid Rafts: controversies resolved, mysteries remain. *Trends Cell Biol.* 2020; 30(5): 341-353. doi: 10.1016/j.tcb.2020.01.009

22. 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

23. Grao-Cruces E, Lopez-Enriquez S, Martin ME, Montserrat-de la Paz S. High-density lipoproteins and immune response: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022; 195: 117-123. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.12.009

24. Zhang Z, Karu N, Kindt A, Singh M, Lamont L, van Gammeren AJ, et al. Association of altered plasma lipidome with disease severity in COVID-19 patients. *Biomolecules.* 2024; 14(3): 296. doi: 10.3390/biom14030296

25. Mitri C, Philippart F, Sacco E, Legriel S, Rousselet N, Dupuis G, et al. Multicentric investigations of the role in the disease severity of accelerated phospholipid changes in COVID-19 patient airway. *Microbes Infect.* 2024; 26(5-6): 105354. doi: 10.1016/j.micinf.2024.105354

26. Esservon Bieren J. Immune-regulation and -functions of eicosanoid lipid mediators. *Biol. Chem.* 2017; 398(11): 1177-1191. doi: 10.1515/hsz-2017-0146

27. Meng H, Sengupta A, Ricciotti E, Mrčela A, Mathew D, Mazaleuskaya LL, et al. Deep phenotyping of the lipidomic response in COVID-19 and non-COVID-19 sepsis. *Clin. Transl. Med.* 2023; 13(11): e1440. doi: 10.1002/ctm2.1440

28. Cheng Q, Tian L, Liang H, Luo Y. Research progress of 12-HETE in the inflammation and oxidative stress. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2019; 31(12): 1555-1558. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.027

29. Setty BY, Maddipati KR, Keith SW, Shimada A, Sheerer P, Miller RE. Plasma oxylipins in children with sickle cell disease: associations with biomarkers of inflammation and endothelial activation. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2025; 205: 102670. doi: 10.1016/j.plefa.2025.102670

30. Warner DR, Liu H, Ghosh Dastidar S, Warner JB, Prodhan MAI, Yin X, et al. Ethanol and unsaturated dietary fat induce unique patterns of hepatic ω -6 and ω -3 PUFA oxylipins in a mouse model of alcoholic liver disease. *PLoS One.* 2018; 13(9): e0204119. doi: 10.1371/journal.pone.0204119

31. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat. Immunol.* 2001; 2(7): 612-619. doi: 10.1038/89759

Сведения об авторах

Ишутина Наталья Александровна – доктор биологических наук, профессор ДВО РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: ishutina-na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Андреевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Information about the authors

Natalia A. Ishutina –Dr. Sc. (Biol.), Professor of FEB RAS, leading staff scientist of the Laboratory of mechanisms of etiopathogenesis and recovery processes of the respiratory system at non-specific lung diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

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

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

OPHTHALMOLOGY

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ АККОМОДОГРАФИИ У ЛИЦ СРЕДНЕГО (ПРЕСБИОПИЧЕСКОГО) ВОЗРАСТА

**Зеленцов Р.Н.¹,
Кузнецова Е.И.¹,
Поскотинова Л.В.^{1,2},
Синайская М.А.¹,
Кудрявцев А.В.¹**

¹ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, Россия)
² ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова» УрО РАН (163029, г. Архангельск, пр. Никольский, д.20, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Зеленцов Роман Николаевич,
e-mail: zelentsov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Изучение пресбиопии направлено на улучшение качества жизни стареющего населения посредством коррекции зрения вблизи и своевременной коррекции аккомодационных нарушений у пресбиопов, в особенности сочетающихся с гиперметропической и миопической рефракцией.

Цель исследования. Оценить основные параметры компьютерной аккомодографии у лиц 45–59 лет с пресбиопией в сочетании с гиперметропической и миопической рефракцией.

Методы. Проведено поперечное исследование случайной выборки населения г. Архангельска 45–59 лет ($n = 69$), включавшее офтальмологическое обследование с комплексным исследованием аккомодации. В анализ включены данные 127 глаз. Участники были разделены на 5 групп: лица с установленным диагнозом «миопия» (слабой, средней и высокой степени), лица с пресбиопией (с эмметропией) и лица, у которых пресбиопия сопровождалась гиперметропией с величиной рефракции до 3,0 дптр включительно.

Результаты. В 32,3 % случаев (41 глаз) не было выявлено патологии органа зрения за исключением пресбиопии. Наличие миопической рефракции выявлено в 46,5 % случаев (59 глаз) и среднее значение рефракции в данной группе участников составило $-3,26 \pm 0,13$ диоптрий. При сравнении групп по количественным параметрам аккомодограмм коэффициент микрофлюктуации был наиболее высок (до +3,0 дптр, включительно) в группах участников с миопией средней степени и лиц с возрастной пресбиопией в сочетании с гиперметропией, наиболее низким – у участников пресбиопов с эмметропией, и в группах миопии слабой и высокой степеней ($p = 0,028$). Коэффициент микрофлюктуации был наиболее устойчив среди лиц без патологии органа зрения, за исключением возрастной пресбиопии, и у участников с миопией слабой степени ($p = 0,017$).

Заключение. Применение компьютерной аккомодографии в офтальмологической практике может значительно расширить диагностические возможности в части определения аккомодационных изменений у лиц среднего возраста.

Ключевые слова: пресбиопия, компьютерная аккомодография, здоровое старение, миопия, гиперметропия

Статья поступила: 03.06.2025
Статья принята: 09.10.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Зеленцов Р.Н., Кузнецова Е.И., Поскотинова Л.В., Синайская М.А., Кудрявцев А.В. Диагностические возможности компьютерной аккомодографии у лиц среднего (пресбиопического) возраста. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 122-131. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.14

DIAGNOSTIC CAPABILITIES OF COMPUTER ACCOMMODOGRAPHY IN MIDDLE-AGED (PRESBYOPIC) INDIVIDUALS

**Zelentsov R.N.¹,
Kuznetsova E.I.¹,
Poskotinova L.V.^{1,2},
Sinayskaya M.A.¹,
Kudryavtsev A.V.¹**

¹ Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Troitskiy ave., 51, 163000 Arkhangelsk, Russian Federation)

² N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Nikolsky Ave., 20, 163029 Arkhangelsk, Russian Federation)

Corresponding author:
Roman N. Zelentsov,
e-mail: zelentsovrn@gmail.com

RESUME

Background. Presbyopia research aims to improve the quality of life of the aging population by correcting near vision and timely addressing accommodative disorders in presbyopes, particularly when combined with hypermetropic and myopic refraction.

The aim. To assess the parameters of computer accommodography in individuals aged 45–59 with presbyopia combined with hypermetropic and myopic refraction.

Methods. A cross-sectional study was conducted on a random sample of Arkhangelsk population aged 45–59 ($n = 69$), including ophthalmological examination with a comprehensive accommodation assessment. Data of 127 eyes were analysed. Participants were divided into five groups: those diagnosed with myopia (mild, moderate, and high degree), those with presbyopia (with emmetropia), and those with presbyopia accompanied by hypermetropia (refraction up to 3.0 D inclusive).

Results. In 32.3% of cases (41 eyes), no ocular pathology was detected except for presbyopia. Myopic refraction was found in 46.5% of cases (59 eyes), with an average refraction of 3.26 ± 0.13 D in this group. When comparing groups on quantitative accommodogram parameters, the highest microfluctuation coefficient (up to +3.0 D inclusive) was in participants with moderate myopia and in those with age-related presbyopia combined with hypermetropia, the lowest – in participants with presbyopia (with emmetropia) and in groups with mild and high myopia ($p = 0.028$). Microfluctuation coefficient was the most stable was in individuals without visual organ pathology, with the exception of age-related presbyopia, and among participants with mild myopia ($p = 0.017$).

Conclusion. The use of computer accommodography in ophthalmological practice can significantly expand diagnostic capabilities for identifying accommodative changes in middle-aged individuals.

Keywords: presbyopia, computer accommodography, healthy aging, myopia, hypermetropia

Received: 03.06.2025
Accepted: 09.10.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Zelentsov R.N., Kuznetsova E.I., Poskotinova L.V., Sinayskaya M.A., Kudryavtsev A.V. Diagnostic capabilities of computer accommodography in middle-aged (presbyopic) individuals. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 122-131. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.14

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно первому докладу Всемирной организации здравоохранения о проблемах зрения [1] во всем мире не менее 2,2 миллиарда людей имеют ту или иную форму нарушения функций органа зрения. В рамках здорового старения особенно актуальным в оценке снижения зрительных функций является изучение пресбиопии. Развитие пресбиопии – характерный процесс здорового старения органа зрения, обусловленный изменением его аккомодационной функции.

Согласно данным, опубликованным в 2020 году, более полумиллиарда человек в мире имеют нарушения зрения из-за нескорректированной пресбиопии, и это число неуклонно растет и по причине старения населения [2, 3]. Несмотря на распространность проблемы, исследование процессов развития пресбиопии остается актуальными, поскольку механизм ее возникновения до конца не изучен. Одной из существующих теорий является теория аккомодации Гельмгольца, согласно которой изменение формы хрусталика происходит за счет изменения диаметра цилиарной мышцы, а пресбиопия объясняется продолжающимся экваториальным увеличением хрусталика и неспособностью цилиарной мышцы натягивать экваториальные связки [4].

При пресбиопии наблюдается снижение бинокулярного взаимодействия из-за снижения аккомодации [5]. У пресбиопов уменьшается длина и ширина фузионного поля. Более значимое сужение поля возникает из-за потерь в зоне конвергенции. Наиболее выраженный дефицит бинокулярного зрения наблюдается у пресбиопов с гиперметропией [6]. У лиц молодого возраста имеется дополнительная аккомодация, обусловленная конвергенцией, когда конвергенция стимулов довольно высока. Это не так очевидно у пожилых людей, поскольку цель видна с расстояния около полуметра, и потребность в конвергенции невелика. Повышенная потребность в конвергенции может также привести к дальнейшему сужению зрачка и соответствующему увеличению глубины резкости [7].

Для выявления пресбиопии используются различные методы диагностики. Аккомодография является наиболее объективным методом исследования аккомодации, помогает оценить амплитуду аккомодационного ответа и микрофлюктуации. При пресбиопии эти показатели снижаются с возрастом, достигая нуля примерно к 50–55 годам [8].

В литературе пресбиопия рассматривается лишь как факт снижения аккомодационной способности [9]. При этом зрительный анализатор является сложной функциональной системой, эффективная деятельность которой определяется нормальной работой многих компонентов. Выпадение функции одного из них должно сопровождаться мерами по ее компенсации или адаптации. Однако эти механизмы при формировании пресбиопии недостаточно изучены. В литературе не системно представлена информация о трансформации зрачковой диафрагмальной функции, отсутствуют

какие-либо данные об изменении уровня бинокулярного взаимодействия и о влиянии аккомодационно-рефракционного фактора, которые являются главными составляющими зрительного восприятия [10].

Продолжающиеся исследования пресбиопии направлены на улучшение качества жизни стареющего населения и полную коррекцию зрения вблизи, на своевременную, раннюю коррекцию аккомодационных нарушений у пресбиопов в сочетании с гиперметропической и миопической рефракцией [11]. В связи с этим актуальна оценка распространенности аккомодационных нарушений у лиц среднего возраста без офтальмопатологии и имеющих гиперметропическую и миопическую рефракцию.

В ранее проведенном нами исследовании показано, что показатели компьютерной аккомодографии дополняют традиционные методы исследования аккомодации. Были представлены параметры компьютерной аккомодографии у молодых людей, студентов без офтальмопатологии и с нормальным аккомодационным ответом [12]. В научной литературе не представлены данные об этих параметрах применительно к исследованию аккомодации у лиц среднего возраста.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить основные параметры компьютерной аккомодографии у лиц 45–59 лет с пресбиопией в сочетании с гиперметропической и миопической рефракцией.

МЕТОДЫ

Выполнено поперечное исследование случайной выборки жителей города Архангельска 45–59 лет из числа участников исследования «Биомаркеры индивидуальной жизнеспособности у жителей Европейского Севера России» (далее – БИЖ), проведенного на базе клинико-диагностической поликлиники Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) с 01 марта по 31 мая 2024 года. Участники БИЖ набирались из числа жителей г. Архангельска, ранее вошедших в случайную популяционную выборку исследования «Узнай свое сердце» (2015–2017 гг.), сформированную на основе обезличенной базы адресов жителей города, предоставленной региональным фондом обязательного медицинского страхования, посредством посещения случайно отобранных адресов [13]. Набор участников проводился посредством телефонных и почтовых контактов с 1014 участниками «Узнай свое сердце» в возрасте 45–59 лет, проживающих на территории Архангельской области более 10 лет. Критериями исключения были наличие психических заболеваний, симптомы острых инфекций или обострения хронических заболеваний (гипертонический криз, лихорадка, болевой синдром любой этиологии и т.д.) накануне или непосредственно перед проведением обследования. В результате 612 человек

прошли обследование в рамках БИЖ, включая осмотр офтальмолога.

Критериями включения в дополнительное обследование с использованием компьютерной аккомодографии были возраст 45–59 лет, соответствие критериям 1 и 2 групп здоровья диспансерного наблюдения врачом-офтальмологом по классам, группам болезней, отдельным нозологическим формам, за исключением рефракционных нарушений, т.е. среди участников исследования были только лица с изменениями рефракции, лица с другими патологиями органа зрения были исключены. Критериями исключения были наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения и черепно-мозговых травм, офтальмологических заболеваний (наличие выставленного диагноза по МКБ-10 Н00-Н59 – болезни глаза и его придаточного аппарата, за исключением Н52 – нарушения рефракции и аккомодации). Также критериями исключения были: кераторефракционная хирургия в анамнезе, наличие частичной атрофии зрительного нерва обоих глаз, полученные неинформативные данные компьютерной аккомодографии. Из всех участников 74 человека прошли обследование с применением методики компьютерной аккомодографии. В результате применения критерии включения и исключения в данное исследование отобрано 69 мужчин и женщин в возрасте 45–59 лет.

Офтальмологическое обследование участников включало оценку некорригированной остроты зрения (НКОЗ) в диапазоне от 0 до 1,0 условных единиц (у.е.) с помощью таблиц Сивцева – Головина (Головин С.С., Сивцев Д.А., 1928). Была определена острота зрения вблизи для каждого глаза. Также были определены параметры максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ). Методом автоматической рефрактометрии была определена величина клинической рефракции. На основании данных осмотра врача-офтальмолога (осмотр офтальмолога первый, приложение к форме 025/У-07, утвержденный приказом Минздрава от 30.08.2007 № 710) выставлялся диагноз в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10). По результатам комплексного исследования аккомодации были оценены качественные изменения положительной части объема аккомодации (ПЧОА в диоптриях), а также значения основных коэффициентов аккомодограммы – коэффициент аккомодационного ответа (КАО), коэффициент роста (КР), коэффициент микрофлюктуации (КМФ) и др. Исследование аккомодационной способности глаза выполнено по методике объективной компьютерной аккомодографии на приборе «Acomoref-2» (Righton, Япония). В соответствии с инструкцией производителя [14], полученные аккомодограммы были разделены на следующие типы: 1 – нормальный вид; 2 – пресбиопия; 3 – пресбиопия с напряжением аккомодации; 4 – явления компьютерно-зрительного синдрома; 5 – привычно-избыточное напряжение аккомодации; 6 – спазм аккомодации. В 5 случаях (5 глаз) данные компьютерной аккомодографии были

не информативны, поэтому, согласно критериям исключения, они не вошли в исследование.

Графическое отображение аккомодограммы, получаемой при использовании прибора «Acomoref-2», включает в себя цветовую палитру, при этом выраженность высокочастотных микрофлюктуаций отражается от зеленого (норма) до красного (выраженное напряжение цилиарной мышцы) [15]. Наряду с этим, аккомодограмма иллюстрирует характер аккомодационного ответа (АО, цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым аккомодационным стимулом (АС, контурные столбцы). Нормальная аккомодограмма характеризуется нарастающим, устойчивым ходом кривой, АО меньше аккомодационного стимула, палитра микрофлюктуаций представлена зеленым и желто-зеленым цветом с возможными единичными вкраплениями красного на последних шагах максимального напряжения аккомодации. Аккомодограмма при привычно-избыточном напряжении и спазме аккомодации характеризуется неустойчивым нарастающим ходом кривой, палитра представлена красно-оранжевым цветом. Аккомодограмма при пресбиопии характеризуется значительно меньшим АО, «плоским» ходом кривой в виде плато, цветовая палитра представлена зеленым цветом. При пресбиопии с напряжением аккомодации аккомодограмма представлена «плоским» ходом кривой в виде плато при цветовой палитре представленной желто-красным цветом.

Участники исследования были разделены на 5 групп: с установленным диагнозом «миопия» (слабой, средней и высокой степени), участники с пресбиопией в сочетании с эмметропией (далее – группа без патологии, группа сравнения) и участники, у которых пресбиопия сопровождалась гиперметропией с величиной рефракции до 3,0 дптр включительно. Степени близорукости были определены по данным авторефрактометрии и разделены следующим образом: миопия слабой степени – от -0,5 до -3,0 дптр, средней степени – от -3,25 до -6,0 дптр, высокой степени – выше -6,25 дптр [16].

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений (абс.) с процентными долями (%). Сравнение долей в группах осуществлялось с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Нормальность распределения непрерывных переменных оценивалась по тесту Шапиро – Уилка. Учитывая характер распределения анализируемых признаков, результаты представлены в виде медиан (Me) со значениями 25 и 75 процентилей (Р25-Р75). Сравнения значений непрерывных переменных у мужчин и женщины проводились с использованием критерия Манна – Уитни, между пятью анализируемыми группами – с использованием критерия Краскела – Уоллиса. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$. При последующих попарных сравнениях групп с офтальмопатологиями с референсной группой без таковых использовался критерий Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони, и статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,0125$.

Статистический анализ проводился с помощью Stata 18.0 (StataCorp, USA, Texas, College Station).

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Протокол № 03/04-23 от 26.04.2023). Все участники исследования предоставили добровольное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследовано 69 участников 45–59 лет, средний возраст – 51,5 лет. В анализ включено 127 глаз (44 мужских и 83 женских; 64 правых и 63 левых), которые соответствовали критериям включения и не имели критерии исключения.

В 32,3 % случаев (41 глаз) была выявлена эмметропическая рефракция в сочетании с пресбиопией (табл. 1). Наличие миопической рефракции было выявлено в 46,5 % случаев (59 глаз). Наибольшее количество участников было в группах без офтальмопатологии (32,3 %), с установленным диагнозом «миопия слабой степени» (26,0 %) и в группе с гиперметропической рефракцией до +3,0 дптр (21,3 %). Распределение участников по группам не имело значимых отличий между мужчинами и женщинами ($p = 0,18$). В среднем, в группе с миопической рефракцией обследованных участников составила: $-3,26 \pm 0,13$ диоптрий.

Основные показатели, которые были оценены в ходе проведения офтальмологического обследования (НКОЗ, МКОЗ, острота зрения вблизи, авторефрактометрия и др.), в т.ч. показатели компьютерной аккомодографии представлены в таблице 2. Анализируемые группы различались по НКОЗ ($p < 0,001$), показатели в группах с миопией и с пресбиопией и гиперметропией были ниже в сравнении с группой без патологии. После исключения участников без патологии определены различия групп по МКОЗ ($p < 0,001$), у лиц с миопией

значения данного показателя были снижены. Группы отличались по остроте зрения вблизи ($p < 0,001$), самые низкие показатели определены в группе участников с пресбиопией и гиперметропией. При оценке положительной части объема аккомодации во всех группах участников исследования составил 0 (0;0) дптр.

При оценке коэффициента микрофлюктуации (КМФ) выявлено, что наиболее высокая частота сокращения наблюдается в группах участников с миопией средней степени и у участников, имеющих возрастную пресбиопию в сочетании с гиперметропией величиной до +3,0 дптр включительно; наиболее низкие значения КМФ – у участников пресбиопов с эмметропией и в группах с миопией слабой и высокой степеней ($p = 0,028$) (табл. 2 и рис. 1). Устойчивость коэффициента микрофлюктуации (σКМФ) была наиболее низкой у участников с миопией слабой степени и у тех, кто не имел патологии органа зрения ($p = 0,017$) (табл. 2).

При попарных сравнениях группы без патологии с другими группами статистически значимые различия выявлены для показателя КМФ с группой участников, у которых пресбиопия сопровождалась гиперметропией ($p = 0,008$) и с группой участников с установленным диагнозом «миопия средней степени» ($p = 0,010$). Для показателя σКМФ значимые различия выявлены для участников из группы с установленным диагнозом «миопия средней степени» ($p = 0,008$).

При оценке вида аккомодограмм (рис. 2), участники с миопией средней и высокой степени были объединены в одну группу по причине малой численности последних, и в рассматриваемых после этого четырех группах выявлены следующие виды аккомодационных нарушений: пресбиопия, пресбиопия с напряжением аккомодации, явления компьютерно-зрительного синдрома, привычно-избыточное напряжение аккомодации и спазм аккомодации. Распределения четырех групп по видам аккомодационных нарушений не достигали статистической значимости ($p = 0,123$).

ТАБЛИЦА 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ПОЛУ КОЛИЧЕСТВА СЛУЧАЕВ (ГЛАЗ) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ РЕФРАКЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ

TABLE 1
GENDER DISTRIBUTION OF CASES (EYES)
BY SEVERITY OF REFRACTIVE DISORDERS

Группы	Пол		Всего n = 127
	Мужской n = 44	Женский n = 83	
Пресбиопия с эмметропией	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
	18 (14,2%)	23 (18,1%)	41 (32,3%)
Пресбиопия с гиперметропией до +3,0 дптр включительно	12 (9,4%)	15 (11,8%)	27 (21,3%)
Миопия слабой степени	7 (5,5%)	26 (20,5%)	33 (26,0%)
Миопия средней степени	4 (3,1%)	13 (10,2%)	17 (13,4%)
Миопия высокой степени	3 (2,4%)	6 (4,8%)	9 (7,1%)

ТАБЛИЦА 2

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ОЦЕНЕННЫЕ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, В Т.Ч. ДАННЫЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ АККОМОДОГРАФИИ, У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ 45–59 ЛЕТ

TABLE 2

KEY STUDY PARAMETERS, INCLUDING COMPUTER ACCOMMODOGRAPHY DATA, IN INDIVIDUALS AGED 45–59 YEARS

Характеристики	Пресбиопия с эмметропией n = 41	Пресбиопия с гиперметропией n = 27	Слабой степени n = 33	Средней степени n = 17	Миопия Высокой степени n = 9	p*
	Me (25; 75)	Me (25; 75)	Me (25; 75)	Me (25; 75)	Me (25; 75)	
Показатели остроты зрения вдали и вблизи, аккомодации						
Некорригированная острота зрения, усл. ед. по таблице Сивцева – Головина	1,00 (0,90; 1,00)	0,70 (0,40; 0,80)	0,20 (0,10; 0,30)	0,05 (0,04; 0,05)	0,02 (0,01; 0,10)	<0,001
Максимально корригированная острота зрения, усл. ед. по таблице Сивцева – Головина	–	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (0,8; 1,0)	0,9 (0,5; 0,9)	<0,001
Острота зрения вблизи, усл. ед.	0,5 (0,3; 0,5)	0,3 (0,2; 0,3)	0,7 (0,5; 0,8)	0,5 (0,2; 0,6)	0,5 (0,1; 0,9)	<0,001
Авторефрактометрия:						
- сферический компонент, дптр	+0,5 (+0,25; +0,75)	+1,75 (+1,5; +2,5)	-1,25 (-2,0; -0,75)	-4,25 (-4,75; -3,5)	-7,5 (-10,0; -6,5)	<0,001
- цилиндрический компонент, дптр	-0,25 (-0,75; -0,25)	-0,5 (-0,75; -0,25)	-0,5 (-0,75; -0,25)	-0,5 (-0,75; -0,5)	-1,0 (-1,25; -0,75)	0,001
Внутриглазное давление, мм.рт.ст.	14,0 (12,0; 16,0)	14,0 (12,0; 16,0)	16,0 (14,0; 18,0)	15,0 (14,0; 17,0)	14,0 (13,0; 19,0)	0,076
Положительная часть объема аккомодации, дптр	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,559
Показатели компьютерной аккомодографии						
Коэффициент аккомодационного ответа (КАО), усл. ед.	0,04 (-0,01; 0,14)	0,12 (-0,06; 0,32)	0,03 (-0,16; 0,14)	0,09 (-0,06; 0,16)	-0,02 (-0,09; 0,18)	0,509
Коэффициент устойчивости коэффициента аккомодационного ответа (σКАО), усл. ед.	0,09 (0,06; 0,24)	0,19 (0,11; 0,34)	0,13 (0,08; 0,20)	0,12 (0,07; 0,19)	0,12 (0,09; 0,14)	0,077
Коэффициент роста аккомодограммы (КР), усл. ед.	0,43 (0,29; 0,57)	0,57 (0,43; 0,57)	0,43 (0,43; 0,57)	0,43 (0,43; 0,57)	0,57 (0,43; 0,57)	0,448
Коэффициент микрофлюктуации (КМФ), мкф/мин	54,6 (51,1; 56,9)	58,5** (54,3; 61,8)	55,0 (52,8; 59,0)	59,2** (55,2; 61,1)	55,3 (54,3; 56,7)	0,028
Коэффициент устойчивости коэффициента микрофлюктуации (σКМФ), усл. ед.	3,47 (2,79; 4,21)	3,62 (3,14; 4,41)	3,14 (2,65; 3,73)	4,97** (3,80; 5,23)	4,06 (2,57; 5,03)	0,017

Примечания:* Сравнение значений параметров между группами с использованием критерия Краскела – Уоллиса. ** Значимые различия, полученные при попарном сравнении групп с группой без офтальмопатологии с учетом поправки Бонферрони и критическом уровне значимости $p < 0,0125$.

Однако стоит отметить, что аккомодограммы участников без патологии органа зрения наиболее часто соответствовали пресбиопическому аккомодационному ответу (46,3 %) и пресбиопическому ответу с напряжением аккомодации (29,3 %), в 5 случаях (12,2 %) выявлен нормальный вид аккомодограммы, а среди участников с пресбиопией и гиперметропической рефракцией преобладающее количество аккомодограмм демонстрировали пресбиопию с напряжением аккомодации (44,4 %). В группе участников с миопией слабой степени чаще других отмечен пресбиопический вид

аккомодограммы (57,6 %), а среди участников с миопией средней и высокой степени преобладала пресбиопия с напряжением аккомодации (46,3 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало снижение зрительных функций в группе участников с пресбиопией и гиперметропией в сравнении с группой без офтальмопатологии, за исключением

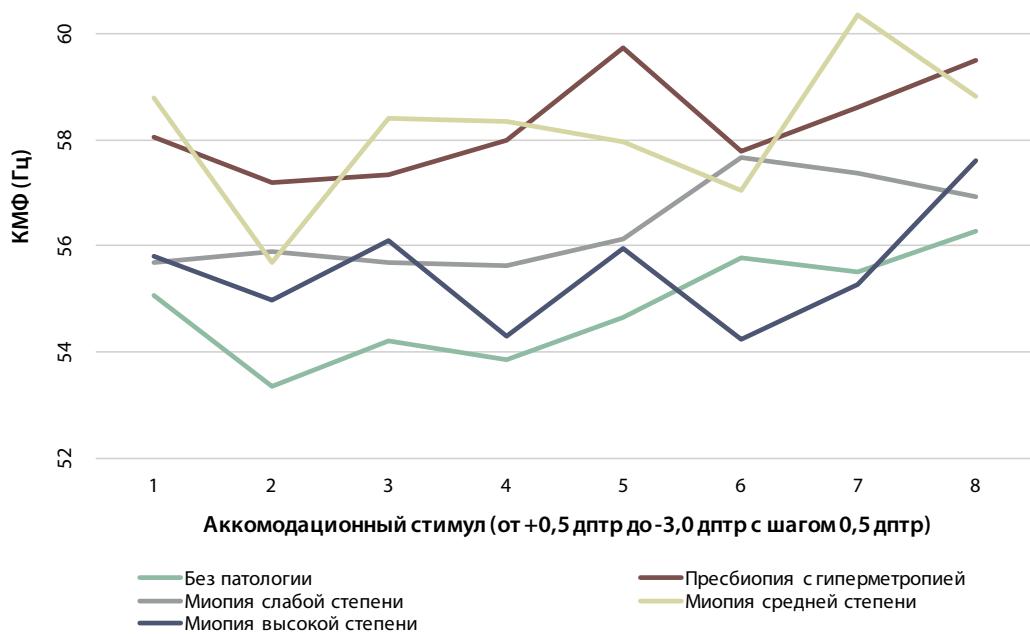


РИС. 1.

Изменения микрофлюктуации при увеличении аккомодационного стимула в группах участников исследования в возрасте 45–59 лет без офтальмопатологии и в группах с различной степенью миопии

пресбиопии, что объясняется нарастанием степени рефракционной ошибки и ее влиянием на центральное зрение.

Острота зрения вблизи была снижена во всех группах, что связано с возрастом участников исследования. Наиболее низкой острота зрения вблизи была в группе с пресбиопией и гиперметропией, что объясняется наличием у участников этой группы гиперметропической рефракции, которая дополнительно снижает остроту зрения вблизи. Учитывая низкую остроту зрения вблизи у лиц данной возрастной группы, оценка аккомодационной функции с помощью определения запаса аккомодации нецелесообразна. По этой причине, в ходе проведенного нами исследования, использовался метод компьютерной аккомодографии, позволивший выявить различия анализируемых групп по значениям коэффициента микрофлюктуации и показателя его устойчивости. Данные результаты подтверждают актуальность использования данного метода для выявления аккомодационных нарушений у лиц пресбиопического возраста.

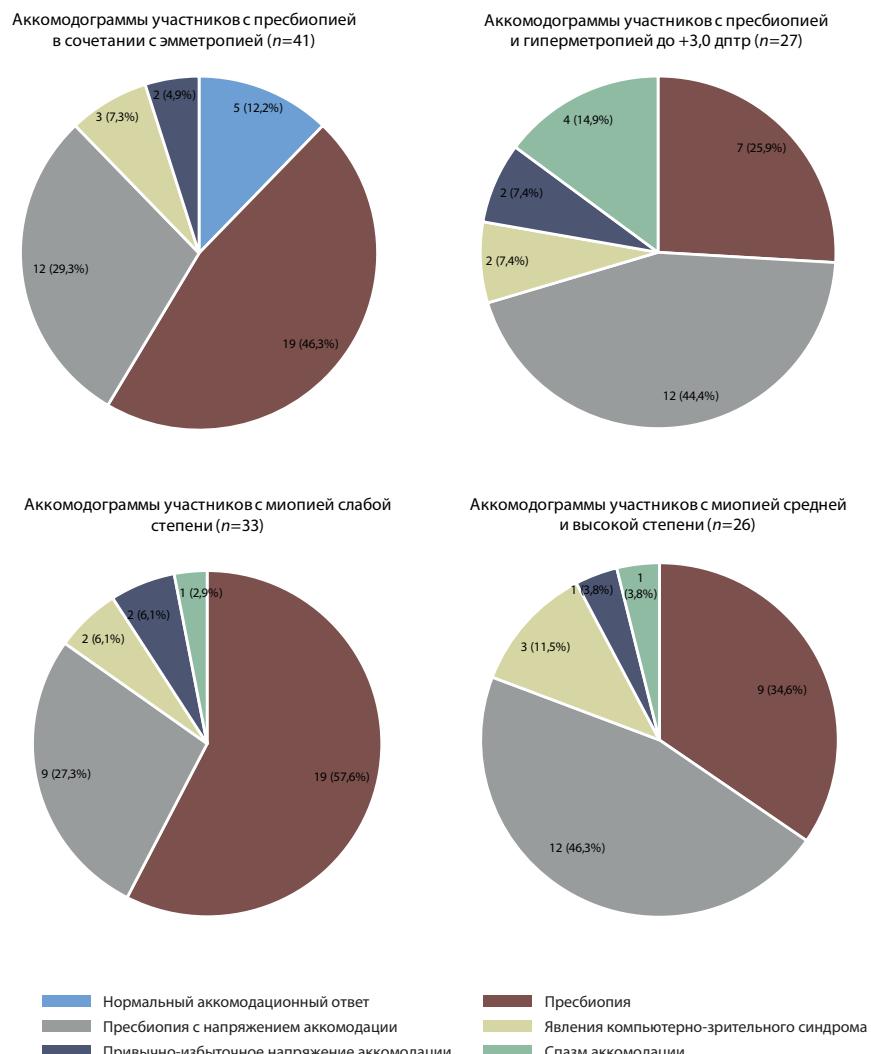
При оценке вида аккомодограмм нормальный аккомодационный ответ определен только в 5 из 127 случаев, что согласуется с литературными данными, в соответствии с которыми в возрасте старше 45 лет аккомодация резко ослабевает [17]. Изучение аккомодационной функции в возрастной группе 45–59 лет позволило выделить различные виды аккомодационных нарушений, которые, как видно из результатов, могут наблюдаться и в данном возрасте, помимо традиционно упоминаемой в научной литературе пресбиопии.

FIG. 1.

Microfluctuation changes with increasing accommodative stimulus in study participants aged 45–59 years without ophthalmopathy and in groups with different degrees of myopia

В ранее проведенных исследованиях показано, что у определенного числа пациентов даже в возрасте старше 60 лет выявляются признаки функционирования аккомодации. В частности, по данным Е.Л. Шалыгиной, аккомодационный ответ в возрастной группе 46–50 лет отмечен в 49 % случаев, а в группе 51–55 лет – в 17 %; наличие микрофлюктуаций аккомодации – в 58 % случаях для лиц 46–50 лет и 21 % – для возрастной группы 56–60 лет [18]. Отдельно И.Г. Овеккиным и соавт. подчеркнуто, что факт наличия аккомодационного ответа и микрофлюктуаций у лиц старше 55 и даже 60 лет свидетельствует о целесообразности дальнейшего более углубленного изучения данного вопроса [19]. Однако, распространенность аккомодационных нарушений среди лиц среднего возраста изучено не было.

Широко изучена аккомодационная способность глаза у пациентов после факоэмульсификации катаракты с имплантацией различных видов интраокулярных линз (ИОЛ) (монофокальных, мультифокальных и аккомодирующих) [20]. При имплантации монофокальных и трифокальных ИОЛ отмечалось существенное ухудшение КМФ (на 3,8–4,4 %) и устойчивости КМФ (на 26,5–31,4 %). Данные изменения по мнению авторов отражают переход аккомодационной системы глаза из состояния «норма» в «привычное избыточное напряжение аккомодации» [21]. Выявленные в указанном исследовании особенности аккомодационного ответа у лиц после факоэмульсификации указывают на чувствительность показателей КМФ и устойчивости КМФ (σ КМФ) в данной возрастной группе, что было отражено и в нашем исследовании.

**РИС. 2.**

Распределение количества аккомодационных нарушений по результатам компьютерной аккомодографии в группах участников (количество проанализированных аккомодограмм, abs., %)

Полученные результаты в разрезе изменений показателей КМФ и устойчивости КМФ (σКМФ) можно рассматривать в качестве предикторов аккомодационных нарушений в возрастной группе 45–59 лет, а возможно и у более старших пациентов, что открывает перспективу для дальнейшего изучения данных параметров.

Таким образом, выявленные показатели компьютерной аккомодографии могут помочь выявить аккомодационные нарушения у лиц пресбиопического возраста, требующие своевременного назначения лечения. Наиболее высокие риски развития аккомодационных нарушений выявлены в группах участников с пресбиопией в сочетании с гиперметропией и миопией средней и высокой степени, что требует особого внимания при обследовании пациентов с такими характеристиками. Выявленная повышенная частота аккомодационных нарушений в данных группах может быть отчасти объяснена наличием рефракционных нарушений.

FIG. 2.

Distribution of accommodation disorders based on computer accommodationography findings in participant groups (number of analyzed accommodograms, abs., %)

Традиционно применяемый метод оценки аккомодационной функции путем определения положительной части объема аккомодации, как видно из результатов проведенного исследования, является недостаточно информативным. Дополнительным методом, позволяющим выявить аккомодационные нарушения в данной возрастной группе, мог бы стать метод компьютерной аккомодографии, который позволяет не только визуализировать процесс аккомодации, но и количественно оценить ряд показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели компьютерной аккомодографии могут значительно расширить диагностические возможности в части определения аккомодационных изменений у лиц среднего возраста. Наше исследование продемонстрировало, что в возрасте 45–59 лет

аккомодационные изменения включают не только традиционно описываемую пресбиопию. Коэффициенты микрофлюктуации и устойчивости микрофлюктуации определены как наиболее чувствительные к изменениям количественные показатели аккомодограмм, которые можно рассматривать в качестве предикторов аккомодационных нарушений у лиц среднего возраста, а возможно и у более старших пациентов, что открывает перспективу их дальнейшего изучения.

Финансирование

Исследование выполнено с использованием средств гранта Российского научного фонда № 23-15-20017, <https://rscf.ru/project/23-15-20017/>.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Blindness GBD, Vision Impairment C. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the global burden of disease study. *Lancet Glob Health*. 2021; 9: e130–43. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30425-3
- Wolffsohn JS, Davies LN, Sheppard AL. New insights in presbyopia: impact of correction strategies. *BMJ Open Ophthalmol*. 2023; 8(1): e001122. doi: 10.1136/bmjophth-2022-001122
- Розановой О.И., Щуко А.Г. Пресбиопия. М.: Издательство «Офтальмология», 2015. – 154. [Rozanova Ol, Shchuko AG. *Presbyopia*. Moscow: Ophthalmology Publishing House, 2015. 154. (In Russ.)].
- Gualdi L, Gualdi F, Rusciano D, et al. Ciliary Muscle Electrostimulation to Restore Accommodation in Patients With Early Presbyopia: Preliminary Results. *Journal of Refractive Surgery*. 2017; 33(9): 578-583. doi: 10.3928/1081597X-20170621-05
- Wolffsohn JS, Davies LN. Presbyopia: effectiveness of correction strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2019; 68: 124–43. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.09.004
- Rozanova Ol, Shchuko AG, Mischenko TS. Fundamentals of Presbyopia: visual processing and binocularly in its transformation. *Eye and Vis*. 2018; 5: 1. doi: 10.1186/s40662-018-0095-0
- Dhallu SK, Sheppard AL, Drew T, Mihashi T, Zapat-Díaz JF, Radhakrishnan H, et al. Factors influencing pseudo-accommodation—the difference between subjectively reported range of clear focus and objectively measured accommodation range. *Vision (Basel)*. 2019; 3(3): 34. doi: 10.3390/vision3030034
- Davies LN, Biswas S, Bullimore M, Cruickshank F, Estevez JJ, Khanal S, et al. BCLA CLEAR presbyopia: Mechanism and optics. *Cont Lens Anterior Eye*. 2024; 47(4): 102185. doi: 10.1016/j.clae.2024.102185
- Plainis S, Panagopoulou S, Charman WN. Longitudinal changes in objective accommodative response, pu-
- pil size and spherical aberration: A case study. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2024; 44(1): 168-176. doi: 10.1111/opo.13250
- Розанова О.И., Селиверстова Н.Н., Щуко А.Г., Малышев В.В. Закономерности структурно-функциональных изменений зрительной системы у пациентов с миопической рефракцией при развитии пресбиопии. *Вестник офтальмологии*. 2013; 129(2): 50-53. [Rozanova Ol, Seliverstova NN, Shchuko AG, Malyshev VV. Regularities of structural and functional visual system changes in patients with myopic refraction and presbyopia. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2013; 129(2): 50-53. (In Russ.)].
- Fricke TR. Global Prevalence of Presbyopia and Vision Impairment from Uncorrected Presbyopia. Systematic Review, Meta-analysis, and Modelling. *Ophthalmology*. 2018; 125: 1492-1499. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.013
- Zelentsov R, Poskotinova L, Moiseeva A, Kudryavtsev AV. Prospects for using computer accommodography to predict myopia development in young adults. *Life*. 2024; 14: 324. doi: 10.3390/life14030324
- Cook S, Malyutina S, Kudryavtsev A, et al. Know Your Heart: rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35-69 years from two Russian cities, 2015-18 [version 3; peer review: 3 approved]. *Wellcome Open Res*. 2018; 3: 67. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14619.3
- Right. Medical Equipment. URL: <https://rightmfg.co.jp/service/product.html> [date of access: October 23, 2024].
- Kajita M., Muraoka T., Orsborn G. Changes in accommodative micro-fluctuations after wearing contact lenses of different optical designs. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020; 43(5): 493-496. doi: 10.1016/j.clae.2020.03.003
- Федеральные клинические рекомендации. Миопия. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России. 2020 год. [Federal Clinical Guidelines. Myopia. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of Russia. 2020. (In Russ.)]. URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/schema/109_1 [date of access: October 22, 2024].
- Wolffsohn JS, Berkow D, Chan KY, Chaurasia SK, Fadel D, Haddad M, et al. BCLA CLEAR Presbyopia: Evaluation and diagnosis. *Cont Lens Anterior Eye*. 2024; 47(4): 102156. doi: 10.1016/j.clae.2024.102156
- Шалыгина Е.Л., Овчинин И.Г. К вопросу о механизмах аккомодации при имплантации аккомодирующих интраокулярных линз. Актуальные проблемы медицинской реабилитации (сборник научных трудов, посвященных 25-летию филиала №2 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России). М.; 2014: 105-106. [Shalygina EL, Ovchinnik IG. On the issue of mechanisms of accommodation during implantation of accommodating intraocular lenses. Actual problems of medical rehabilitation (collection of scientific papers dedicated to the 25th anniversary of Branch No. 2 of the Federal State Budgetary Institution "3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian (In Russ.)].

19. Овечкин И.Г., Антонюк В.Д., Антонюк С.В., Шалыгина Е.Л. Исследование аккомодационной способности у пациентов пресбиопического возраста без патологии зрения. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2013; 1(9): 47–49. [Ovechkin IG, Antonyuk VD, Antonyuk SV, Shalygina EL. Study of accommodative capacity in presbyopic patients without visual pathology. *Cataract and refractive surgery*. 2013; 1(9): 47–49. (In Russ.)].

20. Овечкин И.Г., Беликова Е.И., Шалыгина Е.Л. и др. Аккомодационная способность глаза у пациентов после факоэмульсификации катаракты с имплантацией монофокальных, мультифокальных и аккомодирующих интраокулярных линз. *Российский офтальмологический журнал*. 2014; 7(3): 32-37. [Ovechkin IG, Belikova EI, Shalygina EL, Antonyuk SV, Ovechkin NI. The accommodative ability of the eye of patients after cataract phacoemulsification with implantation of monofocal, multifocal and accommodating intraocular lenses. *Russian Ophthalmological Journal*. 2014; 3: 32–7 (In Russ.)].

21. Коновалов М.Е и др. Сравнительная оценка кривой дефокусировки монофокальных ИОЛ, ИОЛ с расширенной глубиной фокуса и трифокальных ИОЛ. *Офтальмология*. 2023; 20(4): 683–687. [Konovalov ME, et al. Comparative Evaluation of the Defocus Curve of Monofocal IOL, Extended Depth of Focus IOL, and Tri-focal IOL. *Ophthalmology in Russia*. 2023; 20(4): 683-687. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2023-4-683-687

Сведения об авторах

Зеленцов Роман Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины и внутренних болезней ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава России; e-mail: zelentsovrn@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4875-0535>

Кузнецова Евгения Иннокентьевна – студентка 6 курса Педиатрического факультета ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава России; e-mail: evgeniaroza2020@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-1462-2832>

Поскотинова Лилия Владимировна – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией биоритмологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук (ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН); профессор кафедры семейной медицины и внутренних болезней ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава России; e-mail: liliya200572@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7537-0837>

Синайская Мария Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины и внутренних болезней ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава России; e-mail: msinayskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0009-6587-7149>

Кудрявцев Александр Валерьевич – кандидат медицинских наук, заведующий международным центром научных компетенций Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет; e-mail: ispho09@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8902-8947>

Information about the authors

Roman N. Zelentsov – 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; e-mail: zelentsovrn@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4875-0535>

Evgeniya I. Kuznetsova – 6th-year student at the Faculty of Pediatrics, Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: evgeniaroza2020@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-1462-2832>

Liliya V. Poskotinova – Dr. Sc. (Biol.), Cand. Sc. (Med.), Associated Professor, Chief Scientific Resercher, Head of the Biorhythmology Laboratory, Institute of Environmental Physiology, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: liliya200572@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7537-0837>

Mariya A. Sinayskaya – Cand. Sc. (Med), Associate Professor of the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University; e-mail: msinayskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0009-6587-7149>

Alexander V. Kudryavtsev – Cand. Sc. (Med), Head of International Research Competence Centre, Central Scientific Research Laboratory, Northern State Medical University; e-mail: ispho09@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8902-8947>

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕТИНИТА КОАТСА

**Букина В.В.¹,
Щуко А.Г.^{1,2,3},
Жукова С.И.¹,
Юрьева Т.Н.^{1,2,3},
Борисова А.В.¹**

¹ Иркутский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации (664017, г. Иркутск,
ул. Лермонтова, д. 337, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации (664003, г. Иркутск,
ул. Красного Восстания, д. 1, Россия)
³ ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации (664049, г. Иркутск, м-н
Юбилейный, д. 100, Россия)

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы является оценка эффективности комбинированного лечения ретинита Коатса с применением антиангиогенной терапии и лазеркоагуляции сетчатки.

На примере клинического случая показаны преимущества комбинированного поэтапного лечения ретинита Коатса. Выраженное усиление экссудативных проявлений в макулярной области и по ходу нижне-височной сосудистой аркады после лазеркоагуляции сетчатки (отграничительная, барраж макулы) не позволило бы провести следующий этап лазерного лечения без серьёзных осложнений. Поэтому применение анти-VEGF препаратов в качестве адьювантной терапии оптимально для создания благоприятных условий для следующего этапа лазеркоагуляции. Учитывая, что течение ретинита Коатса у взрослых пациентов часто ассоциировано с гиперхолестеринемией, необходимо проведение липидограммы и назначение адекватной коррекции выявленных нарушений, что также способствует снижению экссудации холестерина. Таким образом, комбинированное поэтапное лечение ретинита Коатса у данной пациентки позволило стабилизировать патологический процесс и сохранить высокую остроту зрения.

Заключение. Основным методом лечения ретинита Коатса остаётся лазеркоагуляция. Однако применение анти-VEGF препаратов в качестве неoadьювантной либо адьювантной терапии способствует стабилизации патологического процесса и сохранению максимального возможного зрения у пациента.

Ключевые слова: ретинит Коатса, ретинальная артериальная макроаневризма, отёк сетчатки, лазеркоагуляция сетчатки, ингибиторы ангиогенеза

Автор, ответственный за переписку:

Букина Вера Васильевна,
e-mail: bukina.viera@mail.ru

Статья поступила: 02.06.2025

Статья принята: 05.11.2025

Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Букина В.В., Щуко А.Г., Жукова С.И., Юрьева Т.Н., Борисова А.В. Оценка эффективности комбинированного лечения ретинита Коатса. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 132-142. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.15

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF COMBINATION TREATMENT FOR COATS' RETINITIS

Bukina V.V.¹,
Shchuko A.G.^{1,2,3},
Zhukova S.I.¹,
Iureva T.N.^{1,2,3},
Borisova A.V.¹

¹ Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Ministry of health of the Russian Federation (Lermontov str., 337, Irkutsk 664033, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Krasnogo vosstaniya str., 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

³ 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)

RESUME

The aim of this study is to evaluate the efficacy of a combined treatment modality for Coats' disease, integrating anti-angiogenic therapy with retinal laser photocoagulation.

The presented clinical case illustrates the advantages of a combined, staged treatment approach for Coats' disease. A marked increase in exudative manifestations within the macular region and along the inferior-temporal vascular arcade, observed following the initial session of retinal laser photocoagulation (which included barrier and delimiting applications to the macula), would have precluded subsequent laser intervention without a significant risk of complications. Consequently, the administration of anti-VEGF agents as adjuvant therapy proved optimal for establishing favorable conditions for the next stage of laser photocoagulation. Given that the clinical course of Coats' disease in adult patients is frequently associated with hypercholesterolemia, performing a lipid profile and initiating appropriate corrective measures for any identified dyslipidemia is essential. This management also contributes to the reduction of cholesterol exudation. Thus, the implemented combined, staged treatment regimen in this patient resulted in the stabilization of the pathological process and the preservation of high visual acuity.

Conclusion. Laser photocoagulation remains the primary treatment for Coats' disease. However, the use of anti-VEGF agents, either as neoadjuvant or adjuvant therapy, facilitates the stabilization of the pathological process and aids in the preservation of the patient's maximum potential visual function.

Key words: Coats' disease, retinal arterial macroaneurysm, retinal edema, retinal laser coagulation, angiogenesis inhibitors.

Corresponding author:

Vera V. Bukina,
e-mail: bukina.viera@mail.ru

Received: 02.06.2025

Accepted: 05.11.2025

Published: 26.11.2025

For citation: Bukina V.V., Shchuko A.G., Zhukova S.I., Iureva T.N., Borisova A.V. Evaluation of the effectiveness of combination treatment for Coats' retinitis. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 132-142. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.15

Экссудативный ретинит (болезнь Коатса) — это редкое идиопатическое заболевание глаз, которое характеризуется формированием телеангиоэктазий, микро- и макроаневризм сосудов сетчатки, а также отложением твёрдых экссудатов (интра- и субретинально).

Впервые болезнь была описана офтальмологом G. Coats в 1908 году. Чаще ретинит Коатса диагностируется в первом–втором десятилетии жизни, при этом пик заболевания приходится на 3–9 лет. Установлено, что в 90 % случаев ретинит Коатса — это унилатеральное заболевание и только у 10 % пациентов отмечается двустороннее поражение. Чаще болеют мужчины, при этом разницы в клинической картине ретинита Коатса у мужчин и женщин не обнаружено [1, 2]. Расовых и этнических предпочтений при ретините Коатса не выявлено. У взрослых людей болезнь Коатса может сопровождаться гиперхолестеринемией [3].

Этиология и патогенез ретинита Коатса неизвестны. Первоначальная теория, предложенная Коатсом, свидетельствовала об инфекционном начале болезни. Было выдвинуто предположение, что причиной болезни является токсоплазмоз. A.C. Woods, J.R. Duke придерживались воспалительной теории развития заболевания, учитывая наличие атрофических хориоретинальных очагов у пациентов с ретинитом. Однако неудачи противовоспалительной и гормональной терапии не подтвердили эти теории [3].

В ранее проведенных исследованиях (P. Genkova, 1986г., G.L. Skuta, 1987) не был идентифицирован ни один генетический дефект. Однако, в настоящее время в литературе встречаются данные о возможной генетической предрасположенности к развитию ретинита Коатса. Цитогенетическое исследование детей с болезнью Коатса показало наличие перицентрической инверсии 3-й хромосомы у одного ребенка и частичную потерю 13-й хромосомы у другого [3]. Также было высказано предположение, что изменения сосудов при ретините Коатса сходно с изменениями сосудов, которые вызываются мутациями в гене NDP. Возможно, что в патогенезе ретинита Коатса может быть замешен сцепленный с X-хромосомой ген NDP. Геномом NDP кодируется белок норрин, расположенный в X-хромосоме. Это может быть одной из причин почему ретинит Коатса поражает в основном мужчин, так как у женщин эстроген подавляет экспрессию гена NDP [2].

На сегодняшний день основной теорией развития ретинита Коатса считают сосудистую. В основе болезни лежит «какое-то» первичное поражение сосудов сетчатки, которое вызывает нарушение геморетинального барьера, что способствует экссудации липидов, развитию ишемии сетчатки и активации VEGF [1, 2, 4].

Общепринятой классификации ретинита Коатса нет. Наиболее распространённой является классификация Shields J.L. et al. (2000), в которой выделено 5 стадий: 1 стадия — телеангиоэктазии сетчатки, 2 стадия — телеангиоэктазии и экссудация, 3 А стадия — субтотальная экссудативная отслойка сетчатки, 3 В стадия — тотальная отслойка сетчатки, 4 стадия — тотальная отслойка сетчатки, глаукома, 5 стадия — терминальная [5].

Отечественные офтальмологи в практической работе используют классификацию И.М. Мосина:

I. Начальная стадия

А. Сосудистые мальформации (микро-, макроаневризмы, артериовенозные шунты, телеангиоэктазии), очажки твердого экссудата на средней и крайней периферии;

Б. Сосудистые мальформации и проминирующие очаги твердого экссудата в макуле, на периферии.

II. Развитая стадия

А. Локальные проминирующие отложения твердого экссудата в заднем полюсе. Ограниченная экссудативная отслойка сетчатки (протяженность менее 2 квадратов).

Б. Обширные отложения твердого экссудата, образующего туморообразные депозиты. Субтотальная экссудативная отслойка сетчатки (протяженность 2–3 квадрата). Задняя отслойка стекловидного тела.

III. Далекозашедшая стадия

А. Тотальная отслойка сетчатки. Субретинальные мембранны.

Б. Увеит, катаракта, рубеоз радужки

IV. Терминальная стадия

А. Неоваскулярная глаукома.

Б. Субатрофия глазного яблока (фтизис) [6].

По данным И.М. Мосина у 96 % детей с ретинитом Коатса, не получавших лечение, через несколько лет развиваются тотальная отслойка сетчатки, увеит, осложненная катаракта, у 57–75 % пациентов — вторичная неоваскулярная глаукома [6]. При отсутствии своевременного и адекватного лечения ретинита Коатса прогноз для зрения неблагоприятный [7].

В настоящее время лечение ретинита Коатса представляет большие трудности, так как нет единого подхода к терапии. Основным методом лечения в начальных (1 А, Б и 2 А) стадиях ретинита остаётся лазеркоагуляция сетчатки (выключения зон неперфузии) и сосудистых аномалий с целью их облитерации и уменьшения или предотвращения дальнейшей экссудации. Применение лазеркоагуляции, как монотерапии, даже в начальных стадиях не всегда приводит к стабилизации процесса и повышению остроты зрения. Поэтому продолжается поиск новых методов или комбинации методов лечения ретинита Коатса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность комбинированного лечения ретинита Коатса с применением антиангидиогенной терапии и лазеркоагуляции сетчатки на примере клинического случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка П., 1989 г.р. обратилась в ИФ МНТК «Микрохирургия глаза» с жалобами на недостаточное зрение правого глаза вдали и на близком расстоянии.

При работе на близком расстоянии отмечает выпадение и искривление букв. Жалобы беспокоят в течение 3 недель. Со слов пациентки соматически здорова, 2 года назад – первые роды, без осложнений.

Острота зрения при обращении правого глаза 0,6 сүл (-) 0,5 Дах $87^\circ = 1,0$, левого глаза 1,0.

При осмотре обоих глаз – передний отрезок без особенностей. На глазном дне правого глаза: ДЗН бледно-розовый, границы чёткие, экскавация центральная, глубокая, 0,5 ДД. В макулярной области отложения твёрдого экссудата, кальцинаты, отёк. По ходу височных сосудистых аркад (преимущественно нижне-височной) отёк сетчатки, множественные веретенообразные ретинальные артериальные макроаневризмы, отложения твёрдого экссудата. В нижне-височном квадранте венулы извитые, ход их не везде прослеживается. На крайней периферии сетчатки на 7 ч атрофический очаг (рис. 1А). На глазном дне левого глаза: ДЗН бледно-розовый, границы чёткие, экскавация центральная, глубокая, 0,5 ДД. Макулярная область – рефлексы сохранены. Периферия сетчатки спокойная. Соотношение а:в составляет 2:3.

Результаты дополнительных обследований

Оптическая когерентная томография (ОКТ) OD: деформация фовеолярного профиля. Юкстафовеолярно интрапретинальный гиперрефлективный очаг, блокирующий подлежащую сетчатку. Выше очага и по ходу

нижне-височной сосудистой аркады макроаневризмы, интрапретинальный отёк с отложением твёрдых экссудатов (рис. 1В, 1С).

Флюоресцентная ангиография (ФАГ) OU – время прохождения красителя не изменено, наполнение сосудистого русла в полном объеме. OD – наполнение хориоидией неравномерное. Калибр артериальных сосудов неравномерный (сужение с последующим расширением верхней и нижней височных, нижней носовой ветвей центральной артерии сетчатки), множественные мешотчатые и веретенообразные аневризматические расширения, более выраженные в системе нижней височной ветви центральной артерии сетчатки. Снижение капиллярной перфузии периферально в нижне-височном сегменте. Экстравазация красителя в проекции аневризм умеренная. Краситель пропитывает сетчатку и накапливается в интрапретинальных кистах (рис. 2А, 2В).

Липидограмма: холестерин (холестерол) – 6,68 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – 1,38 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 5,13 ммоль/л, триглицериды – 0,93 ммоль/л. Назначена коррекция липидного профиля терапевтом по поводу дислипидемии – розувастатин (крестор) 5 мг 1 раз в сутки.

При повторном осмотре отмечалась резко отрицательная динамика патологических изменений.

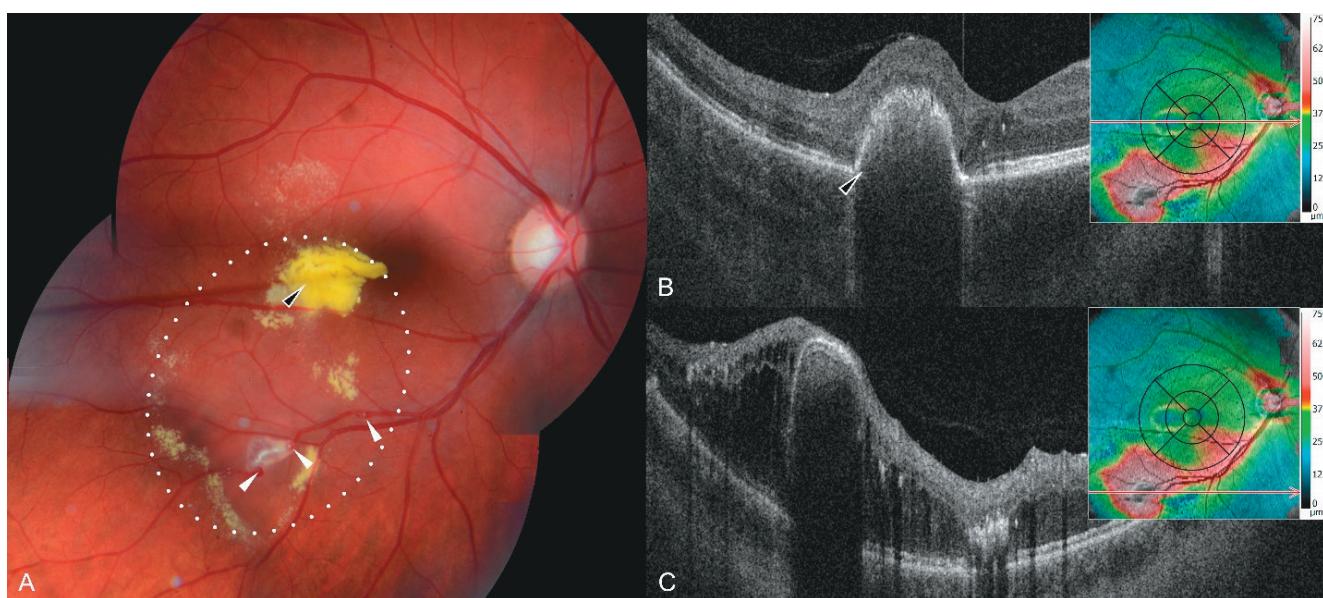


РИС. 1.

А. Фото глазного дна – белые стрелки указывают на ретинальные артериальные макроаневризмы, черная стрелка с белым контуром – на отложения твердого экссудата в макулярной области, отёк сетчатки обозначен пунктиром в виде эллипса. **В.** ОКТ. Горизонтальный В-скан через центр с картой толщины сетчатки. Деформация фовеолярного профиля. Юкстафовеолярно интрапретинальный гиперрефлективный очаг, блокирующий подлежащую сетчатку, обозначен черной стрелкой с белым контуром. **С.** Горизонтальный В-скан по ходу нижне-височной сосудистой аркады через ретинальную артериальную макроаневризму с картой толщины сетчатки

FIG. 1.

A. Fundus image: white arrows indicate retinal arterial macroaneurysms, black arrow with white outline indicates hard exudate deposits in the macular area, retinal edema is indicated by a dotted elliptical line. **B.** OCT. Horizontal B-scan through the center with a retinal thickness map. Foveal profile deformation. Juxtafoveal intraretinal hyperreflective lesion blocking the underlying retina is indicated by a black arrow with white outline. **C.** Horizontal B-scan along the inferotemporal vascular arcade through a retinal arterial macroaneurysm with a retinal thickness map

В течение 2 недель максимально корригированная острота зрения правого глаза снизилась до 0,65 за счет усиления отека сетчатки в макулярной области и по ходу нижне-височной сосудистой аркады. Принято решение о проведении первым этапом лазеркоагуляции сетчатки правого глаза с целью создания искусственного барьера для профилактики прогрессирования выявленных изменений. Лазеркоагуляция выполнена на лазерной установке ELLEX, длина волны – 561 нм, параметры коагуляции: мощность – 110–150 мВт, экспозиция – 0,02 сек, диаметр пятна – 100–200 мкм, количество коагулятов – 502. На первом этапе коагуляты нанесены по ходу нижне-височной сосудистой аркады и в макулярной области в виде подковы, открытой к fovea.

При осмотре через месяц пациентка предъявляет жалобы на продолжающееся снижение остроты зрения правого глаза до 0,3. При офтальмоскопии выявлено усиление отёка сетчатки в макулярной области и по ходу нижне-височной сосудистой аркады. Пигментированные коагуляты в макулярной области в виде подковы, открытой к fovea и по ходу нижне-височной сосудистой аркады. Множественные ретинальные артериальные макроаневризмы по ходу сосудистых аркад (преимущественно нижне-височной), отложения твёрдого экссудата, артерии неравномерного калибра (рис. 3).

Учитывая усиления отёка сетчатки и снижение остроты зрения, было рекомендовано подключение анти-VEGF терапии для улучшения резорбции субретинальной жидкости и твердых экссудатов с последующей лазеркоагуляцией ретинальных артериальных макроаневризм. Решение об интравитреальном введении ингибиторов ангиогенеза было принято на консилиуме и одобрено локальным этическим комитетом. Получено

добровольное информированное согласие от пациента на хирургическое вмешательство. Проведено интравитреальное введение афлиберцепта («Эйлеа»), 5 инъекций с интервалом в 1 месяц. В результате проведённой анти-VEGF терапии достигнута полная резорбция субретинальной жидкости и частичная – твердых экссудатов. Острота зрения правого глаза увеличилась до 0,8. По данным анализа крови, общий холестерин снизился до 3,4 ммоль/л, по фракциям – отклонений не выявлено.

Через 3 месяца вновь отмечено усиление отека сетчатки и отложение твёрдых экссудатов по ходу нижне-височной аркады и в макулярной области. Острота зрения правого глаза снизилась до 0,3. По данным анализа крови, отмечается увеличение общего холестерина до 6,8 ммоль/л, пациентка самостоятельно отменила розувастатин (крестор). Терапевтом по поводу дислипидемии назначен розувастатин (роксера) 5 мг 1 раз в день.

Проведена лазеркоагуляция макроаневризм. Лазеркоагуляция выполнена на лазерной установке ELLEX, длина волны – 561 нм, параметры коагуляции: мощность – 130 мВт, экспозиция – 0,2 сек, диаметр пятна – 200 мкм (диаметр пятна перекрывает диаметр макроаневризмы), количество коагулятов – 12. Коагуляты нанесены в проекции двух макроаневризм по ходу нижне-височной сосудистой аркады.

При осмотре через 3 недели после лазеркоагуляции макроаневризм пациентка отметила улучшение зрения. Острота зрения правого глаза увеличилась до 0,95. При офтальмоскопии глазного дна правого глаза ДЗН бледно-розовый, экскавация центральная, глубокая, 0,5 ДД, в макулярной области отёка сетчатки нет, диспигментация, твердые экссудаты, пигментированные коагуляты. По ходу нижне-височной сосудистой

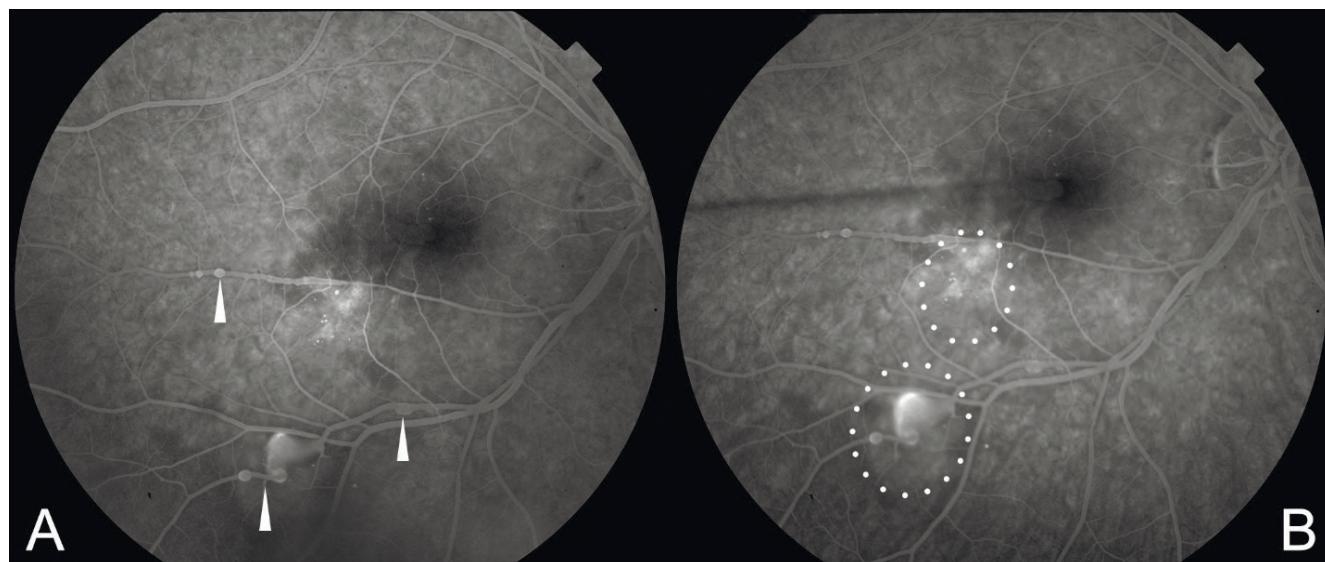
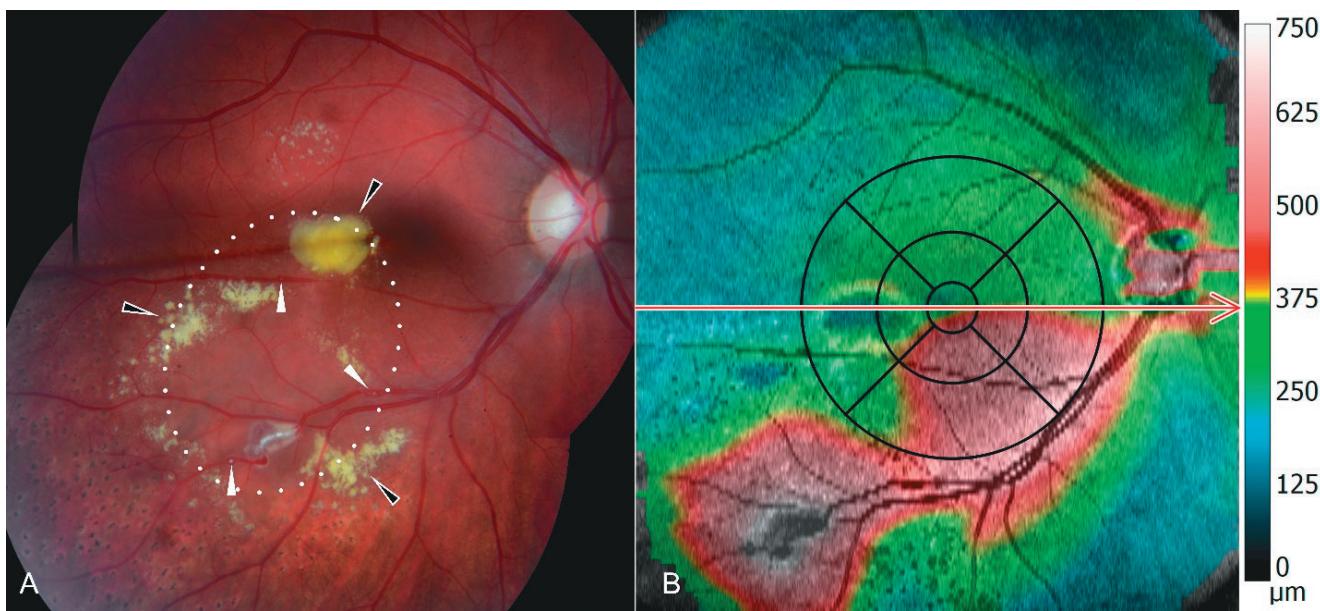


РИС. 2.

А. ФАГ – белые стрелки указывают на множественные мешотчатые и веретенообразные аневризматические расширения (макроаневризмы), более выраженные в системе нижней височной ветви центральной артерии сетчатки. **В** – точки в виде

FIG. 2.

A. FAG – white arrows point to multiple saccular and fusiform aneurysmal dilatations (macroaneurysms), most prominent in the inferior temporal branch of the central retinal artery. **B** – elliptical dots indicate moderate dye extravasation in the projection of the aneurysms

**РИС. 3.**

А. - фото глазного дна: белые стрелки указывают на ретинальные артериальные макроаневризмы, черные стрелки с белым контуром – на отложения твердого экссудата в макулярной области, отёк сетчатки обозначен пунктиром в виде эллипса. **Б.** ОКТ – карта толщины сетчатки

аркады – ретинальные артериальные макроаневризмы, незначительный отёк сетчатки, отложения твердых экссудатов, пигментированные коагуляты, в месте коагуляции макроаневризм офтальмоскопировалось субретинальное кровоизлияние, которое, возможно, произошло в результате разрыва стенки макроаневризмы после лазеркоагуляции. На крайней периферии сетчатки на 7 ч атрофический очаг (рис. 4).

Последовательно проведённые ограничительная (барьерная) лазеркоагуляция, пять инъекций афлиберцепта и лазеркоагуляция макроаневризм позволили стабилизировать патологический процесс, добиться резорбции макулярного отёка и твёрдых экссудатов (рис. 5).

По данным контрольной ФАГ экстравазация красителя в проекции аневризм умеренная, ближе к слабой. Краситель пропитывает сетчатку, накопление в интэретинальных кистах не определяется. В проекции коагулятов транзитная флюоресценция (рис. 6).

Учитывая незначительную экстравазацию красителя, рекомендовано динамическое наблюдение. При явке пациентки через 6 месяцев после флюоресцентной ангиографии острота зрения правого глаза составила 1,0, левого глаза – 1,0. При офтальмоскопии глазного дна правого глаза – ДЗН бледно-розовый, экскавация центральная, глубокая, 0,5 ДД, в макулярной области отёка сетчатки нет, диспигментация, пигментированные коагуляты. По ходу нижне-височной сосудистой аркады сохраняется незначительный отёк сетчатки, отложения твердых экссудатов, ретинальные артериальные макроаневризмы, пигментированные коагуляты. На крайней периферии сетчатки

FIG. 3.

А. – fundus image: white arrows indicate retinal arterial macroaneurysms, black arrows with a white outline indicate hard exudate deposits in the macular area, retinal edema is indicated by a dotted elliptical line. **Б.** OCT – retinal thickness map

на 7 ч атрофический очаг. На глазном дне левого глаза – ДЗН бледно-розовый, границы чёткие, экскавация центральная, глубокая, 0,5 ДД. Макулярная область – рефлексы сохранены. Периферия сетчатки спокойная. Соотношение а:в составляет 2:3. Рекомендовано наблюдение в динамике, при усилении экссудации ретинальных артериальных макроаневризм – решение вопроса о дальнейшей тактике лечения (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время нет единных подходов к лечению ретинита Коатса, выбор метода лечения пациента остается на усмотрение офтальмолога и зависит от стадии заболевания. На разных стадиях ретинита Коатса применяются различные методы лечения: лазеркоагуляция, криотерапия сетчатки и сосудистых изменений, интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, кортикостероидов, в далекозашедших случаях – витреоретинальная хирургия. При неоваскулярной глаукоме проводится транссклеральная диодная лазерная циклофотокоагуляция, в некоторых случаях (болевая субатрофия) – энуклеация глаза [3, 7, 8]. Попытки консервативного лечения (кортикостероиды, антибиотики) не увенчались успехом. В начальных стадиях лечение ретинита Коатса направлено на облитерацию сосудистых изменений (микро-, макроаневризмы, телеангиоэктазии), выключение зон неперфузии с целью профилактики развития и прогрессирования экссудативной отслойки сетчатки, а также вторичной неоваскулярной глаукомы и субатрофии глазного яблока [2, 3, 5].

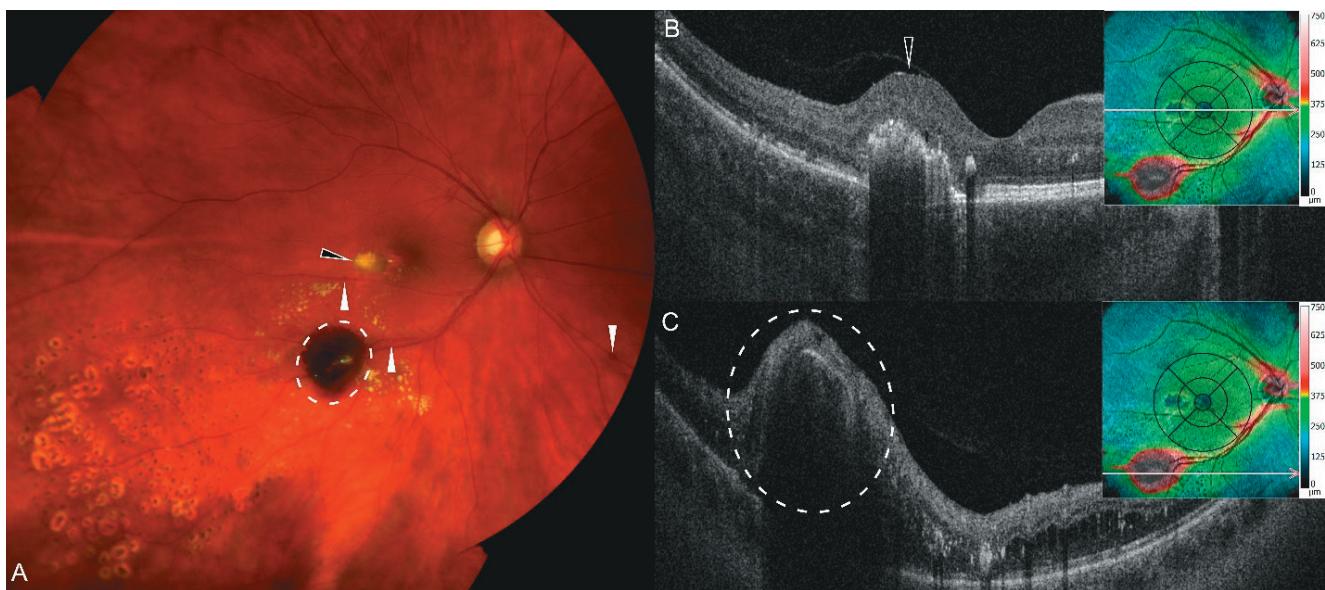


РИС. 4.

А. Фото глазного дна: белые стрелки указывают на ретинальные артериальные макроаневризмы, черная стрелка с белым контуром на отложения твердого экссудата в макулярной области, субретинальное кровоизлияние обозначено пунктиром в виде эллипса. **В.** ОКТ. Горизонтальный В-скан через центр с картой толщины сетчатки. Деформация фoveоллярного профиля. Юкстафовеолярно интрапретинальный гиперрефлексивный очаг (твёрдые экссудаты), блокирующий подлежащую сетчатку обозначен черной стрелкой с белым контуром. **С.** ОКТ. Горизонтальный В-скан по ходу нижне-височной сосудистой аркады через ретинальную артериальную макроаневризму с картой толщины сетчатки. Гиперрефлексивный проминирующий очаг (кровь), блокирующий подлежащие ткани обозначен пунктиром в виде эллипса

На сегодняшний день существует несколько вариантов лечения, но методом выбора остается лазеркоагуляция сетчатки (зоны неперфузии) и сосудистых изменений. Первыми лазеркоагуляцию в лечении этой патологии в 1960 году предложили G. Meyer –Schwickerath и K.J. Pesch [3, 4, 9, 10]. Количество этапов лазеркоагуляции зависит от стадии заболевания и в среднем составляет от двух до шести. Подходы к проведению лазеркоагуляции при ретините Коатса в последнее время меняются. Считают, что наиболее эффективным является применение лазеров желтой длины волны (577 нм), так как они отличаются максимальной абсорбцией гемоглобином крови и оксигемоглобином, что облегчает прямую лазерную коагуляцию сосудистых мальформаций [11]. Также, учитывая наличие центральной локализации сосудистых изменений, использование лазеров желтой длины волны является предпочтительным в связи с малой абсорбцией в макулярных ксантофиллах, что уменьшает нежелательный эффект повреждения сетчатки в центральных отделах глазного дна. Однако применение лазеркоагуляции различными длинами волн, как монотерапии, при ретините Коатса ограничивается начальными стадиями заболевания (1 А, 1 Б, 2 А по классификации

FIG. 4.

А. – fundus image: white arrows point to retinal arterial macroaneurysms, black arrow with white outline points to hard exudate deposits in the macular area, subretinal hemorrhage is indicated by the dotted line in the form of an ellipse. **В.** OCT. Horizontal B-scan through the center with a retinal thickness map. Deformation of the foveolar profile. Juxtafoveolar intraretinal hyperreflective lesion (hard exudates) blocking the underlying retina is indicated by a black arrow with a white outline. **С.** OCT. Horizontal B-scan along the inferotemporal vascular arcade through the retinal arterial macroaneurysm with a retinal thickness map. The hyperreflective protruding lesion (blood) blocking the underlying tissues is indicated by the dotted line in the form of an ellipse

И.М. Мосина) и в большинстве случаев его периферической локализацией [2, 3, 7, 8]. При наличии выраженной ретинальной экссудации и экссудативной отслойки сетчатки в центральных отделах эффективность этого метода значительно снижается.

При центральной локализации сосудистых мальформаций не всегда возможно провести лазеркоагуляцию в полном объёме, так как осложнения после лечения могут привести к более значительному снижению или даже к потере зрения. Поэтому продолжается поиск альтернативных методов лечения с целью максимального сохранения зрения пациенту. На сегодняшний день основной теорией развития ретинита Коатса считают сосудистую. Утолщение, гиалинизация сосудов, потеря эндотелиальных клеток сосудистой стенки в результате действия «каких-то» факторов приводит к нарушению гематоретинального барьера и к сосудистым мальформациям (телеангиоэктазии, микро-, макроаневризмы). Сосудистые нарушения способствуют экссудации липидов, развитию ишемии сетчатки и активации VEGF [1, 8, 9, 12]. Ранее проведённые исследования доказали, что интравитреальное введение анти-VEGF препаратов эффективно в лечении ретинальных артериальных макроаневризм и макулярного отёка различного генеза [13].

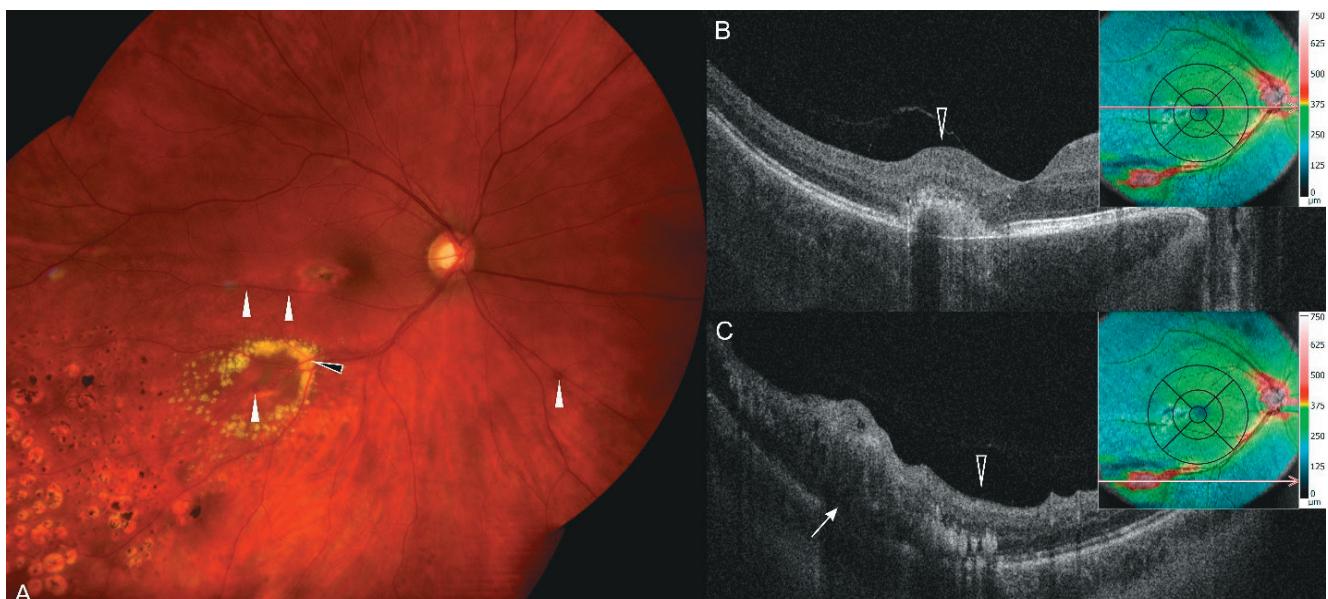


РИС. 5.

А. – фото глазного дна: белые стрелки указывают на ретинальные артериальные макроаневризмы, черная стрелка с белым контуром на отложения твердого экссудата по ходу нижне-височной аркады. **Б.** ОКТ. Горизонтальный В-скан через центр с картой толщины сетчатки. Деформация фoveолярного профиля. Юкстафовеолярно интрапретинальный гиперрефлективный очаг, блокирующий подлежащую сетчатку, обозначен черной стрелкой с белым контуром. **С.** ОКТ. Горизонтальный В-скан по ходу нижне-височной сосудистой аркады через ретинальную артериальную макроаневризму с картой толщины сетчатки. Белая стрелка указывает на разрушение наружных слоев сетчатки

FIG. 5.

A. – fundus image: white arrows point to retinal arterial macroaneurysms, black arrow with white outline points to hard exudate deposits along the inferotemporal arcade. **B.** OCT. Horizontal B-scan through the center with retinal thickness map. Deformation of the foveolar profile. Juxtafoveal intraretinal hyperreflective lesion blocking the underlying retina is indicated by a black arrow with white outline. **C.** OCT. Horizontal B-scan along the inferotemporal vascular arcade through the retinal arterial macroaneurysm with retinal thickness map. The white arrow points to destruction of the outer retinal layers

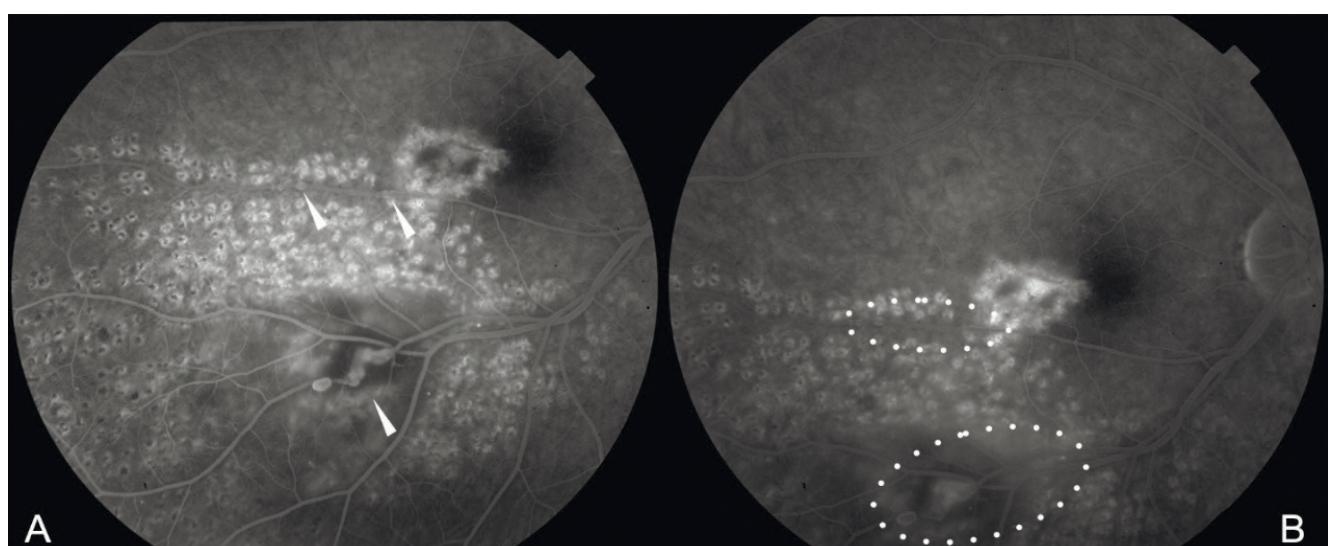


РИС. 6.

А. – ФАГ: белые стрелки указывают на множественные мешотчатые и веретенообразные аневризматические расширения (макроаневризмы) в системе нижней височной ветви центральной артерии сетчатки. **Б.** пунктир в виде эллипса указывает на умеренную экстравазацию красителя в проекции макроаневризм

FIG. 6.

A – FAG: white arrows point to multiple saccular and fusiform aneurysmal dilatations (macroaneurysms) in the inferior temporal branch of the central retinal artery. **B.** The dotted elliptical line indicates moderate dye extravasation in the projection of the macroaneurysms

**РИС. 7.**

А. – фото глазного дна: белые стрелки указывают на ретинальные артериальные макроаневризмы, черная стрелка с белым контуром – на отложения твердого экссудата по ходу нижне-височной аркады. **В.** ОКТ. Горизонтальный В-скан. Деформация фовеолярного профиля. Юкстафовеолярно интрапретинальный средней рефлективности очаг, блокирующий подлежащую сетчатку обозначен черной стрелкой с белым контуром

FIG. 7.

А. – fundus image: white arrows point to retinal arterial macroaneurysms, black arrow with white outline points to hard exudate deposits along the inferotemporal arcade. **В.** OCT. Horizontal B-scan. Foveal profile deformation. Juxtafoveal intraretinal lesion of medium reflectivity blocking the underlying retina is indicated by a black arrow with white outline

Поданным зарубежных авторов у пациентов с ретинитом Коатса определяется повышенная концентрация VEGF во влаге передней камеры и стекловидном теле [10, 12]. Повышение уровня VEGF связывают с развитием ишемии сетчатки, при этом роль VEGF в патогенезе ретинита Коатса сомнительна. Учитывая полученные данные, активно обсуждается возможность применения анти-VEGF препаратов в качестве дополнительного метода лечения (неoadъювантной или адъювантной терапии) наряду с лазеркоагуляцией [14-17].

С одной стороны, анализ данных зарубежной и отечественной литературы показывает эффективность анти-VEGF препаратов при лечении пациентов с ретинитом Коатса [14-18]. В тоже время имеются и другие данные. Группой авторов проведён ретроспективный обзор случаев по результатам лечения ретинита Коатса (начальные стадии 1-3А по Шилдсу), эффективность оценивали по остроте зрения и динамике изменений на глазном дне. Были проанализированы результаты лечения монотерапией анти-VEGF препаратами 69 глаз, а также стандартного лечения 96 глаз с применением лазеркоагуляции

сетчатки. Получены противоречивые данные. Применение анти-VEGF препаратов (от 1 до 5 инъекций) в качестве монотерапии при лечении ретинита Коатса в 33,3 % привело к резорбции субретинальной жидкости и твёрдых экссудатов. Однако, наличие активных сосудистых мальформаций требовало проведения их лазеркоагуляции. Применение в качестве монотерапии лазеркоагуляции, по данным авторов, привело к улучшению или стабилизации ретинита Коатса (в начальных стадиях) в 39 % случаев, однако, не всегда это сопровождалось повышением остроты зрения [19]. Таким образом, применение анти-VEGF терапия улучшает прогноз заболевания даже в самых сложных случаях ретинита Коатса, но не приводит к длительной ремиссии или излечению пациента [18, 19]. Лазерная коагуляция сетчатки в начальных стадиях ретинита Коатса остается основным методом лечения [2, 16, 19].

На примере нашего клинического случая показаны преимущества комбинированного поэтапного лечения ретинита Коатса. Выраженное усиление экссудативных проявлений в макулярной области и по ходу нижне-височной аркады после лазеркоагуляции сетчатки (ограничительная, барраж макулы) не позволило бы провести следующий этап лазерного лечения без серьёзных осложнений. Поэтому применение анти-VEGF препаратов в качестве адъювантной терапии оптимально для создания благоприятных условий для следующего этапа лазеркоагуляции. Комбинированное поэтапное лечение ретинита Коатса у данной пациентки позволило стабилизировать патологический процесс и сохранить высокую остроту зрения. Таким образом, комбинированное лечение (лазеркоагуляция сетчатки и анти-VEGF терапия) ретинита Коатса показало хорошие результаты. Возможно использование анти-VEGF препаратов в качестве адъювантной терапии в зависимости от преобладания тех или иных симптомов. Не стоит также забывать о том, что течение ретинита Коатса у взрослых пациентов часто ассоциировано с гиперхолестеринемией, поэтому необходимо проведение липидограммы и назначение адекватной коррекции выявленных нарушений, что способствует снижению экссудации холестерина [3, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретинит Коатса — это заболевание, требующее постоянного наблюдения и при необходимости проведения адекватного лечения, которое зависит от стадии болезни и в настоящее время остается на усмотрение врача-офтальмолога, так как нет единого протокола лечения. Основным методом лечения ретинита Коатса остается лазеркоагуляция. Применение лазеркоагуляции, как монотерапии, возможно только при периферической локализации в начальных стадиях ретинита Коатса. В связи с этим применение анти-VEGF препаратов может быть использовано в качестве адъювантной терапии к лазеркоагуляции сетчатки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ucgul AY, Özdek Ş. Coats' Disease: A Comprehensive Review of Its Pathophysiology, Diagnosis, and Advances in Treatment. *Semin Ophthalmol.* 2025; 40(6): 458-473. doi: 10.1080/08820538.2024.2447965
- Tsai ASH, Wang CT, Lee TC, Nagiel A, Matsunaga K, Harper CA, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes in Unilateral Coats Disease: A Global Collaborative Study. *Ophthalmol Retina.* 2025; 9(6): 570-579 doi: 10.1016/j.oret.2024.11.017
- Лазерная хирургия сетчатки / под ред. проф. А.Г. Щуко. И.: Иркутский филиал. ФГАУ «НИИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 2019. [Laser retinal surgery / edited by prof. A.G. Shchuko. I.: Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 2019. (In Russ.)].
- Демченко Е.Н., Денисова Е.В., Коголева Л.В., Белова М.В., Осипова Н.А. Эффективность лазеркоагуляции сетчатки у детей с болезнью Коатса. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2022; 17(3): 5-13. [Demchenko EN, Denisova EV, Kogoleva LV, et al. The effectiveness of retinal laser coagulation in children with Coats disease. *Russian pediatric ophthalmology.* 2022; 17(3): 5-13. (In Russ.)]. doi: 10.17816/rpoj108456
- Shields JA, Shields CL, Honavar SG, et al. Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131: 572-583. doi: 10.1016/s0002-9394(01)00896-0
- Шамшинова А.М. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Москва; 2001. [Shamshinova AM. Hereditary and congenital diseases of the retina and optic nerve. Moscow: Meditsina; 2001 (In Russ.)].
- .Коголева Л.В., Иванова М.С., Демченко Е.Н., Судовская Т.В., Бобровская Ю.А., Кокоева Н.Ш., и др. Особенности клинических проявлений, течения и результаты лечения ретинита Коатса у детей. *Российский офтальмологический журнал.* 2023; 16(1): 41-46. [Kogoleva LV, Ivanova MS, Demchenko EN, Sudovskaya TV, Bobrovskaya JA, Kokoeva NSh, et al. Clinical manifestation, course and treatment results of Coats disease in children. *Russian Ophthalmological Journal.* 2023; 16(1): 41-46. (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-1-41-46
- Sen M, Shields CL, Honavar SG, Shields JA. Coats disease: An overview of classification, management and outcomes. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67(6): 763-771. doi: 10.4103/ijo.IJO_841_19
- Щуко А.Г., Букина В.В., Юрьева Т.Н., Злобина А.В., Акуленко М.В. Тактика ведения пациентов с болезнью Коатса. *Современные технологии в офтальмологии.* 2017; 1: 359-362. [Shchuko AG, Bukina VV, Yuryeva TN, et al. Tactics of managing patients with Coats' disease. *Modern technologies in ophthalmology.* 2017; 1: 359-362. (In Russ.)].
- Гурко Т.С., Гайдин А.П. Клинические особенности и лечение ретинита Коатса. *Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки.* 2017; 22(4): 638-642. [Gurko TS, Goydin AP. Clinical picture and treatment of Coats' retinitis. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki.* 2017; 22(4): 638-642. (In Russ.)]. doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-4-638-642
- Levinson JD, Hubbard GB. 577-NM yellow laser photocoagulation for Coats disease. *Retina.* 2016; 36(7): 1388-1394. doi: 10.1097/IAE.0000000000000874
- Elwood KF, Fleege SM, Bradfield YS, Altawee MM. Coats' Disease in a Patient with Cornelia de Lange Syndrome: Management with Laser and Bevacizumab. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2023; 60(4): e45-e48. doi: 10.3928/01913913-20230619-03
- Cho WH, Chiang WY, Chen CH, Kuo HK. To treat or not to treat: a clinical series of retinal arterial macroaneurysms: A single-center retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (5): e19077. doi: 10.1097/MD.00000000000019077
- Shields CL, Udyaver S, Dalvin LA, Lim LS, et al. Coats disease in 351 eyes: Analysis of features and outcomes over 45 years (by decade) at a single center. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67(6): 772-783. doi: 10.4103/ijo.IJO_449_19
- Zhang L, Ke Y, Wang W, Shi X, Hei K, Li X. The efficacy of conbercept or ranibizumab intravitreal injection combined with laser therapy for Coats' disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018; 256(7): 1339-1346. doi: 10.1007/s00417-018-3949-116
- Stephen M, Temkar S, Periyandavan J, Basa K. A brief review on Adult-Onset Coats' Disease. *Rom J Ophthalmol.* 2024; 68(3): 212-218. doi: 10.22336/rjo.2024.40
- Li S, Deng G, Liu J, Ma Y, Lu H. The effects of a treatment combination of anti-VEGF injections, laser coagulation and cryotherapy on patients with type 3 Coat's disease. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17(1): 76. doi: 10.1186/s12886-017-0469-4
- Сидоренко Е.Е. Использование ингибитора VEGF (афлиберцепт) при ретините Коатса у детей. *Российская детская офтальмология.* 2018; 3: 47-52. [Sidorrenko EE. Use of a VEGF inhibitor (afibbercept) in Coats' retinitis in children. *Russian Children's Ophthalmology.* 2018; 3: 47-52. (In Russ.)].
- Utami AN, Barliana JD. Efficacy of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection compared to focal therapy in pediatric patients with Coats disease. *Ophthalmologica Indonesiana.* 2022; 48(2): 127-140. doi: 10.35749/journal.v48i2.100602

Сведения об авторах

Букина Вера Васильевна – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, заведующая 3-м офтальмологическим отделением ИФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; e-mail: bukina.viera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5343-0691>

Щуко Андрей Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ИФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; заведующий кафедрой офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующий кафедрой глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: if@mntk.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4264-4408>

Жукова Светлана Ивановна – кандидат медицинских наук, заведующая диагностическим отделением, врач-офтальмолог высшей категории ИФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; e-mail: zhukswetlana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Юрьева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ИФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Борисова Анна Валентиновна – врач-офтальмолог 3-го офтальмологического отделения, ИФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; E-mail: anyborisbb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0851-819X>

Information about the authors

Vera V. Bukina – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Head of the 3rd ophthalmology department of Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; e-mail: bukina.viera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5343-0691>

Andrey G. Shchuko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Head of the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University; e-mail: if@mntk.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4264-4408>

Svetlana I. Zhukova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Diagnostic Department, ophthalmologist of the Irkutsk Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; e-mail: zhukswetlana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Tatiana N. Iureva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Professor at the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University; e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Anna V. Borisova – Ophthalmologist of the 3rd ophthalmology department of Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; e-mail: anyborisbb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0851-819X>

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

OPHTHALMOLOGY

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КРЫЛОНЁБНОЙ БЛОКАДЫ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ДОНОРСКОЙ РОГОВИЦЫ

Олещенко И.Г.^{1,2},
Юрьева Т.Н.^{1,2,3}

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664017, г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, Россия)

³ Иркутская Государственная Медицинская Академия Постдипломного Образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Олещенко Ирина Геннадьевна,
e-mail: iga.oleshenko@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Кератопластика является хирургической операцией по пересадке роговицы, при которой донорский трансплантат заменяет поврежденную роговицу пациента. Несмотря на высокую эффективность, процедура связана с риском послеоперационных осложнений, (высокое внутриглазное давление (ВГД) и воспалительная реакция), способствующих развитию болевого синдрома и повышению риска отторжения трансплантата из-за нарушения иммунных привилегий.

Цель. Оценить эффективность обезболивания и противовоспалительного действия крылонёбной блокады (КНБ) в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших сквозную кератопластику.

Материал и методы. В исследование включены 56 пациентов, разделённых на две группы: 1-я группа ($n = 28$) получала КНБ левобутиракаином 0,5 % (4 мл) в течение 3 дней, 2-я группа ($n = 28$) – стандартное обезболивание НПВС (кетопрофен) и препараты для снижения внутриглазного давления (ацетазоламид, тимолол). Оценивали субъективные болевые ощущения (цифровая рейтинговая шкала – ЦРШ), наличие дискомфорта и ощущения инородного тела в глазу, уровень ВГД и уровень цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) в слезной жидкости пациентов на 1, 3 и 5 сутки после операции.

Результаты. В 1-й группе средняя степень боли по ЦРШ – $1,2 \pm 0,6$ балла (7,14 % пациентов), во 2-й группе – $2,9 \pm 1,2$ балла (21,4 %) ($p \leq 0,05$). В 1 сутки после операции в 1-й группе уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 выросли в 4,3 и 1,5 раза соответственно ($p = 0,002$; $p = 0,001$), во 2-й группе в 4,9 и 2,1 раза ($p = 0,001$ и $p = 0,002$). Концентрация ИЛ-10 в 1-й группе возросла до $2,61 \pm 2,3$ нг/мл на 1 сутки и $3,08 \pm 2,6$ нг/мл на 3 сутки ($p = 0,0011$; $p = 0,0015$), в 2-й группе изменений отмечено не было. Соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10 было значительно ниже в 1-й группе на 3 сутки – $112,18 \pm 78,55$, по сравнению с результатами во 2-й группе – $313,96 \pm 109,87$ ($p = 0,0000$). Корреляция между ИЛ-8 и ВГД на 3 сутки: $r = 0,8$ ($p = 0,0000$) во 2-й группе и $r = 0,6$ ($p = 0,0049$) в 1-й группе.

Заключение. После операции по поводу трансплантации донорской роговицы, крылонёбная блокада модулирует цитокиновый профиль с выраженным противовоспалительным эффектом, благодаря чему является эффективным компонентом комплексного послеоперационного лечения пациентов, способствующим уменьшению болевого синдрома и контролю ВГД.

Ключевые слова: крылонебная блокада, кератопластика, интерлейкины, левобутиракаин

Статья поступила: 05.09.2025

Статья принята: 07.11.2025

Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Олещенко И.Г., Юрьева Т.Н. Эффективность крылонёбной блокады в послеоперационном лечении пациентов после трансплантации донорской роговицы. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 143-149. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.16

PTERYGOPALATINE BLOCK EFFECTIVENESS IN POSTOPERATIVE PERIOD AFTER DONOR CORNEA TRANSPLANTATION

**Oleshchenko I.G.^{1,2},
Iureva T.N.^{1,2,3}**

¹ Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Ministry of health of the Russian Federation (337 Lermontov str., 664033 Irkutsk, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnogo Vosstaniya str., 1, 664003 Irkutsk, Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Yubileinii dstr., 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author:

Irina G. Oleshchenko,

e-mail: iga.oleshenko@mail.ru

RESUME

Keratoplasty is a surgical procedure for corneal transplantation, in which a donor graft replaces the patient's damaged cornea. Despite its high efficacy, the procedure carries a risk of postoperative complications (high level of intraocular pressure (IOP) and inflammatory reaction), which contribute to the development of pain syndrome and increase the risk of graft rejection due to the disruption of immune privilege.

The aim. *To evaluate the efficacy of analgesia and the anti-inflammatory effect of pterygopalatine block (PPB) in the early postoperative period in patients after penetrating keratoplasty.*

Material and methods. *The study included 56 patients divided into two groups: Group 1 (n = 28) received PPB with 0.5 % levobupivacaine (4 ml) for 3 days, Group 2 (n = 28) received standard analgesia with NSAIDs (ketoprofen) and intraocular pressure-lowering medications (acetazolamide, timolol). Subjective pain sensations (NRS – numeric rating scale), the presence of discomfort and foreign body sensation in the eye, ocular hypertension, and the level of cytokines (IL-6, IL-8, IL-10) in the patients' tear fluid were assessed on days 1, 3, and 5 after surgery.*

Results. *In Group 1, the mean pain level on the NRS was 1.2 ± 0.6 points (7.14 % of patients), while in Group 2 it was 2.9 ± 1.2 points (21.4 %) (p ≤ 0.05). On day 1 after surgery, in Group 1, the levels of IL-6 and IL-8 increased by 4.3 and 1.5 times, respectively (p = 0.002; p = 0.001), whereas in Group 2 they increased by 4.9 and 2.1 times (p = 0.001, p = 0.002). The concentration of IL-10 in Group 1 increased to 2.61 ± 2.3 ng/ml on day 1 and to 3.08 ± 2.6 ng/ml on day 3 (p = 0.0011; p = 0.0015), while no significant changes were observed in Group 2. The IL-6/IL-10 and IL-8/IL-10 ratios were significantly lower in Group 1 on day 3 (112.18 ± 78.55) compared to Group 2 (313.96 ± 109.87) (p = 0.0000). The correlation between IL-8 and IOP on day 3 was r = 0.8 (p = 0.0000) in Group 2 and r = 0.6 (p = 0.0049) in Group 1.*

Conclusion. *After donor cornea transplantation, pterygopalatine block modulates the cytokine profile with a pronounced anti-inflammatory effect, making it an effective component of comprehensive postoperative treatment. It contributes to reduced pain and improved IOP control in patients.*

Keywords: pterygopalatine block, keratoplasty, interleukins, levobupivacaine

Received: 05.09.2025

Accepted: 07.11.2025

Published: 26.11.2025

For citation: Oleshchenko I.G., Iureva T.N. Pterygopalatine block effectiveness in postoperative period after donor cornea transplantation. *Acta biomedica scientifica.* 2025; 10(5): 143-149. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.16

Крылонёбный ганглий важный нейрофизиологический центр, участвующий не только в вегетативной, но и в сенсорной регуляции лицевой зоны. Его сложное строение включает парасимпатические, ноцицептивные и симпатические волокна, такое анатомическое и функциональное строение обуславливает возможность воздействовать на различные нервные пути посредством крылонёбной блокады (КНБ) [1]. Благодаря легкому доступу и разнообразию подходов, КНБ получила широкое применение в интервенционном лечении головной и лицевой боли различного генеза [2]. Регионарная анестезия, включая КНБ, оказывает мощный противовоспалительный эффект, частично за счёт блокады симпатических нервных волокон, что снижает высвобождение провоспалительных медиаторов [3].

Дополнительный вклад в противовоспалительное действие вносят местные анестетики, которые ингибируют миграцию и активацию нейтрофилов, уменьшая таким образом воспалительную реакцию [4]. Клинические данные подтверждают, что применение регионарной анестезии снижает интенсивность и длительность постоперационного воспаления, уменьшает потребность в опиоидных анальгетиках и улучшает восстановительный период [5]. Воспаление после операции сопровождается сложной регуляцией про- и противовоспалительных медиаторов, включая ключевые цитокины IL-6, IL-8 и IL-10. Уровни IL-6 изменяются в зависимости от фазы и характера иммунного ответа, что отражает динамику воспалительного процесса; IL-8 играет важную роль в начальной стадии активации и миграции нейтрофилов, ответственных за развитие раннего воспаления, однако его избыток ассоциируется с повышенным риском осложнений [6]. Повышение уровня противовоспалительного IL-10 оказывает иммунорегуляторное действие, способствуя снижению воспаления и улучшая выживаемость трансплантатов за счёт индукции толерогенных клеток и подавления активации Т-лимфоцитов [7]. Особую значимость такие механизмы имеют при трансплантации роговицы, где соотношение про- и противовоспалительных факторов влияет на исход операции [8]. Нарушение баланса воспалительных процессов может приводить к неблагоприятным последствиям, включая иммуноопосредованное отторжение трансплантата и замедление регенерации ткани.

Таким образом, регуляция постоперационного воспаления посредством регионарной анестезии и целенаправленного контроля цитокинового профиля является перспективным направлением улучшения хирургических исходов и реабилитации пациентов, что подтверждается результатами современных исследований.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность обезболивания и противовоспалительного действия крылонёбной блокады (КНБ) в раннем постоперационном периоде у пациентов, перенесших сквозную кератопластику.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено продольное рандомизированное сплошное исследование и было одобрено Локальным этическим комитетом Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» протокол № 2 от 15.01.2024.

В исследование включено 56 пациентов, перенесших сквозную кератопластику с пересадкой донорской роговицы. Пациенты были распределены на две группы:

1-ая группа ($n = 28$) – постоперационное обезболивание и контроль ВГД осуществляли с помощью крылонёбной блокады левобутириканином 0,5 % в объёме 4,0 мл в течение трёх суток;

2-ая группа ($n = 28$) – обезболивание проводили нестероидными противовоспалительными средствами (кетопрофена 2,0 мг внутримышечно при боли), снижение офтальмогипертензии – ацетазоламидом 0,5 г 1 раз в день и тимололом 0,5 % дважды в день по стандартной схеме.

Критерии включения: показания к выполнению трансплантации роговицы (сквозной кератопластики) по поводу помутнения роговицы после травм, инфекций, выраженный кератоконус.

Критерии исключения: наличие аллергии на местные анестетики, отказ пациента от участия в исследовании.

Оценивали субъективные ощущения пациентов: степень боли по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), где 0 – «отсутствие боли», а 10 – «максимально возможная, невыносимая, нестерпимая боль», также отмечали наличие у пациентов дискомфорта и ощущения инородного тела в глазу. Уровень внутриглазного давления (ВГД) измеряли по Маклакову. Концентрацию цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10) в слёзной жидкости определяли на 1, 3 и 5 сутки после операции на многофункциональном микропланшетном фотометре Immunochem-2100 с 8-канальной оптической системой считывания в 96-луночных планшетах методом ИФА с использованием наборов ИЛ-6-ИФА-Бест, ИЛ-8-ИФА-Бест, ИЛ-10-ИФА-Бест (Вектор Бест).

Исследование было проведено на базе Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» в период с 16.01.2024 по 20.12.2024 год.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Характер распределения полученных данных проверяли по критерию Шапиро – Уилка, так как распределение было нормальным, данные были представлены в виде среднего (M), со стандартным отклонением (SD). В качестве меры презентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения средних значений двух групп использовали t-критерий Стьюдента. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало

нормальному, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа. При анализе взаимосвязей использовали корреляцию Пирсона. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ субъективных ощущений представлен на рисунке 1. Было выявлено, что в 1-й группе средней степени выраженности болевой синдром по ЦРШ составлял $1,2 \pm 0,6$ балла у 7,14 % пациентов ($n = 2$), тогда как во 2-й группе он был значительно выше – $2,9 \pm 1,2$ ($p \leq 0,05$) у 21,4 % ($n = 6$) пациентов. Жалобы на дискомфорт и ощущение инородного тела в глазу отмечены в равных процентах у 6 пациентов (21,4 %) в 1-й группе и у 2 (7,1 %) и 14 (50 %) пациентов во второй группе, соответственно.

Частота офтальмогипертензии на 2 и 3 сутки после операции во 2-й группе была почти вдвое выше и составила 21,4 %, чем в 1-й группе 10,7 % ($p \leq 0,05$), что указывает на лучший контроль ВГД при использовании КНБ.

Сравнительный анализ цитокинового профиля в слёзной жидкости представлен на рисунке 2. На 1 сутки после операции у пациентов 1-й группы концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 увеличились в 4,3 и 1,5 раза соответственно ($p = 0,002$; $p = 0,001$) по сравнению

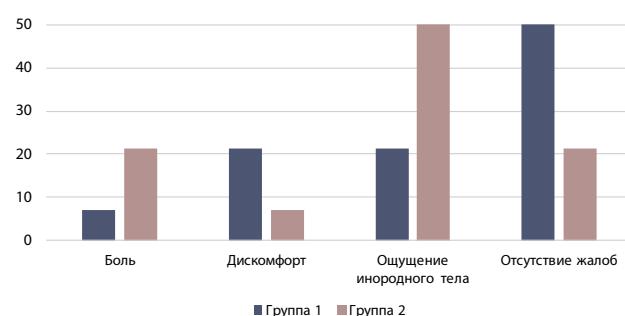


РИС. 1.

Характеристика субъективных ощущений в ранний постоперационный период в группах (%)

FIG. 1.

Characteristics of subjective sensations in the early postoperative period in groups (%)

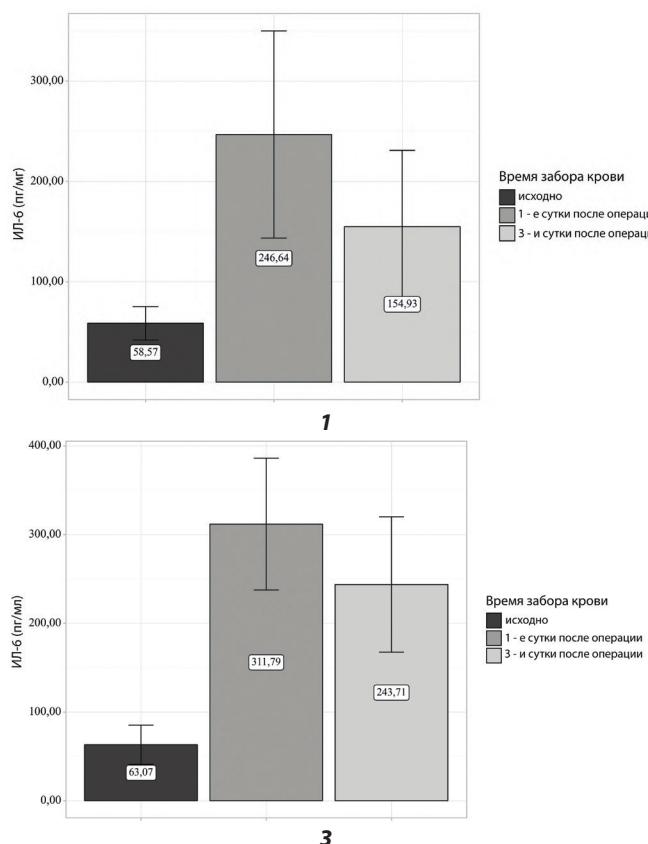


РИС. 2.

Динамика изменения ИЛ-6 и ИЛ-8 на этапах исследования в группах (1 – динамика изменения ИЛ-6 у пациентов 1-й группы; 2 – динамика изменения ИЛ-8 у пациентов 1-й группы; 3 – динамика изменения ИЛ-6 у пациентов 2-й группы; 4 – динамика изменения ИЛ-8 у пациентов 2-й группы)

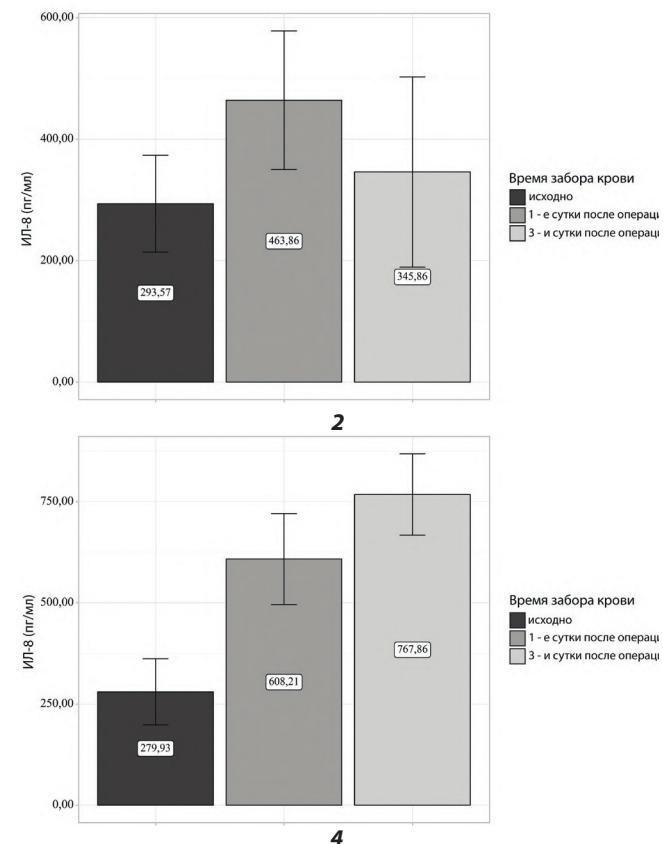


FIG. 2.

Dynamics of changes in IL-6 and IL-8 at the stages of the study in groups (1 – dynamics of changes in IL-6 in patients of the 1st group; 2 – dynamics of changes in IL-8 in patients of the 1st group; 3 – dynamics of changes in IL-6 in patients of the 2nd group; 4 – dynamics of changes in IL-8 in patients of the 2nd group)

с исходными значениями с последующим снижением на 3 сутки ($p = 0,003$; $p = 0,001$). У пациентов 2-ой группы уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 также повысились на 1 сутки (4,9 и 2,1 раза соответственно, $p = 0,001$ и $p = 0,002$), однако на 3 сутки сохранялся высокий уровень ИЛ-6, вместе с этим наблюдалось дальнейшее увеличение концентрации ИЛ-8 ($p = 0,000$).

Концентрация противовоспалительного ИЛ-10 в 1-ой группе достоверно возросла на 1 и 3 сутки после операции до $2,61 \pm 2,3$ нг/мл и $3,08 \pm 2,6$ нг/мл ($p = 0,0011$; $p = 0,0015$), в то время как во 2-ой группе значимых изменений уровня ИЛ-10 не наблюдалось, результаты составили $2,44 \pm 1,7$ нг/мл ($p = 0,0002$). Межгрупповая разница по уровню ИЛ-10 на 3 сутки была статистически значимой ($p = 0,0002$).

Оценка соотношения цитокинов-антагонистов ИЛ-6/ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10, как одного из критериев патофизиологических механизмов послеоперационного воспаления и заживления, продемонстрировала у пациентов 1 группы с применением крылонёбной блокады в схеме послеоперационного лечения следующие соотношения концентраций: ИЛ-6/ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10 были достоверно меньше на 3 сутки после операции по сравнению со значениями, полученными у пациентов 2 группы (табл. 1). Эти данные свидетельствуют

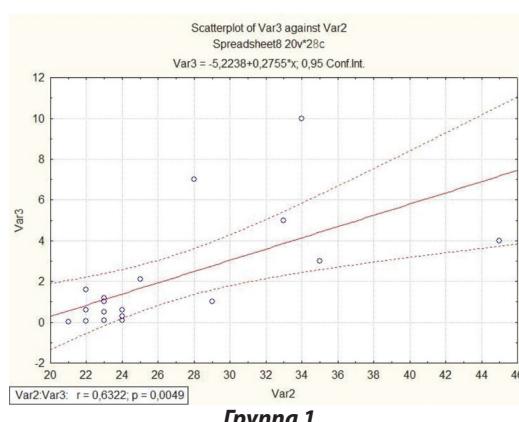
о меньшей активности воспалительного процесса у пациентов 1-ой группы.

Корреляционный анализ выявил прямую положительную связь между уровнем ИЛ-8 и ВГД на 3 сутки: $r = 0,8$ ($p = 0,0000$) во 2-ой группе и $r = 0,6$ ($p = 0,0049$) в 1-ой группе (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Крылонёбный узел является ключевой мишенью для проведения блокад, будучи узлом вне черепа, доступным для минимально инвазивного вмешательства. Он включает парасимпатические нервные волокна, которые синапсируют непосредственно в ганглии, а также чувствительные и симпатические волокна, проходящие через узел без синапсов. Это уникальное строение позволяет крылонёбному ганглию служить важным узлом для модуляции вегетативной и чувствительной иннервации области лица и глазного яблока [9].

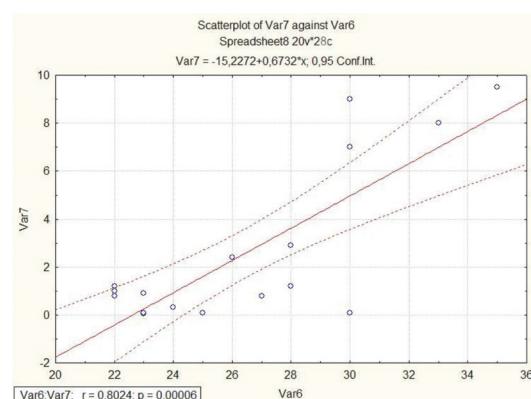
В нашем исследовании показано, что применение КНБ в схеме послеоперационного обезболивания после сквозной трансплантации донорской роговицы не только эффективно обеспечивает анальгезию,



Группа 1

РИС. 3.

Корреляция между ИЛ-8 и уровнем ВГД в послеоперационном периоде



Группа 2

FIG. 3.

Correlation between IL-8 and post-op IOP level

ТАБЛИЦА 1

СООТНОШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ИЛ-6/ИЛ-10 И ИЛ-8/ИЛ-10 НА 3 СУТКИ ПОСЛЕ СКВОЗНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ В ГРУППАХ

	ИЛ-6/ИЛ-10 IL-6/IL-10		ИЛ-8/ИЛ-10 IL-8/IL-10		p
	Исходно	3 сутки	Исходно	3 сутки	
Группа 1	$29,40 \pm 11,44$	$50,25 \pm 18,67$	$148,28 \pm 107,11$	$112,18 \pm 78,55$	0,0000
Группа 2	$31,40 \pm 13,67$	$99,64 \pm 32,22$	$139,36 \pm 111,44$	$313,96 \pm 109,87$	0,0000

Примечание: p – межгрупповая разница по t -критерию Стьюдента.

TABLE 1

THE RATIO OF IL-6/IL-10 AND IL-8/IL-10 CONCENTRATIONS ON THE 3RD DAY AFTER PENETRATING KERATOPLASTY IN GROUPS

но и оказывает значительный противовоспалительный эффект. КНБ способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 в слёзной жидкости, одновременно поддерживая и повышая уровень противовоспалительного IL-10, что улучшает баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Эти результаты соответствуют данным обзорных и клинических исследований, демонстрирующих ключевую роль IL-6 и IL-8 в раннем воспалительном ответе после хирургического вмешательства, а также иммунорегуляторную функцию IL-10 в улучшении выживаемости трансплантата [10, 11]. Повышение IL-10 способствует подавлению провоспалительных цитокинов и улучшению послеоперационного иммунного баланса [12]. В группе без КНБ было зафиксировано значительное усиление дисбаланса цитокинов с преобладанием провоспалительных IL-6 и IL-8, которые участвуют в воспалительных процессах и могут сопровождать аллоантigenную активацию, что повышает риск развития воспалительных осложнений. Соотношение IL-6/IL-10 является важным прогностическим маркером, что подтверждается исследованиями в других областях медицины, например, при сепсисе и после кардиохирургических вмешательств, где его снижение ассоциируется с улучшением клинических исходов [13]. Положительный клинический эффект КНБ, продемонстрированный в нашем исследовании, вероятно, обусловлен патогенетической связью между уровнем интерлейкинов IL-6, IL-8, с подъемом ВГД и со степенью воспалительной реакции глаза в ответ на хирургическое вмешательство. Полученные нами результаты указывают на то, что снижение активности воспалительного процесса при применении КНБ в послеоперационном периоде происходит посредством подавления его патогенетических механизмов вследствие медикаментозной денервации.

Таким образом, результаты нашего исследования обосновывают перспективность применения КНБ как эффективного метода модуляции послеоперационного воспалительного ответа для снижения субъективного дискомфорта у пациентов и рисков возможных осложнений с целью повышения качества жизни пациентов и вероятности успешного приживления трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Крылонёбная блокада после трансплантации донорской роговицы модулирует цитокиновый профиль с выраженным противовоспалительным эффектом, благодаря чему является эффективным компонентом комплексного послеоперационного лечения пациентов, способствующим уменьшению болевого синдрома и контролю ВГД.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Robbins MS, Robertson CE, Kaplan E, Ailani J, Charleston L, Kuruvilla D, et al. The Sphenopalatine Ganglion: Anatomy, Pathophysiology, and Therapeutic Targeting in Headache. *Headache*. 2016; 56(2): 240-258. doi: 10.1111/head.12729
2. Олещенко И.Г., Юрьева Т.Н., Заболотский Д.В. Эффективность применения крылонебной блокады с целью обезболивания: мета-анализ. Кубанский научный медицинский вестник. Кубанский научный медицинский вестник. 2023; 30(2): 76-88. [Oleshchenko IG, Iureva TN, Zabolotskii DV. The Analgetic Efficacy of Pterygopalatine Blockade for Pain Treatment in Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(2): 76-88. (In Russ.)]. doi: 10.25207/1608-6228-2023-30-2-76-88
3. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2000; 93(3): 858-875. doi: 10.1097/00000542-200009000-00038
4. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andreae DA, et al. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 4(4): CD007105. doi: 1002/14651858.CD007105.pub3
5. Kim HJ, Roychoudhury P, Lohia S, Kim JS, Kim HT, Ro YJ, et al. Comparison of General and Spinal Anaesthesia on Systemic Inflammatory Response in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Propensity Score Matching Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(11): 1250. doi: 10.3390/medicina57111250
6. Созуракова Е.А., Громакина Е.В., Мозес В.Г. Современные представления о воспалении и регенерации при проникающих ранениях роговицы. *Офтальмология*. 2020; 17(2): 181-187. [Sozurakova EA, Gromakina EV, Mozes VG. Features of the Content of Cellular Messengers of Inflammation in Eye Injuries. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17(2):181-187. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2020-2-181-187
7. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Ченцова Е.В., Шамхалова Х.М. Механизмы иммунорегуляции и трансплантационный иммунитет при пересадках роговицы. *Медицинская иммунология*. 2020; 22(1): 61-76. [Neroev V, Balatskaya N, Chentsova E, Shamkhalova Kh. Mechanisms of immune regulation and transplantation immunity in corneal transplants. *Medical Immunology*. 2020; 22(1): 61-76. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-MOI-1768
8. Lu X, Ru Y, Chu C, Lv Y, Gao Y, Jia Z, et al. Lentivirus-mediated IL-10-expressing Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells promote corneal allograft survival via upregulating lncRNA 003946 in a rat model of corneal allograft rejection. *Theranostics*. 2020; 10(18): 8446-8467. doi: 10.7150/thno.31711
9. Penal, Knoepfler ML, Irwin A, Zhu X, Kohan LR. Sphenopalatine Ganglion Blocks in the Management of Head and Neck Cancer-Related Pain: A Case Series. *AAPract*. 2019; 13(12): 450-453. doi: 10.1213/XAA.0000000000001106

10. Tahvildari M, Emami-Naeini P, Omoto M. Treatment of donor corneal tissue with immunomodulatory cytokines: a novel strategy to promote graft survival in high-risk corneal transplantation. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 971. doi: 10.1038/s41598-017-01065-z

11. Zhu J, Inomata T, Di Zazzo A, Kitazawa K, Okumura Y, Coassin M, et al. Role of Immune Cell Diversity and Heterogeneity in Corneal Graft Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(20): 4667. doi: 10.3390/jcm10204667

12. Джндоян З.Т., Баблумян А.Ю., Гиносян К.В., Шекоян С.В. Корреляционные связи между показателями интерлейкина-10 и интерлейкина-6 у больных периодической болезнью. *Терапевтический архив.* 2018; 90(3): 38-41. [Jndoyan ZT, Bablumyan AYu, Ginosyan KV, Shekoyan SV. Correlations between indicators of interleukin-10 and interleukin-6 in patients with periodic disease. *Terapevticheskii Arkhi.* 2018; 90(3): 38-41. (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890338-41

13. Pace Napoleone C, Aidala E, Cascarano MT, Deorsola L, Iannandrea S, Longobardo A, et al. Hemoadsorption Contribution in Failing Fontan Pediatric Heart Transplantation. *Cardiorenal Med.* 2024; 14(1): 67-73. doi: 10.1159/000535575

Сведения об авторах

Олещенко Ирина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующая отделением анестезиологии Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: iga.oleshenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1642-5276>

Юрьева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Information about the authors

Irina G. Oleshchenko – Cand. Sc. (Med.), anesthesiologist, head of anesthesiology department of Irkutsk branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; assistant of the department of anesthesiology and intensive care of Irkutsk state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: iga.oleshenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1642-5276>

Tatiana N. Iureva – Dr. Sc. (Med.), Professor, deputy director for science of Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; professor of the ophthalmology department of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; professor of the eye disease department of Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

OPHTHALMOLOGY

ЯЗВА РОГОВИЦЫ КАК ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Матненко Т.Ю.¹,
Батаева С.А.¹,
Выходцева О.Г.²,
Трофимова Е.И.³**

¹ ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, Россия)

² БУЗОО «Клиническая офтальмологическая больница имени В.П. Выходцева» (644024, г. Омск, ул. Лермонтова, 60, Россия)

³ ООО «Клинико-диагностический центр «Ультрамед» (644024, г. Омск, ул. Чкалова, 19/12, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Матненко Татьяна Юрьевна,
e-mail: tm501@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Язвы роговицы относятся к числу тяжелых заболеваний, которые с трудом поддаются лечению. Большинство случаев данной патологии имеют инфекционную этиологию при наличии предрасполагающих факторов риска, таких как ношение контактных линз, травмы глаза, хронические заболевания вспомогательного аппарата глаза, синдром сухого глаза. Особое значение в настоящее время имеет увеличение случаев язвы роговицы среди ВИЧ-инфицированных пациентов. ВИЧ приводит к истончению роговицы и образованию язвенного дефекта, а системный иммунодефицит способствует быстрому присоединению вторичной инфекции.

Цель. Описание клинического случая язвы роговицы с перфорацией как первого признака манифестации ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Для оценки клинического случая использовался ретроспективный анализ истории болезни пациентки, результатов лабораторных методов исследования.

Результаты. В работе представлен клинический пример, демонстрирующий возможность возникновения язвы роговицы с перфорацией на фоне иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-положительным статусом. Пациентка обратилась с язвой роговицы, осложненной перфорацией и фибринозно-пластическим придоциклитом. Локализация язвы у лимба, отсутствие рыхлой инфильтрации краев, высокие зрительные функции определили максимально щадящую хирургическую тактику в виде ушивания язвенного дефекта путем наложения корнео-лимбальных швов без отсепаровки и покрытия конъюнктивой.

Заключение. Своевременная медикаментозная терапия и хирургическое лечение привели к закрытию язвенного дефекта и восстановлению зрительных функций. Послеоперационное течение было гладким и не имело особенностей, несмотря на ВИЧ-позитивный статус пациентки и отсутствие терапии основного заболевания, так как язва роговицы с перфорацией была первым манифестным признаком, заставившим пациентку обратиться за медицинской помощью.

Ключевые слова: язва роговицы, перфорация роговицы, этиология язвы роговицы, ВИЧ-инфекция, медикаментозное лечение, хирургия роговицы

Статья поступила: 04.03.2025

Статья принята: 23.10.2025

Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Матненко Т.Ю., Батаева С.А., Выходцева О.Г., Трофимова Е.И. Язва роговицы как первое проявление ВИЧ-инфекции: клинический случай. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 150-154. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.17

CORNEAL ULCER AS THE FIRST MANIFESTATION OF HIV INFECTION: A CLINICAL CASE

Matnenko T.Yu.¹,
Bataeva S.A.¹,
Vykhodtseva O.G.²,
Trofimova E.I.³

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

² Omsk Clinical Ophthalmological
Hospital named after V.P. Vykhodtsev
(Lermontov str. 60, Omsk 644024,
Russian Federation)

³ Clinical and Diagnostic Center
«Ultramed» (Chkalova str. 19/12, Omsk
644024, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatyana Yu. Matnenko,
e-mail: tm501@mail.ru

RESUME

Background. Corneal ulcers are among the severe diseases that are difficult to treat. Most cases of corneal ulcers are caused by infectious etiology in the presence of predisposing risk factors, such as wearing contact lenses, eye injuries, chronic diseases of the accessory apparatus of the eye, dry eye syndrome. Of particular importance at present is the increase in cases of corneal ulcers among HIV-infected patients. HIV leads to thinning of the cornea and the formation of an ulcerative defect, and systemic immunodeficiency contributes to the rapid addition of a secondary infection.

The aim. Description of a clinical case of a corneal ulcer with perforation as the first sign of HIV infection.

Materials and methods. To assess the clinical case, we used a retrospective analysis of the patient's medical history and the results of laboratory research methods.

Results. This clinical example demonstrates the possibility of the occurrence of a corneal ulcer with perforation against the background of immunodeficiency caused by HIV-positive status. The patient came with a corneal ulcer complicated by perforation and fibrinous-plastic iridocyclitis. The localization of the ulcer at the limbus, the absence of loose infiltration of the edges, and high visual functions determined the gentlest surgical tactics in the form of suturing the ulcer defect by applying corneo-limbal sutures without separating the conjunctiva.

Conclusion. Timely drug therapy and surgical treatment led to the closure of the ulcer defect and restoration of visual functions. The postoperative course was smooth and had no peculiarities, despite the HIV-positive status of the patient and the lack of therapy for the underlying disease, since a corneal ulcer with perforation was the first manifest sign that forced the patient to seek medical help.

Keywords: corneal ulcer, corneal perforation, corneal ulcer etiology, HIV infection, drug treatment, corneal surgery

Received: 04.03.2025

Accepted: 23.10.2025

Published: 26.11.2025

For citation: Matnenko T.Yu., Bataeva S.A., Vykhodtseva O.G., Trofimova E.I. Corneal ulcer as the first manifestation of HIV infection: a clinical case. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 150-154. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.17

ОБОСНОВАНИЕ

Язва роговицы — это серьезное офтальмологическое заболевание, которое характеризуется повреждением эпителия и стromы роговицы, при отсутствии адекватного лечения ведет к потере зрения в связи с развитием гнойных осложнений вплоть до перфорации роговой оболочки, либо из-за формирования грубого помутнения как исхода воспалительно-деструктивного процесса. Факторы развития данной патологии разнообразны, возникновению язвенного дефекта роговицы обычно предшествует кератит, который может быть вызван травмами глаза, несоблюдением правил пользования контактными линзами, воспалением вспомогательного аппарата глаза, синдромом сухого глаза, несмыканием глазной щели, способствующими проникновению бактерий через первично поверхностный дефект эпителия в стому роговицы. Особое беспокойство вызывает увеличение случаев язв роговой оболочки среди ВИЧ-инфицированных пациентов. В настоящее время вирус иммунодефицита человека остается основной проблемой мирового здравоохранения. По данным Московского областного центра по борьбе со СПИД в Российской Федерации наблюдается высокий прирост числа пораженных ВИЧ в год. Так в 2021 году число ВИЧ-инфицированных с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции в Российской Федерации составляло 851,7 тыс. человек, по данным на 1 апреля 2022 года, их число превысило 1,5 млн. человек. ВИЧ-ассоциированные заболевания глаз встречаются у 70–80 % пациентов [1]. При этом проявления поражения переднего отрезка глаза отмечаются примерно у 50 % пациентов, среди них инфекционная патология роговицы составляет 5 %. У ВИЧ-инфицированных пациентов язвы роговой оболочки встречаются гораздо чаще, чем в общей популяции из-за обострения на фоне иммунодефицита сопутствующих инфекционных заболеваний [2]. Хорошее понимание клинической картины язв роговицы может помочь в дифференциальной диагностике и определении направления лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с данной патологией. Лечение язв роговой оболочки у носителей ВИЧ представляет особую сложность, поскольку нарушение иммунного статуса и сопутствующая антиретровирусная терапия влияют на эффективность консервативных методов и результатов хирургического вмешательства [3].

ЦЕЛЬ

Описание клинического случая язвы роговицы с перфорацией как первого признака манифестации ВИЧ-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлен клинический случай язвы роговицы с перфорацией у ВИЧ-инфицированной женщины

47 лет. От пациентки получено добровольное информированное согласие на исследование. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на снижение зрения, боль, покраснение, слезотечение в левом глазу, боль в суставах и отек пальцев рук. Из анамнеза: жалобы резко появились ночью, месяц назад были подобные субъективные симптомы, в связи с чем, лечилась антибактериальными каплями – левофлоксацин 0,5 % («Сигницеф»), противовоспалительными каплями – диклофенак 0,1 % («Дикло-Ф»), отмечала улучшение. Во время лечения у врача не наблюдалась. На момент осмотра: общее состояние удовлетворительное. Визуometрия: OD = 0,6 sph +0,25 = 1,0; OS = счет пальцев с 10 см н/к. Биомикроскопия OS: смешанная инъекция, у лимба на 14 ч. язвенный дефект с перфорацией около 2-х мм, в который вставлена радужка, неравномерная передняя камера, радужка отечна, гиперемирована, рельеф стушеван, зрачок неправильной формы, реакция на свет вялая. По результатам объективного осмотра был выставлен диагноз: язва роговицы с перфорацией, увеит левого глаза. Пациентке было рекомендовано хирургическое лечение в неотложном порядке. В качестве предоперационной подготовки назначена противовоспалительная, антибактериальная терапия (цефтриаксон 1 г. 1 раз в сутки внутривенно, 1 % тетрациклическая мазь, пиклоксидин 0,05 % «Витабакт»), которая за 8 часов применения дала положительный результат. Экссудат в плоскости зрачка рассосался, непосредственно перед хирургическим вмешательством острота зрения OS = 0,7. Локализация язвы у лимба, отсутствие рыхлой инфильтрации краев, высокие зрительные функции определили максимально щадящую хирургическую тактику в виде репозиции радужки без иридэктомии, наложения 3 корнео-лимбальных швов 8-0 без отсепаровки конъюнктивы. На момент хирургического вмешательства не были известны данные о ВИЧ-инфицировании пациентки. Выполнены субконъюнктивальные инъекции гентамицина 4 % 0,3 мл и дексаметазона 0,4 % 0,3 мл, инстилляции в конъюнктивальную полость: левофлоксацина 0,5 %, заложена 1 % тетрациклическая мазь. В послеоперационном периоде пациентка получала антибактериальные препараты внутривенно: цефтриаксон 1 г. 1 раз в сутки, проводились инстилляции антисептика (пиклоксидина 0,05 % «Витабакт» 4 раза в день), противовоспалительного препарата (диклофенака 0,1 % («Дикло-Ф») 4 раза в день), закладывалась в конъюнктивальную полость 1 % тетрациклическая мазь на ночь и 5 % глазной гель с декспантенолом («Корнерегель») каждый час в течение суток. На следующий день после операции определен положительный анализ антитела/антитела p24 ВИЧ-1 методом ИФА.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне лечения пациентка отмечала улучшение состояния, объективно, воспалительные явления

стихали: конъюнктивальная инъекция, радужка спокойна, зрачок круглый, диаметр 3,5 мм, реакция на свет вялая, швы чистые, состоятельные. На 3 день послеоперационного наблюдения в проекции ушитого язвенного дефекта сформировалась синехия. Назначены капли фенилэфрин 5,0 % и тропикамид 0,8 % («Мидримакс») 2 раза в день в течение 4 дней. При выписке VIS OS = 0,5 не корректирует. Биомикроскопия OS: швы чистые, состоятельные, поверхностная конъюнктивальная инъекция, роговица прозрачная, радужка спокойна. Пациентка выписана с улучшением и рекомендациями долечивания амбулаторно: 5 % гель дексантенола («Корнерегель»), 0,05 % капли пиклоксидина («Пикторид-СОЛОфарм»), непафенак 0,1 % («Неванак»), интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b («Офтальмоферон») с контролем у офтальмолога в поликлинике по месту жительства. Пациентка была приглашена на контрольное обследование через 10 дней. VIS OS = 0,7 не корректирует. Объективно OS: спокоен, формируется рубец в проекции перфорации.

Представленный клинический случай иллюстрирует наблюдение ВИЧ-инфицированного пациента с остро возникшей язвой роговицы с перфорацией. Пациентка обратилась с признаками фибринозно-пластического иридоциклита, без симптомов эндофталмита, что подтверждалось результатами офтальмоскопии. В ходе обследования был выявлен односторонний язвенный дефект с инфильтрацией белого цвета и плотными краями, расположенный у лимба в верхне-наружном квадранте с перфорацией роговицы. Отсутствие типичной клинической картины в виде ползучей язвы с подрытым краем и гнойной экссудацией позволили исключить бактериальную этиологию язвы. Положительная динамика в виде быстрого заживления дефекта роговицы при назначении стандартной антибактериальной и противовоспалительной терапии в послеоперационном периоде, позволяют исключить герпетическую этиологию.

У данной пациентки проводилась дифференциальная диагностика с аутоиммунными воспалительными поражениями роговицы в связи с локализацией язвы на периферии и наличием суставного синдрома. Более половины случаев периферической язвы роговицы ассоциированы с такими системными аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, гранулематозный васкулит Вегенера [4, 5]. Характерными клиническими особенностями периферической язвы роговицы при аутоиммунных заболеваниях являются: двустороннее поражение, слабая инфильтрация и перифокальный отек роговицы, образование овального или серповидного дефекта эпителия и стромы на расстоянии 2–4 мм от лимба, быстрый лизис роговицы и ее перфорация, перилимбальный артериит и склерит, часто сопровождается передним увеитом. Язва может дебютировать с периферического инфильтрата, распространяющегося по окружности и по направлению к лимбу [6, 7]. У большинства пациентов с подобным началом болезни в анамнезе имеется уже известное аутоиммунное заболевание. В случае его отсутствия

целесообразно провести клинический анализ крови (СОЭ), консультацию терапевта для выявления системных признаков аутоиммунного процесса, анализ крови на ревматоидный фактор, С-реактивный белок, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антинуклеарные антитела, циркулирующие иммунные комплексы. У данной пациентки отсутствовали признаки системного аутоиммунного заболевания, показатель СОЭ был в пределах нормы. Пациентка консультирована терапевтом, выставлен диагноз полиостеоартроз.

По современным представлениям, в роговице, которая в норме иммунологически неактивная, может происходить активация лимфоцитов и интерферонов под влиянием эндогенных и экзогенных факторов, в том числе ВИЧ [8]. Это приводит к истончению роговицы и образованию язвенного дефекта, а системный иммунодефицит способствует быстрому присоединению вторичной инфекции, повышается риск развития таких осложнений, как эндофталмит. В зарубежной литературе сообщались клинические случаи спонтанного стерильного истончения стромы роговицы и бессимптомной перфорации в результате разрыва десцеметоцеле у ВИЧ-серопозитивного пациента [8, 9]. Поэтому остро возникшие язвы роговицы являются поводом для дальнейшего детального обследования и выявления системных поражений, таких как ВИЧ-инфекция. Отмечается, что патологический процесс у данной категории пациентов часто двухсторонний, а дефект роговицы располагается в нижне-носовом или нижне-височном квадранте. В приведенном клиническом примере дефект локализовался в верхне-височном квадранте, что не подтверждает данный тезис. Таким образом, иммунодефицит может быть причиной истончения и перфорации роговицы, точный механизм которой еще не ясен.

Объективно системных проявлений иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, у пациента не было выявлено, медикаментозного лечения по поводу основного заболевания пациентка не получала. Обращает на себя внимание возраст пациентки и длительность заболевания. Остро возникшая язва роговицы у молодого пациента с отсутствием общих факторов риска развития инфекционного кератита, может быть манифестиацией ВИЧ-инфекции. В этой ситуации быстрое проведение операции и интенсивная медикаментозная терапия имеют решающее значение для достижения успешных результатов. В представленном примере хорошая адаптация краев дефекта при ушивании, близкая локализация к сосудистой зоне лимба позволили избежать дополнительной травматизации конъюнктивы, формирования грубого сосудистого помутнения. Такой подход оправдан в связи с локализацией дефекта у лимба в верхне-наружном квадранте роговицы и его протяженностью до 4 мм, что обусловило отсутствие необходимости пересадки роговицы. Из других, возможных вариантов хирургического лечения в данной клинической ситуации можно рассматривать трансплантацию амниотической мембраны. Проведенное своевременное хирургическое

вмешательство в совокупности с системной и местной медикаментозной терапии антибактериальными и противовоспалительными препаратами показало удовлетворительный результат в виде герметизации дефекта роговой оболочки и восстановления зрительных функций пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Язва роговицы с перфорацией без общих факторов риска может быть первым проявлением ВИЧ-инфекции. Выбор метода лечения язвы роговицы индивидуален, зависит от этиологии, размеров и локализации язвенного дефекта. ВИЧ-позитивный статус пациентки и отсутствие терапии основного заболевания не оказалось отрицательного влияния на процесс заживления язвенного дефекта в послеоперационном периоде.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Созуракова Е.А., Громакина Е.В., Третьяк Е.А., Щигарева С.О., Ткачёва М.Б., Помешкина Е.Е. Результаты хирургического лечения гнойной язвы роговицы у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Современные технологии в офтальмологии*. 2022; (6): 202-207. [Sozurakova EA, Gromakina EV, Tretyak EA, Shchigareva SO, Tkachyova MB, Pomeskina EE. Surgical treatment results of purulent corneal ulcers in HIV patients. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2022; (6): 202-207. (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2022-6-202-207]
- Linzerova D, Stepanov A, Nemcansky J. Ocular manifestations in patients with HIV infection. *Cesk Slov Oftalmol*. 2019; 74(6): 234-239. doi: 10.31348/2018/6/3

Сведения об авторах

Матненко Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России; e-mail: tm501@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0859-5435>

Батаева Софья Андреевна – ординатор 2 года на кафедре офтальмологии ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России; e-mail: sab-home@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9717>

Выходцева Ольга Геннадьевна – врач-офтальмолог, заведующая микрохирургическим отделением №1 БУЗОО «Клиническая офтальмологическая больница имени В.П. Выходцева»; e-mail: olgavih@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2871-641X>

Трофимова Елена Ивановна – врач-офтальмолог ООО «Клинико-диагностический центр «Ультрамед»; e-mail: elena.trofimova.67@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-4823-4507>

Information about the authors

Tatyana Y. Matnenko - Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Omsk State Medical University; e-mail: tm501@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0859-5435>

Sofia A. Bataeva - 2nd year resident of the Department of ophthalmology at the Omsk State Medical University; e-mail: sab-home@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9717>

Olga G. Vykhodtseva - Ophthalmologist, Head of the Surgery Department №1 at the Omsk Clinical Ophthalmological Hospital named after V.P. Vykhodtsev; e-mail: olgavih@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2871-641X>

Elena I. Trofimova - Ophthalmologist at the Clinical and Diagnostic Center «Ultramed»; e-mail: elena.trofimova.67@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-4823-4507>

3. Латыпова Э.А., Загидуллина А.Ш., Мухамадеев Т.Р. Эффективность комплексной терапии длительно не заживающей язвы роговицы у ВИЧ-инфицированных больных с применением офтальмоферона. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016; 1(61): 145-149. [Latypova JA, Zagidullina ASh, Muhamadeev TR. Efficiency of complex therapy of long-term non-healing corneal ulcer in HIV-infected patients using oftalmoferon. *Bashkortostan Medical Journal*. 2016; 1(61): 145-149. (In Russ.)].

4. Swierczynska M, Tronina A, Mrukwa-Kominek E. Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Autoimmune Diseases.. 2024. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.112140/> [date of access: October 15, 2024].

5. Hassanpour K, ElSheikh RH, Arabi A, Frank CR, El-husseiny AM, Eleiwa TK, et al. Peripheral Ulcerative Keratitis: A Review. *J ophthalmic Vis Res*. 2022; 17(2): 252-275. doi: 10.18502/jovr.v17i2.10797

6. Дроздова Е.А. Периферические язвы роговицы в ассоциации с ревматической патологией. *Клиническая офтальмология*. 2024; 24(2): 88-93. [Drozdova EA. Peripheral corneal ulcers in association with rheumatic diseases. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2024; 24(2): 88-93 (in Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-8

7. Fu L, Jones S. Peripheral Ulcerative Keratitis. *StatPearls*. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574556/> [date of access: October 15, 2024].

8. Tavassoli S, Gunn D, Tole D, Darcy D. Peripheral ulcerative keratitis with corneal melt as the primary presentation in a case of human immunodeficiency virus. *BMJ Case Reports*. 2019; 12(2): 1-3. doi: 10.1136/bcr-2018-226936

9. Tsimi C, Epee E, Nguena M. Non-traumatic corneal perforation in HIV immunosuppressed patients. Case series of 4 patients. *Medical Research Archives*. 2018; 6(10):1-8. doi: 10.18103/mra.v6i10.1850

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Есимова И.Е.¹,
Воронкова О.В.¹,
Самойлова Ю.Г.^{1,2},
Подчиненова Д.В.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) (634050, Томская область, г. Томск, Московский тракт, 2, Россия)

² Институт медицины и медицинских технологий ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (630090, Новосибирская область, г. Новосибирск, улица Пирогова, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Есимова Ирина Евгеньевна,
e-mail: orevi@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Развитие и внедрение в лабораторную практику новых высокотехнологичных масс-спектрометрических методов диагностики определило возможность глобального анализа липидома человека, в частности, для детального изучения его жирнокислотной составляющей и оценки роли отдельных свободных жирных кислот (СЖК) в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.

Цель. Выявить особенности изменений параметров жирнокислотного спектра сыворотки крови и установить их взаимосвязь с показателями гормонального статуса у подростков с ожирением.

Материалы и методы. Обследовано 27 подростков в возрасте 10–18 лет с ожирением (SDS ИМТ 2,0–3,9). Группу контроля составили 27 подростков с нормальным весом с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту. Расчет SDS ИМТ проводился с использованием калькулятора ВОЗ «Anthroplus». Концентрацию гормонов и пептидов в сыворотке крови осуществляли методом ИФА. Мобильный жирнокислотный пул сыворотки крови оценивали методом хромато-масс-спектрометрии на детекторе Agilent 7000B.

Результаты. У подростков с ожирением 1–3 степеней в крови регистрируются повышенные уровни инсулина и С-пептида, снижение концентрации GLP-2 и жирнокислотный дисбаланс (снижение доли GLA, DGLA, DPA, DHA, AA и повышение содержания ALA, OA, POA, VA, MA, PA, MAA), а также низкий индекс риска развития субинтимальной воспалительной реакции. В группе с ожирением установлены прямые и отрицательные корреляции между содержанием отдельных гормонов и жирных кислот, отсутствующие между соответствующими параметрами в группе здоровых лиц.

Заключение. Установленные эндокринно-метаболические изменения у подростков с ожирением являются патогенетическими факторами комплекса компенсаторно-приспособительных реакций, сопровождающих низкоинтенсивное воспаление.

Ключевые слова: подростки, ожирение, жирные кислоты, инсулин, лептин, глюкагонподобный пептид 2

Статья поступила: 02.02.2025
Статья принята: 22.10.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Есимова И.Е., Воронкова О.В., Самойлова Ю.Г., Подчиненова Д.В. Оценка параметров жирнокислотного спектра сыворотки крови во взаимосвязи с показателями гормонального статуса у подростков с ожирением. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 155-166. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.18

ASSESSMENT OF THE PARAMETERS OF THE FATTY ACID SPECTRUM OF BLOOD SERUM IN RELATION TO HORMONAL STATUS IN OBESE ADOLESCENTS

Esimova I.E.¹,
Voronkova O.V.¹,
Samoilova Iu.G.^{1,2},
Podchinenova D.V.^{1,2}

¹ Assessment of the parameters of the fatty acid spectrum of blood serum in relation to hormonal status in obese adolescents Siberian State Medical University (Moskovsky trakt 2, Tomsk 634050, Russian Federation)

² Institute of Medicine and Medical Technologies Novosibirsk State University (Pirogov Street, 1, Novosibirsk Oblast, Novosibirsk 630090, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina E. Esimova,
e-mail: orevi@mail.ru

RESUME

Rationale. The development and implementation of new high-tech mass spectrometric diagnostic methods into laboratory practice has determined the possibility of a global analysis of the human lipidome, in particular, for a detailed study of its fatty acid component and assessment of the role of individual free fatty acids (FFA) in the pathogenesis of obesity and associated diseases.

Objective. To identify the features of changes in the parameters of the fatty acid spectrum of blood serum and establish their relationship to hormonal status indicators in adolescents with obesity.

Materials and methods. A total of 27 adolescents aged 10–18 years with obesity (SDS BMI 2.0-3.9) were examined. The control group consisted of 27 adolescents with normal weight with comparable characteristics by gender and age. SDS BMI was calculated using the WHO Anthroplus calculator. The concentration of hormones and peptides in the blood serum was measured by ELISA. The mobile fatty acid pool of blood serum was assessed by chromatography-mass spectrometry on an Agilent 7000B detector.

Results. In adolescents with obesity of 1–3 degrees, elevated levels of insulin and C-peptide, decreased concentration of GLP-2 and fatty acid imbalance (decreased proportion of GLA, DGLA, DPA, DHA, AA and increased content of ALA, OA, POA, BA, MA, PA, MAA), as well as a low risk index for the development of a subintimal inflammatory reaction are recorded in the blood. In the group with obesity, direct and negative correlations were established between the content of individual hormones and fatty acids, which were absent between the corresponding parameters in the group of healthy individuals.

Conclusion. The established endocrine-metabolic changes in adolescents with obesity are pathogenetic factors of a complex of compensatory-adaptive reactions accompanying low-intensity inflammation.

Key words: adolescents, obesity, fatty acids, insulin, leptin, glucagon-like peptide 2

Received: 02.02.2025
Accepted: 22.10.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Esimova I.E., Voronkova O.V., Samoilova Iu.G., Podchinenova D.V. Assessment of the parameters of the fatty acid spectrum of blood serum in relation to hormonal status in obese adolescents. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 155-166. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.18

ОБОСНОВАНИЕ

Неуклонный рост заболеваемости ожирением у детей в пубертатном периоде является одной из современных особенностей его эпидемиологии. Среди основных причин избыточной массы тела выделяют переедание на фоне стресса, неполноценное питание, гиподинамию, гормональную перестройку в подростковом возрасте и др. Ожирение в подростковом возрасте представляет большую опасность, чем у взрослых, поскольку способствует раннему развитию широкого спектра нозологий и патологических состояний, а нейрогуморальные факторы локальных висцеральных жировых депо являются главными патогенетическими факторами системных и органных нарушений, которые являются компонентами метаболического синдрома [1].

Точная диагностика висцерального ожирения является непростой задачей, так как большинство методов, такие как антропометрические (индекс массы тела, окружность талии, индекс «окружность талии/окружность бедра»), а также методы визуализации жировой ткани (ультразвуковые, методы магниторезонансной и компьютерной томографии) не являются достаточно информативными в отношении диагностики висцерального ожирения в целом и периваскулярного жирового депо, в частности [2]. Данные методики эффективно используются в качестве доступного скрининга избыточной массы тела и ожирения, но не всегда позволяют достоверно отнести конкретного пациента к группе повышенного риска формирования сердечно-сосудистой патологии и других сопутствующих заболеваний, связанных с избыточным накоплением висцерального жира. Кроме того, широкая распространенность, так называемого, метаболически «здорового» ожирения свидетельствует о необходимости стандартизации критерии для его верификации, поскольку оценка только антропометрических показателей в этом случае оказывается неинформативной [3].

В последнее время большой интерес исследователей обращен к метаболомике липидного обмена – липидомике. С развитием и внедрением в лабораторную практику новых высокотехнологичных масс-спектрометрических методов диагностики появилась возможность глобального анализа липидома человека, в частности, более детального изучения его жирнокислотной составляющей. Анализ концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови в качестве новых перспективных биомаркеров обмена липидов занимает одну из лидирующих позиций, в том числе и при ожирении [4]. Изучение механизмов влияния отдельных СЖК и жирнокислотного дисбаланса в целом на развитие ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений является важной частью современных исследований [5]. Изменения показателей жирнокислотного спектра в комплексе с параметрами гормонального статуса организма могут стать новыми потенциальными биомаркерами в оценке риска развития метаболического синдрома, кардиоваскулярных, ревматологических, инфекционных и других

остсложнений висцерального ожирения, а также лесть в основу высокодоступных и неинвазивных лабораторных подходов в диагностике и мониторинге висцерального ожирения и сопутствующих состояний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности изменений параметров жирнокислотного спектра сыворотки крови и установить их взаимосвязь с показателями гормонального статуса у подростков с ожирением.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое обсервационное одномоментное сравнительное исследование, в котором приняли участие 27 подростков (16 девочек и 11 мальчиков) в возрасте от 10 до 18 лет, находящихся на 2–4 стадиях полового развития (по Таннеру) и имеющих ожирение 1–3 степеней (стандартное отклонение индекса массы тела (SDS ИМТ) в пределах 2,0–3,9). Все подростки были объединены в одну (основную) группу. Для оценки гормонального статуса и антропометрических показателей все обследуемые лица были распределены по полу на две подгруппы в рамках основной группы. Контрольную группу составили 27 подростков (17 девочек и 10 мальчиков) с нормальным весом, находящихся на 2–4 стадиях полового развития (по Таннеру) и статистически сопоставимыми характеристиками возраста. Обследуемые лица включались в исследование сплошным срезовым методом. Выборка групп формировалась согласно критериям включения/исключения.

Критерии соответствия. Критериями включения являлись: возраст 10–18 лет; диагностированного экзогенно-конституционального ожирения 1–3 степеней; наличие письменного информированного согласия участников или их законных представителей (для детей младше 15 лет). Критериями исключения из исследования (в основной группе) являлись: возраст младше 10 и старше 18 лет; отсутствие диагностированного экзогенно-конституционального ожирения 1–3 степеней; наличие синдромальных или моногенных форм ожирения, сахарного диабета 1 и 2 типов, острых и хронических соматических заболеваний, а также заболеваний, требующих назначения антибактериальных, гормональных препаратов. Кроме того, исключались лица с лабораторно подтвержденной глистной инвазией и лица, принимавшие антибактериальные препараты в течение 3 месяцев, предшествующих исследованию.

Условия проведения. Исследование выполнено на базе детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ и Медицинского центра «Профессор» (г. Томск, Россия), где проходили обследование подростки с ожирением и без него. Для участия в исследовании приглашали здоровых школьников МАУО школа «Перспектива» г. Томска.

Продолжительность исследования. Набор в группу с ожирением осуществлялся в период с сентября 2023 года по октябрь 2024 года при посещении пациентом медицинской организации.

Материалы и методы исследования. Расчет SDS ИМТ проводился с использованием калькулятора ВОЗ «Anthroplus» с учетом пола, возраста и антропометрических данных (вес, рост). Рост измеряли с использованием вертикального ростомера МСК-233 (точность до 0,1 см), вес оценивали, используя электронные весы (точность измерения до 0,1 кг).

Материалом исследования явилась сыворотка венозной крови, взятой однократно натощак из локтевой вены.

Исследование концентрации гормонов и пептидов в сыворотке венозной крови осуществляли методом ИФА на анализаторе «Униплан» (ЗАО Пикон, Россия). Для определения концентрации лептина использовали диагностический набор Active Human ELISA Kit DSL-10-23100 (Diagnostic Systems Laboratories Inc., США). Содержание остальных гормонов и пептидов (инсулин, С-пептид, глюкагон, глюкагоноподобные пептиды 1 и 2, ирисин, резистин) в сыворотке крови определяли с использованием ИФА-реагентов Claud Clone Corporation (США).

Мобильный жирнокислотный пул сыворотки крови оценивали валидизированным методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием с использованием системы Agilent 7000B (Agilent Technologies Inc., США) [6]. Результаты выражали в относительных процентах.

ТАБЛИЦА 1

ВОЗРАСТНО-ПОЛОВАЯ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПОДРОСТКОВ В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ, МЕ [Q1; Q3]

Этическая экспертиза. Исследование проведено с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ № 8459/2 от 28.10.2020.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на основе общепринятых статистических методов с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics. Для проверки гипотезы о нормальном законе распределения использовали тест Шапиро – Вилка. Оценку статистической значимости отличий между выборками с ненормальным распределением осуществляли с применением непараметрического критерия Манна – Уитни, результаты выражали в виде медианы и квартилей (Me [Q25; Q75]). С целью установления взаимосвязей между изучаемыми количественными показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. При уровне значимости $p < 0,05$ различие двух сравниваемых величин считали достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика участников исследования по полу, возрасту и антропометрическим показателям представлена в таблице 1. Средний возраст обследуемых лиц в основной группе составил 14,8 [13,15; 16,15] лет, в контрольной группе – 16,50 [13,45; 17,75]. Обследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Статистически значимых различий между параметрами у подростков обоих полов в пределах каждой обследуемой группы не установлено.

TABLE 1

AGE-SEX AND ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE EXAMINED ADOLESCENTS IN THE MAIN AND CONTROL GROUPS, МЕ [Q1; Q3]

Показатели	Контрольная группа, $n=27$		Основная группа, $n=27$	p
	Девочки, $n=17$	Мальчики, $n=10$		
Возраст, лет				
Все подростки	16,50 [13,45; 17,75]		14,80 [13,15; 16,15]	0,139
Девочки	15,30 [11,75; 16,10]		14,35 [12,00; 15,60]	0,183
Мальчики	16,30 [13,35; 17,20]		15,50 [14,37; 17,40]	0,122
Вес, кг				
Все подростки	53,30 [49,30; 56,70]		86,80 [65,35; 95,75]	<0,001*
Девочки	53,70 [50,10; 56,80]		87,35 [70,35; 96,25]	<0,001*
Мальчики	54,05 [49,93; 56,08]		90,00 [60,85; 98,10]	<0,001*
Рост, см				
Все подростки	162,00 [156,50; 168,00]		164,00 [154,25; 172,20]	0,395
Девочки	159,00 [155,00; 164,00]		162,00 [156,37; 168,50]	0,378
Мальчики	162,00 [156,50; 168,00]		169,00 [152,00; 174,50]	0,449
SDS ИМТ, усл. ед.				
Все подростки	-0,08 [-0,79; 0,50]		2,60 [2,40; 2,95]	<0,001*
Девочки	0,27 [-0,21; 0,65]		2,55 [2,40; 2,95]	<0,001*
Мальчики	-0,80 [-0,70; 0,40]		2,72 [2,51; 2,81]	<0,001*

Примечания: Me – медиана, Q1, Q3 – нижний, верхний квартили; ИМТ – индекс массы тела; SDS ИМТ – показатель стандартного отклонения фактической величины ИМТ от популяционного среднего; p – уровень значимости различий между показателями основной и контрольной групп (U-критерий Манна – Уитни); * – различия между группами значимы.

При анализе параметров гормонального статуса у детей с ожирением было выявлено повышение концентрации инсулина и С-пептида в крови на фоне снижения концентрации глюкагонподобного пептида 2 по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе (табл. 2). Различий по полу в показателях в пределах каждой из групп не выявлено. Их отсутствие позволило отменить разделение на подгруппы с учетом пола для последующей статистической оценки данных жирнокислотного спектра.

Вместе с этим, у подростков с ожирением 1–3 степени регистрировалось изменение мобильного жирнокислотного пула в сыворотке крови относительно показателей в группе контроля, которое характеризовалось увеличением процентного содержания насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот и снижением доли полиненасыщенных жирных кислот (рис. 1).

ТАБЛИЦА 2

КОНЦЕНТРАЦИЯ ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ-ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА, МЕ [Q1; Q3]

При детальном анализе жирнокислотного состава сыворотки крови у подростков с ожирением был установлен дисбаланс со стороны пула полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Так, были зарегистрированы существенно низкие (относительно контроля) концентрации GLA, DGLA, DPA, DHA и AA на фоне повышенного в 1,4 раза содержания ALA (табл. 3).

Наряду с этим, дисбаланс был зарегистрирован и со стороны пула мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК), который выражался увеличением содержания OA, POA и снижением концентрации мидовой МНЖК у подростков с ожирением по сравнению с параметрами у здоровых подростков (табл. 3).

Сывороточный пул насыщенных жирных кислот (НЖК) также претерпевал изменения в группе лиц с ожирением, где отмечалось значимое увеличение доли ВА, МА, РА и МАА жирных кислот по отношению к показателям в контрольной группе (табл. 3).

TABLE 2

SERUM HORMONE CONCENTRATIONS IN OBESE ADOLESCENT CHILDREN WITH NORMAL BODY WEIGHT, ME [Q1; Q3]

Показатель	Контрольная группа, n=27		Основная группа, n=27	p
	Девочки, n=17	Мальчики, n=10		
Инсулин, мкЕД/мл				
Все подростки	8,40 [5,70; 10,55]		22,60 [17,65; 26,25]	0,011*
Девочки	8,45 [6,43; 11,10]		23,10 [19,90; 32,03]	0,023*
Мальчики	7,30 [5,23; 9,58]		21,25 [15,40; 25,80]	0,012*
С-пептид, нг/мл				
Все подростки	2,00 [1,40; 2,40]		2,60 [1,90; 3,10]	0,022*
Девочки	2,00 [1,43; 2,38]		2,60 [1,90; 2,80]	0,031*
Мальчики	2,10 [1,50; 2,40]		2,55 [2,12; 3,52]	0,016*
Глюкагон, пг/мл				
Все подростки	188,9 [160,00; 224,70]		170,60 [160,40; 176,00]	0,315
Девочки	186,7 [173,80; 234,10]		163,00 [156,65; 193,00]	0,188
Мальчики	160,0 [152,20; 208,40]		176,60 [168,10; 186,00]	0,240
GLP-1, пг/мл				
Все подростки	24,47 [23,17; 29,37]		22,48 [20,54; 29,47]	0,710
Девочки	24,51 [22,62; 29,37]		22,64 [20,27; 29,58]	0,655
Мальчики	24,47 [23,61; 30,43]		27,43 [20,38; 29,68]	0,789
GLP-2, пг/мл				
Все подростки	506,20 [358,70; 667,00]		114,60 [102,95; 168,80]	<0,001*
Девочки	478,00 [295,15; 546,15]		111,65 [103,50; 288,00]	<0,001*
Мальчики	546,00 [487,45; 684,55]		128,60 [100,12; 235,68]	<0,001*
Ирисин, пг/мл				
Все подростки	7,13 [7,13; 7,44]		7,33 [6,98; 7,65]	0,188
Девочки	7,13 [7,13; 7,34]		7,30 [7,22; 7,65]	0,270
Мальчики	7,29 [6,89; 7,44]		7,33 [6,96; 7,49]	0,145
Лептин, нг/мл				
Все подростки	10,00 [7,18; 12,58]		7,84 [3,99; 9,98]	0,083
Девочки	10,44 [8,37; 12,91]		6,46 [4,12; 9,38]	0,079
Мальчики	9,20 [6,68; 11,97]		8,41 [6,78; 10,48]	0,141
Резистин, нг/мл				
Все подростки	12,17 [7,22; 18,49]		14,72 [9,97; 21,03]	0,290
Девочки	10,38 [6,92; 18,98]		14,54 [9,44; 21,21]	0,360
Мальчики	11,51 [7,71; 16,14]		16,53 [12,32; 20,34]	0,494

Примечания: Me – медиана, Q1, Q3 – нижний, верхний квартили; GLP – глюкагонподобный пептид; p – уровень значимости различий между группами (U-критерий Манна – Уитни); * – различия между группами значимы.

Вместе с тем, оценка жирнокислотных индексов позволила установить снижение индекса риска развития субинтимальной воспалительной реакции AA/EPA:(%AA/%EPA) у подростков, страдающих ожирением, относительно показателей детей без ожирения (табл. 3).

Для всех показателей была проведена оценка корреляционной зависимости. На фоне ряда ожидаемых и оправданных корреляций между содержанием отдельных жирных кислот и показателями гормонального статуса как в группе лиц с ожирением, так и в группе подростков с нормальной массой тела, особое внимание привлекли взаимосвязи, зарегистрированные только в основной группе обследованных. Данные корреляционные зависимости, на наш взгляд, заслуживают отдельного внимания.

Так, у подростков с ожирением статистически значимые положительные корреляции были выявлены между содержанием в сыворотке крови ADA и резистина ($r = 0,584$; $p = 0,0019$; 95%ДИ (0,262; 0,789)), NA и глюкагона ($r = 0,531$; $p = 0,0045$; 95%ДИ (0,189; 0,758)), POA и ирисина ($r = 0,513$; $p = 0,0018$; 95%ДИ (0,165; 0,747)). Отрицательные корреляции регистрировались между уровнями ADA и ирисина ($r = -0,520$; $p = 0,0321$; 95%ДИ (-0,751; -0,174)), ALA и резистина ($r = -0,544$; $p = 0,0305$; 95%ДИ (-0,765; -0,206)), NA и С-пептида ($r = -0,572$; $p = 0,0452$; 95%ДИ (-0,782; -0,245)), POA и лептина ($r = -0,575$; $p = 0,0042$; 95%ДИ (-0,783; -0,249)). При этом в группе здоровых лиц корреляционные зависимости между аналогичными параметрами не были обнаружены.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гиперинсулинемия является одним из патогенетических факторов ожирения, при этом инсулин обладает выраженным анаболическим эффектом и оказывает влияние на все виды обмена веществ. Основной его функцией принято считать контроль уровня глюкозы в крови, однако, инсулин активно участвует и в липидном обмене, стимулируя, наряду с прямой индукцией липогенеза в печени и жировой ткани, поступление глюкозы в жировые клетки, гидролиз триацилглицеролов, связанных с липопротеинами крови, поступление жирных кислот в адипоциты, образование глициерофосфатов, что способствует увеличению запасов жира [7]. Кроме того, инсулин подавляет цАМФ-опосредуемый липолиз, ингибируя гормон-зависимую внутриклеточную липопротеиновую липазу [8]. С-пептид является показателем секреции инсулина, и его концентрация изменяется в соответствии с колебаниями уровня эндогенного инсулина [9], поэтому зарегистрированное нами увеличение данного показателя у подростков с ожирением на фоне повышенного уровня инсулина является вполне закономерным.

В то же время, контррегуляторный для инсулина гормон – глюкагон стимулирует высвобождение глюкозы печенью, поддерживая гомеостаз глюкозы,

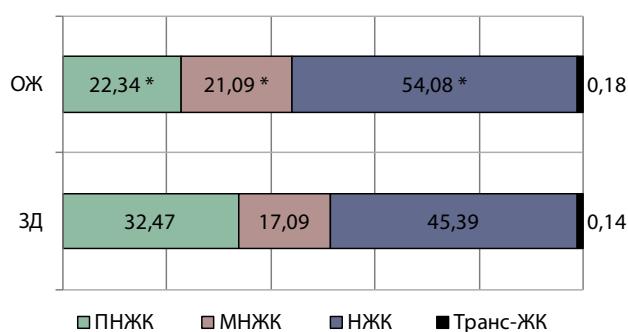


РИС. 1.

Процентное соотношение пулов полиненасыщенных (ПН), мононенасыщенных (МН), насыщенных (Н) жирных кислот (ЖК) и их трансизомеров (транс-ЖК) в сыворотке крови у подростков с ожирением (ОЖ) и нормальной массой тела (ЗД). Результаты представлены медианой. Примечание: * – уровень значимости различий $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни).

FIG. 1.

Percentage ratio of pools of polyunsaturated (PN), monounsaturated (MN), saturated (H) fatty acids (FAs) and their trans-isomers (trans-FAs) in serum in obese adolescents (VA) and normal body weight (HD). Note: * – significance level of differences $p < 0,05$ (Mann – Whitney U test).

действует на жировую ткань, вызывая расщепление жиров [8]. Секреция глюкагона напрямую зависит от концентрации глюкозы в крови и при ее увеличении синтез гормона снижается. В исследовании статистически значимых различий в концентрациях глюкагона у подростков в группах с ожирением и без него нами обнаружено не было, однако следует отметить тенденцию к его снижению.

На фоне высокой концентрации инсулина у подростков с ожирением мы зарегистрировали низкое содержание глюкагоноподобного пептида 2 (GLP-2). Известно, что GLP-2 продуцируется частью нейронов в центральной нервной системе и L-клетками кишечника и обладает рядом эффектов, среди которых выделяют кишечнотрофическое действие (пролиферация слизистой оболочки и улучшение барьерной функции кишечника), улучшение мезентериального кровотока, замедление потери костной массы и нейропротекцию [10]. Рецепторы к GLP-2 экспрессируются в клетках желудочно-кишечного тракта, печени, жировой ткани и центральной нервной системе. GLP-2 не оказывает эффекта на аппетит или потребление пищи у человека, но его кишечнотрофический эффект является существенным, особенно в контексте ожирения, которое связано со снижением барьерной функции кишечника, что увеличивает транслокацию провоспалительного содергимого кишечника в кровоток и негативно влияет на развитие большинства осложнений, связанных с ожирением. Кроме того, GLP-2 оказывает положительное воздействие на нормализацию концентрации глюкозы при ожирении [10]. Обнаруженное нами снижение уровня GLP-2 у лиц с избыtkом массы тела может способствовать усилению системного воспаления и, в свою очередь, формированию осложнений

ТАБЛИЦА 3

**СОДЕРЖАНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПРОЦЕНТАХ
ОТ ОБЩЕГО МОБИЛЬНОГО ПУЛА В СЫВОРОТКЕ
КРОВИ ДЕТЕЙ-ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ
И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА, МЕ [Q1; Q3]**

TABLE 3

**FATTY ACID CONTENT AS A PERCENTAGE OF THE
TOTAL MOBILE POOL IN THE SERUM OF OBESE
ADOLESCENTS WITH NORMAL BODY WEIGHT,
ME [Q1; Q3]**

Жирные кислоты в сыворотке крови, %	Контрольная группа, n=27	Основная группа, n=27	p
<i>Полиненасыщенные жирные кислоты</i>			
Альфа-линоленовая (ALA 18:3n3)	0,18 [0,15; 0,23]	0,26 [0,22; 0,29]	0,029*
Эйкозапентаеновая (EPA 20:5n3)	0,10 [0,04; 0,14]	0,07 [0,06; 0,08]	0,921
Докозагексаеновая (DHA 22:6n3)	1,74 [0,65; 2,21]	1,01 [0,91; 1,25]	0,038*
Докозапентаеновая (DPA 22:5n3)	0,40 [0,34; 0,78]	0,22 [0,21; 0,27]	<0,001*
Арахидоновая (AA 20:4n6)	8,48 [7,81; 9,69]	3,90 [3,58; 4,17]	<0,001*
Гамма-линоленовая (GLA 18:3n6)	0,22 [0,14; 14,42]	0,11 [0,07; 0,15]	0,017*
Дигомо-гамма-линоленовая (DGLA 20:3n6)	1,01 [0,89; 1,37]	0,67 [0,50; 0,84]	0,031*
Линолевая (LA 18:2n6)	20,40 [16,23; 23,73]	16,50 [15,36; 17,72]	0,107
Адреновая (ADA 22:4n6)	0,95 [0,56; 1,28]	1,05 [0,52; 1,48]	0,064
<i>Мононенасыщенные жирные кислоты</i>			
Нервоновая (NA 24:1n9)	1,79 [1,68; 1,99]	1,82 [1,75; 1,94]	0,811
Олеиновая (OA 18:1n9)	14,10 [12,74; 16,41]	17,23 [16,41; 18,72]	0,038*
Эруковая (ERA 22:1n9)	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	1,000
Мидовая (20:3n9), %	0,07 [0,04; 0,24]	0,04 [0,03; 0,05]	0,033*
Миристолеиновая (MOA 14:1n5)	0,08 [0,06; 0,09]	0,08 [0,05; 0,10]	0,960
Пальмитолеиновая (POA 16:1n7)	0,83 [0,67; 1,02]	1,14 [0,92; 1,32]	0,027*
<i>Насыщенные жирные кислоты, в том числе с нечетным числом углеродных атомов</i>			
Арахиновая (ANA 20:0)	0,35 [0,31; 0,38]	0,37 [0,35; 0,40]	0,097
Бегеновая (BA 22:0)	1,23 [1,14; 1,31]	1,34 [1,24; 1,48]	0,010*
Декановая (DA 10:0)	0,02 [0,01; 0,02]	0,02 [0,02; 0,03]	0,076
Лауриновая (LAA 12:0)	0,04 [0,02; 0,05]	0,07 [0,02; 0,11]	0,371
Лигноцериновая (LCA 24:0)	2,55 [2,14; 2,65]	2,52 [2,37; 2,75]	0,064
Миристиновая (MA 14:0)	0,48 [0,32; 0,78]	0,82 [0,59; 1,06]	0,032*
Пальмитиновая (PA 16:0)	24,75 [21,86; 28,12]	31,69 [29,24; 32,52]	<0,001*
Стеариновая (SA 18:0)	14,78 [13,76; 15,25]	16,56 [15,06; 16,98]	0,055
Пентадекановая (PDA 15:0)	0,24 [0,19; 0,33]	0,28 [0,23; 0,32]	0,703
Маргариновая (MAA 17:0)	0,33 [0,29; 0,38]	0,44 [0,38; 0,46]	0,008*
Гептадециновая (GDA 17:1n7)	0,07 [0,06; 0,08]	0,08 [0,07; 0,10]	0,710
Генэйкозановая (GEA 21:0)	0,02 [0,02; 0,03]	0,01 [0,01; 0,03]	0,512
Трикозановая (TA 23:0)	0,25 [0,21; 0,30]	0,34 [0,26; 0,40]	0,098
<i>Транс-изомеры жирных кислот</i>			
Линоэлаидиновая (LELA 18:2ct)	0,10 [0,08; 0,13]	0,08 [0,06; 0,19]	0,412
Элаидиновая (ELA 18:1n9t)	0,03 [0,03; 0,05]	0,05 [0,05; 0,07]	0,066
<i>Жирнокислотные индексы</i>			
LA/DGLA	22,05 [18,21; 29,03]	25,34 [21,92; 31,73]	0,112
ω6/ω3	11,98 [10,56; 13,67]	13,98 [11,43; 15,92]	0,295
AA/EPA:(%AA/%EPA)	81,45 [63,12; 168,60]	51,48 [46,81; 65,79]	0,004*

Примечания: LA/DGLA – индекс омега-6 десатуразной активности; ω6/ω3 – индекс (соотношение) омега-6 к омега-3; AA/EPA:(%AA/%EPA) – индекс риска развития субинтимальной воспалительной реакции (риска развития сердечно-сосудистых осложнений осложнений / уровня защитного резерва организма); p – уровень значимости различий между группами (U-критерий Манна – Уитни); * – различия между группами значимы.

и коморбидной патологии, что требует дальнейшего более детального изучения данного гормона и его роли в контексте ожирения.

Рассматривая анализируемые нами изменения параметров жирнокислотного спектра сыворотки крови в комплексе с гормональными изменениями, можно предположить, что возможные погрешности в диете, гиподинамия и/или стрессорно-депрессивные состояния, часто регистрируемые у современных подростков в период полового созревания, являются определяющими в формировании ожирения [11]. На это косвенно указывает снижение общего пула ПНЖК и увеличение содержания МНЖК и НЖК, а также выявленный жирнокислотный дисбаланс, проявляющийся снижением доли омега-3 (DPA, DHA) и омега-6 (GLA, DGLA, AA) ПНЖК на фоне избытка ОА и РОА МНЖК и ВА, МА, РА, МАА НЖК в группе с ожирением, что, в общем, согласуется с имеющимися в научной литературе данными. Однако, как показывают опросы школьников, многие дети с нормальным ИМТ могут иметь погрешности в диете, схожие с таковыми у детей с ожирением, но при этом не набирать вес [8]. Кроме того, согласно полученным нами данным, у подростков с ожирением отсутствовал дефицит незаменимых ПНЖК (LA, ALA), а концентрация ALA кислоты даже превышала показатель в контрольной группе.

В настоящее время в качестве значимых факторов патогенеза ожирения рассматривается хроническое вялотекущее воспаление, в сочетании с повышенным высвобождением в кровоток ЖК и эктопическим накоплением жира [12]. Маркерами низкоинтенсивного воспаления являются высокие концентрации адипонинов (прежде всего, лептина и резистина), а также повышение сывороточного уровня классических воспалительных факторов, таких как С-реактивный белок (СРБ) и провоспалительные цитокины (IL-6, TNF α , MCP-1 и др.) [13].

Лептин продуцируется в основном адипоцитами и является главным регулятором жировой массы тела – выполняя роль посредника между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой, лептин способствует снижению аппетита и уменьшению потребление пищи. Во многих исследованиях установлено, что у лиц с повышенной массой тела концентрация лептина в крови увеличивается, что связывают с формированием резистентности к гормону [14]. Однако в нашем исследовании в группе подростков с ожирением мы не выявили повышение концентрации лептина в сравнении с аналогичным показателем у лиц с нормальной массой тела, более того, мы отмечаем тенденцию к ее снижению. Наряду с этим, в основной группе обследуемых нами выявлена отрицательная корреляционная зависимость между концентрацией лептина и содержанием РОА. Таким образом, интерпретация полученных результатов с позиции основных функций лептина – регуляции аппетита, контроля массы тела и поддержания адекватного энергетического гомеостаза – не представляется уместной. В данном случае мы считаем возможным сделать акцент на роли

лептина в патогенезе воспаления и его способности к модуляции иммунного гомеостаза, как в жировой ткани, так и за ее пределами.

Эффекты лептина касаются практически всех клеточных факторов иммунной системы. Показано, что лептин стимулирует пролиферацию циркулирующих моноцитов человека *in vitro*, усиливает экспрессию маркеров активации (CD25, CD38, CD69, CD71, HLA-DR, CD11b и CD11c) на клетках, стимулирует хемотаксис нейтрофилов и высвобождение кислородных радикалов [15]. На поверхности эозинофилов лептин способствует экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и CD18, индуцирует хемотаксис эозинофильных клеток и секрецию ими воспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6). Описаны эффекты воздействия лептина на базофильные гранулоциты, среди которых стимуляция миграции, дегрануляция, синтез провоспалительных цитокинов. Показано, что низкие уровни лептина смещают потенциал базофилов и тучных клеток в сторону противовоспалительного действия и способствуют поляризации макрофагов в M2-тип с последующей секрецией последними L-10. Лептин принимает участие в пролиферации, дифференцировке и активации натуральных киллеров (NK-клеток), усиливает их цитотоксичность за счет усиления экспрессии генов IL-2, IL-12 и перфорина. Таким образом, лептин активно участвует в формировании и поддержании воспаления.

Что касается РОА, известно, что данная кислота является распространенной МНЖК, играющей важную роль в метаболизме. РОА считается обычным компонентом триацилглицеролов и присутствует во всех тканях организма, а биосинтез данной МНЖК осуществляется из РА под действием фермента стеароил-КоА-десатуразы-1. В результате проведенного исследования повышенные концентрации обеих кислот были зарегистрированы нами у обследованных из основной группы. При этом, если для РА описаны провоспалительные эффекты, что в принципе согласуется с общей концепцией метаболического воспаления при ожирении, то для ее производного – РОА – подтверждены противовоспалительные свойства. Показано, что добавление РОА в культуру LPS-стимулированных макрофагов, являющихся участниками хронического воспаления, приводило к снижению выработки IL-1 β , IL-6 и TNF α клетками, снижению экспрессии NF κ B, MyD88 и каспазы-1, а также экспрессии TLR4 на поверхности клеток [16]. Кроме того, продемонстрирована способность РОА усиливать чувствительность адипоцитов и гепатоцитов к действию инсулина и, наряду с олеиновой МНЖК, оказывать благоприятное влияние на липидный обмен, снижая интенсивность воспаления [17]. Отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем лептина и содержанием РОА, установленная в нашем исследовании, позволяет предположить участие РОА в уменьшении провоспалительных эффектов лептина у подростков с ожирением и, возможно, в контроле его концентрации. Это, несомненно, требует дальнейшего всеобъемлющего изучения с учетом пола, стадии

развития подростков, а также наличия менархе и фаз менструального цикла у лиц женского пола.

Следующие корреляции, на которые, на наш взгляд, следовало бы обратить внимание – это гормон резистин и жирные кислоты ALA и ADA. В нашем исследовании концентрация резистина у подростков с ожирением существенно не отличалась от таковой в группе контроля. Однако была обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между его содержанием и концентрацией ALA, высокий уровень которой был зарегистрирован у лиц основной группы, а также положительная корреляция с концентрацией ADA.

Известно, что гормон резистин изначально был признан молекулой, способствующей формированию резистентности к инсулину. В настоящее время резистин принято считать воспалительным регулятором, который демонстрирует функциональную склонность к интенсификации воспаления, вызывая провоспалительное состояние как *in vitro*, так и *in vivo*. Секретируется резистин адипоцитами, моноцитами/макрофагами, миоцитами, кардиомиоцитами, гепатоцитами и способен влиять на широкий спектр клеток и тканей за счет аутокринных, паракринных и эндокринных механизмов. Так, установлено, что резистин приводит к увеличению реактивности макрофагов, мононуклеарных лейкоцитов, эндотелиоцитов. Продемонстрирована NF-кВ-опосредованная секреция TNF α , IL-6, IL-12 и MCP-1 макрофагами, мононуклеарными клетками и гепатоцитами в ответ на их индукцию рекомбинантным человеческим резистином [18]. Концентрация резистина положительно коррелирует с распространенными воспалительными биомаркерами, такими как СРБ, TNF α и IL-6 при сахарном диабете 2 типа, ревматоидном артите, хронической болезни почек, коронарном атеросклерозе, сепсисе, а его уровень в сыворотке крови может отражать тяжесть заболевания [19]. Таким образом, резистин можно считать гормоном, обладающим преимущественно провоспалительным действием.

ALA является незаменимой ПНЖК и предшественником других омега-3 ПНЖК, но ее преобразование в EPA ограничено, а дальнейшее преобразование в DPA и DHA и вовсе незначительно – по статистике не более 4–8 %. Принято считать, что ALA благотворно влияет на организм, снижая воспаление. Показано, что лечение с применением ALA снижает накопление жира в адипоцитах, улучшает гомеостаз глюкозы, модулирует метаболизм липидов, снижает резистентность к инсулину [20]. ALA оказывает влияние на уровень TNF α , существенно снижая его концентрацию, подавляет экспрессию генов синтазы оксида азота, циклооксигеназы-2 и TNF α посредством ингибиции NF-кВ- и МАРК-путей. В последние годы была описана новая иммуномодулирующая роль ALA, которая определяется образованием оксилипинов, называемых специализированными медиаторами, обладающими выраженными противовоспалительными свойствами [21]. Показано, что использование ALA в качестве пищевой добавки приводит к быстрому ее окислению с образованием оксилипинов (9-HOTrE и 13-HOTrE), которые

в экспериментах на мышах существенно снижали генерацию активных форм кислорода, экспрессию IL-1 β и TNF α , повышали секрецию противовоспалительного IL-10 в макрофагах после их предварительной LPS-индукции [21]. В адипоцитах человека 9-HOTrE и 13-HOTrE дозозависимо снижали или полностью блокировали накопление триацилглицеролов, снижали выработку MCP-1 и TNF α [22]. Таким образом, обнаруженное нами повышение концентрации ALA в крови у подростков с ожирением можно считать компенсаторным фактором, предусматривающим накопление ПНЖК для «сдерживания» интенсивности воспалительного процесса в жировой ткани. Косвенно данное предположение подтверждает выявленная отрицательная корреляционная взаимосвязь между концентрациями резистина и ALA на фоне дефицита DPA и DHA.

ADA является 22-углеродной ПНЖК, широко представленной в надпочечниках, печени, мозге, почках, сосудистой стенке, и играет регулирующую роль при воспалении [23]. Показано, что ADA способствует воспалению в печени и коронарных артериях, а также накоплению триацилглицеролов в фибробластах [23]. В тоже время ADA может функционировать как эпигенетический регулятор секреции TNF α , усиливая уровень его метилирования, уменьшая интенсивность TNF α -опосредованного воспаления [24]. Установленная в исследовании положительная корреляция ADA с концентрацией резистина позволяет предположить возможную роль данной ЖК в регуляции уровня гормона, способствуя его высвобождению в кровь [25]. Вместе с тем, нами установлена отрицательная корреляционная зависимость между ADA и другим гормоном – ирисином, концентрация которого, так же, как и резистина, находилась в пределах контрольных значений у подростков с ожирением.

Ирисин представляет собой термогенный гормон (миокин), ответственный за регуляцию липолиза в организме и является биомаркером метаболического синдрома у детей препубертатного возраста [26]. Продемонстрирована способность ирисина снижать концентрацию провоспалительных (TNF α , IL-1 β , макрофагальных воспалительных белков MIP1 α и MIP1 β) и увеличивать уровень противовоспалительных цитокинов в крови, жировой ткани, эндотелиоцитах, кардиомиоцитах. Гормон снижает уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триацилглицеролов, уменьшает дисфункцию эндотелиальных клеток, снижая сосудистое воспаление, уменьшает резистентность к инсулину, оказывает противовоспалительное действие в сердце, печени, легких, кишечнике [27]. Несмотря на то, что мы не зарегистрировали изменений сывороточной концентрации ирисина в группе подростков с ожирением, можно предположить, что он активно участвует в снижении интенсивности воспалительного процесса при ожирении. На это указывает выявленная нами отрицательная корреляционная зависимость между ирисином и ADA, а также положительная корреляционная взаимосвязь между данным миокином и РОА.

Обнаруженная нами отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем НА и концентрацией С-пептида, отражающим секрецию эндогенного инсулина, и положительная корреляция НА с глюкагоном позволяют предположить наличие определенных негативных эффектов инсулина/С-пептида на нервную ткань при ожирении. Известно, что НА является омега-9 ПНЖК и отвечает за биосинтез миелина нервных клеток, а ее синтез является лимитирующим этапом в липидном гомеостазе миелиновой оболочки [28]. Показано, что диета, обогащенная НА, снижает набор веса и ожирение у мышей в эксперименте, приводит к улучшению памяти, повышению способности к обучению, снижению воспаления в нервной ткани [29]. В свою очередь и инсулину отводится неоднозначная роль в нейропротекции, что подчеркивает потенциальную значимость выявленных нами корреляций с уровнем НА и требует более детального изучения механизмов их влияния на нервную ткань.

В комплексе анализируя изменения параметров жирнокислотного спектра у подростков с ожирением, можно сделать вывод, что большинство изменений концентрации отдельных ЖК носят протективный характер и являются отражением комплекса защитно-приспособительных реакций при ожирении и метаболическом воспалении. Известно, что пути преобразования омега-3 и омега-6 ПНЖК одинаковы и протекают в одном и том же десатуразно/элонгационном пути с участием одних и тех же ферментов, конкурируя за них. Показано, что в большинстве случаев важные ПНЖК, образующиеся в омега-3 и омега 6 путях, имеют взаимные антагонистические эффекты. Оба пути важны в образовании эйкозаноидов (протогландинов, лейкотриенов, тромбоксанов). Принято считать, что из ЕРА производятся эйкозаноиды, обладающие противовоспалительным или меньшим воспалительным действием, чем их аналоги, синтезированные из АА. Несмотря на присутствие в достаточном количестве предшественника омега-6 ПНЖ – LA, у обследованных нами подростков с ожирением регистрируются низкие уровни GLA, DGLA, AA. При этом индекс LA/DGLA (индекс дельта-6-десатуразной активности), отражающий преобразование LA в DGLA и эффективность образования эндогенных омега-6, не отличается от нормальных значений. В тоже время концентрация ЕРА у подростков с ожирением остается на нормальном уровне, следовательно, можно предположить, что она в достаточном количестве поступает с пищей либо вырабатывается из своего предшественника ALA, представленного в избытке, а синтезированные из ЕРА эйкозаноиды будут обладать в большей степени противовоспалительным действием. Недостаток других омега-3 жирных кислот (DPA и DHA) можно объяснить как возможным недостатком их в пище, так и сниженным синтезом из ЕРА. Например, установлено, что при ожирении наблюдается снижение активности дельта-5-десатуразы, необходимой для получения DPA, а дельта-6-десатураза имеет большее сродство к ALA, чем к тетракозапентаеновой омега-3 ПНЖК – предшественнику в синтезе DHA [30].

В пользу нашего предположения свидетельствует более низкий индекс развития субинтимальной воспалительной реакции (АА/ЕРА), являющийся показателем клеточного воспаления и отражающий баланс про- и противовоспалительных эйкозаноидов в организме.

Ограничения исследования. К ограничениям исследования можно отнести одноцентровый характер, небольшой объем выборки, не принятие во внимание наличия менархе и стадии менструального цикла у девочек, а также этнических характеристик и стажа заболевания (ожирения) у подростков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя в комплексе выявленные изменения гормонального фона и жирнокислотного спектра крови у подростков с ожирением, можно предположить, что они являются элементами протективных компенсаторно-приспособительных реакций, сопровождающих низкоинтенсивное воспаление, ассоциированное с избыточным накоплением висцеральной жировой ткани. Обнаруженные только при ожирении взаимосвязи между отдельными гормонами и ЖК требуют дополнительного изучения, вместе с тем открывают перспективы для научного поиска новых диагностических и прогностических маркеров.

Финансирование

Работа проведена при поддержке Российского научного фонда по проекту №23-75-01034 «Использование профилей липидомики для создания прогностической модели реализации фенотипа ожирения у детей и подростков» (Соглашение от 14.08.2023).

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петеркова В.А., Безлекина О.Б., Болотова Н.В., Богоева Е.А., Васюкова О.В., Гирш Я.В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». Проблемы Эндокринологии. 2021; 67(5): 67-83. [Peterkova VA, Bezlepkiна OB, Bolotova NV, Bogova EA, Vasyukova OV, Hirsch YV, et al. Pediatric Obesity Guidelines. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(5): 67-83. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl12802
2. Васюкова О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16(1): 70-73. [Vasyukova OV. Obesity in children and adolescents: diagnosis criteria. *Obesity and metabolism*. 2019; 16(1): 70-73. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet10170
3. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. Альманах клинической

медицины. 2015; 1: 75-86. [Romantsova TI, Ostrovskaya EV. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical significance. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015; 1: 75-86. (In Russ.)].

4. Торховская Т.И., Захарова Т.С., Короткевич Е.И., Ипатова О.М., Маркин С.С. Липидом плазмы крови человека: возможности и перспективы его анализа в медицинской химии. *Биоорганическая химия*. 2019; 45(5): 488-501. [Torkhovskaya TI, Zakharova TS, Korotkevich EI, Ipatova OM, Markin SS. Human plasma lipid: the possibilities and prospects of its analysis in medical chemistry. *Bioorganic chemistry*. 2019; 45(5): 488-501. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0132342319050142

5. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(3): 302-312. [Kytikova OYu, Antonyuk MV, Kantur TA, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK. Prevalence and biomarkers of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021; 18(3): 302-312. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12704

6. Орлова Т.И., Уколов А.И., Савельева Е.И., Радилов А.С. Определение свободных и этерифицированных жирных кислот в плазме крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием. *Аналитика и контроль*. 2015; 19(2): 183-188. [Orlova TI, Ukolov AI, Savelyeva EI, Radilov AS. Determination of free and esterified fatty acids in blood plasma by gas chromatography with mass-selective detection. *Analytics and control*. 2015; 19(2): 183-188. (In Russ.)]. doi: 10.15826/analitika.2015.19.2.002

7. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020; 17(1): 48-55. [Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: causes and consequences. *Obesity and metabolism*. 2020; 17(1): 48-55. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet9759

8. Zhang D, Wei Y, Huang Q, Chen Y, Zeng K, Yang W, et al. Important Hormones Regulating Lipid Metabolism. *Molecules*. 2022; 27(20): 7052. doi: 10.3390/molecules27207052

9. Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, Little RR, Leslie RD, Pozzilli P, et al. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2022; 24(10): 1912-1926. doi: 10.1111/dom.14785

10. Pálsson TG, Gilliam-Vigh H, Jensen BAH, Jepsen PB, Lund AB, Knop FK, et al. Targeting the GLP-2 receptor in the management of obesity. *Peptides*. 2024; 177: 171210. doi: 10.1016/j.peptides.2024.171210

11. Подчиненова Д.В., Тарабрина А.А., Огородова Л.М., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Олейник О.А. Характеристики пищевых привычек и композиционного состава тела у детей младшего школьного возраста. *Вопросы питания*. 2023. 92(3): 45-53. [Podchinenova DV, Tarabrina AA, Ogorodova LM, Samoilova IG, Matveeva MV, Oleynik OA. Patterns of eating habits and body composition in primary school children. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2023; 92 (3): 45-53. (In Russ.)].

12. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16(4): 3-17. [Romantsova TI, Sych YuP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019; 16(4): 3-17. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12218

13. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, Patel BM. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. *Cureus*. 2022; 14(2): e22711. doi: 10.7759/cureus.22711

14. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Es-sack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887

15. Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Васильев Е.В., Смольянников А.А. Жировая ткань, липидный метаболизм и иммунный ответ. *University Therapeutic Journal*. 2021; 3(3): 47-58. [Shcherbak SG, Vologzhanin DA, Vasiliev EV, Smolyannikov AA. Adipose tissue, lipid metabolism and immune response. *University Therapeutic Journal*. 2021; 3(3): 47-58. (In Russ.)].

16. Tsai YW, Lu CH, Chang RC, Hsu YP, Ho LT, Shih KC. Palmitoleic acid ameliorates palmitic acid-induced proinflammation in J774A.1 macrophages via TLR4-dependent and TNF- α -independent signalling. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2021; 169: 102270. doi: 10.1016/j.plefa.2021.102270

17. Bermúdez MA, Pereira L, Fraile C, Valerio L, Balboa MA, Balsinde J. Roles of Palmitoleic Acid and Its Positional Isomers, Hypogeic and Sapienic Acids, in Inflammation, Metabolic Diseases and Cancer. *Cells*. 2022; 11(14): 2146. doi: 10.3390/cells11142146

18. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J*. 2020; 287(15): 3141-3149. doi: 10.1111/febs.15322

19. Вербовой А.Ф., Ломонова Т.В. Уровень резистина и метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипотиреозом. *Фарматека*. 2020; 27(12): 49-54. [Verbovoi AF, Lomonova TV. Resistin level and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hypothyroidism. *Farmateka*. 2020; 27(12): 49-54. (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateca.2020.12.49-54

20. Zhang X, Bao J, Zhang Y, Wang X. Alpha-Linolenic Acid Ameliorates Cognitive Impairment and Liver Damage Caused by Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024; 17: 981-995. doi: 10.2147/DMSO.S434671

21. Fan R, Kim J, You M, Giraud D, Toney AM, Shin SH, et al. α -Linolenic acid-enriched butter attenuated high fat diet-induced insulin resistance and inflammation by promoting bioconversion of n-3 PUFA and subsequent oxylipin formation. *J Nutr Biochem*, 2020; 76: 108285. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108285

22. Zahradka P, Neumann S, Aukema HM, Taylor CG. Adipocyte lipid storage and adipokine production are modulated by lipoxygenase-derived oxylipins generated from 18-carbon fatty acids. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017; 88: 23-30. doi: 10.1016/j.biocel.2017.04.009

23. Wang Z, Gao H, Ma X, Zhu D, Zhao L, Xiao W. Adrenic acid: A promising biomarker and therapeutic tar-

get (Review). *Int J Mol Med*. 2025; 55(2): 20. doi: 10.3892/ijmm.2024.5461

24. Hussey B, Steel RP, Gyimah B, Reynolds JC, Taylor IM, Lindley MR, et al. DNA methylation of tumour necrosis factor (TNF) alpha gene is associated with specific blood fatty acid levels in a gender-specific manner. *Mol Genet Genomic Med*. 2021; 9(12): e1679. doi: 10.1002/mgg3.1679

25. Yang G, Li L, Fang C, Zhang L, Li Q, Tang Y, et al. Effects of free fatty acids on plasma resistin and insulin resistance in awake rats. *Metabolism*. 2005; 54(9): 1142-1146. doi: 10.1016/j.metabol.2005.03.020

26. Shim YS, Kang MJ, Yang S, Hwang IT. Irisin is a biomarker for metabolic syndrome in prepubertal children. *Endocr J*. 2018; 65(1): 23-31. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0260

27. Slate-Romano JJ, Yano N, Zhao TC. Irisin reduces inflammatory signaling pathways in inflammation-me-

diated metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2022; 552: 111676. doi: 10.1016/j.mce.2022.111676

28. Phung NV, Rong F, Xia WY, Fan Y, Li XY, Wang SA, et al. Nervonic acid and its sphingolipids: Biological functions and potential food applications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024; 64(24): 8766-8785. doi: 10.1080/10408398.2023.2203753

29. Wang X, Li Z, Li X, Liu X, Ying M, Cao F, et al. Integrated metabolomics and transcriptomics reveal the neuroprotective effect of nervonic acid on LPS-induced AD model mice. *Biochem Pharmacol*. 2023; 209: 115411. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115411

30. Pickens CA, Matsuo KH, Fenton JI. Relationship between Body Mass Index, C-Peptide, and Delta-5-Desaturase Enzyme Activity Estimates in Adult Males. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0149305. doi: 10.1371/journal.pone.0149305

Сведения об авторах

Есимова Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: orevi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7508-2878>

Воронкова Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и генетики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: voronkova-ov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>

Самойлова Юлия Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; директор института медицины и медицинских технологий ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; e-mail: samoilova_y@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Подчиненова Дарья Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместитель директора института медицины и медицинских технологий по научной работе ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; e-mail: darvas_42@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6212-4568>

Information about the authors

Irina E. Esimova – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University; e-mail: orevi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7508-2878>

Olga V. Voronkova – Dr. Sc. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Biology and Genetics, Siberian State Medical University; e-mail: voronkova-ov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>

Iuliia G. Samoilova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pediatrics with a course in Endocrinology, Siberian State Medical University; Director of the Institute of Medicine and Medical Technologies Novosibirsk State University; e-mail: samoilova_y@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Daria V. Podchininenova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics with a course in Endocrinology, Siberian State Medical University; Deputy Director of the Institute of Medicine and Medical Technologies Novosibirsk State University; e-mail: darvas_42@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6212-4568>

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Черевикова И.А.¹,
Прохорова Ж.В.¹,
Поляков В.М.¹,
Рычкова Л.В.¹,
Шолохов Л.Ф.¹,
Колесникова Л.И.^{1,2},
Лабыгина А.В.¹,
Васильева Н.С.¹

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

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Черевикова Ирина Александровна,
e-mail: gothic.craze@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Постковидный синдром (ПКС) у детей и подростков представляет актуальную медико-социальную проблему. Девочки-подростки могут быть особенно уязвимы к развитию психоэмоциональных и эндокринных нарушений на фоне ПКС в связи с гормональными перестройками пубертатного периода.

Цель. Оценить психоэмоциональное состояние и гормональный статус у девочек-подростков в зависимости от наличия симптомов постковидного синдрома, а также установить взаимосвязь между показателями психоэмоционального состояния и концентрацией гормонов гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой системы в постковидном периоде.

Материалы и методы. Обследовано 126 девочек 11–16 лет: 44 с симптомами ПКС (основная группа); 40 без симптомов ПКС (группа сравнения); и 42 условно здоровые девочки (контроль). Основная группа разделена на подгруппы в зависимости от временного периода после COVID-19: 3–5 ($n = 11$), 6–9 ($n = 12$), 11–12 ($n = 10$) и 13–24 месяцев ($n = 11$). Психоэмоциональное состояние оценивалось с использованием методик САН, BDI-1A и шкалы явной тревожности А.М. Прихожан. Определялись концентрации ТТГ, Т4 св. и кортизола методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У девочек с симптомами ПКС выявлены более выраженные формы депрессивной симптоматики, повышенная тревожность, сниженная активность и самочувствие. Отмечается повышенный уровень ТТГ и кортизола по сравнению с контрольными группами. Различия сохранялись на протяжении всего постковидного периода с максимальной выраженностью в период 6–12 месяцев после COVID-19. Установлена взаимосвязь между выраженностью депрессивных симптомов и концентрацией ТТГ ($p = 0,002$), тревожностью и кортизолом ($p = 0,001$) у респондентов на протяжении всего постковидного периода.

Заключение. Установленные корреляции между психометрическими показателями и концентрацией гормонов свидетельствуют о вовлечении нейроэндокринных механизмов в патогенез психоэмоциональных проявлений ПКС. Результаты обосновывают необходимость комплексного обследования девочек-подростков с симптомами ПКС для своевременной диагностики и коррекции нарушений.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, девочки-подростки, психоэмоциональное состояние, тревожность, депрессия, кортизол, ТТГ, гормональный статус, пубертатный период

Статья поступила: 19.08.2025

Статья принята: 11.11.2025

Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Черевикова И.А., Прохорова Ж.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В., Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В., Васильева Н.С. Психоэмоциональное состояние и гормональный статус у девочек-подростков в постковидном периоде. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 167-181. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.19

PSYCHOEMOTIONAL STATE AND HORMONAL STATUS OF ADOLESCENT GIRLS IN THE POST-COVID PERIOD

**Cherevikova I.A.¹,
Prokhorova Zh.V.¹,
Polyakov V.M.¹,
Rychkova L.V.¹,
Sholokhov L.F.¹,
Kolesnikova L.I.^{1,2},
Labygina A.V.¹,
Vasileva N.S.¹**

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazev str., 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State University (Sukhbaatar str., 5, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Corresponding author:

Irina A. Cherevikova,
e-mail: gothic.craze@mail.ru

RESUME

Introduction. Post-COVID syndrome (PCS) in children and adolescents represents a relevant medical and social problem. Adolescent girls may be particularly vulnerable to the development of psychoemotional and endocrine disorders associated with PCS due to hormonal changes during the pubertal period.

The aims. To assess the psychoemotional status and hormonal profile in adolescent girls depending on the presence of post-COVID syndrome symptoms, and to establish correlations between psychoemotional indicators and hormone concentrations of the hypothalamic-pituitary-thyroid-adrenal axis in the post-COVID period.

Materials and methods. A total of 126 girls aged 11–16 years were examined: 44 with PCS symptoms (main group); 40 without PCS symptoms (comparison group); and 42 conditionally healthy girls (control). The main group was divided into subgroups depending on the time period after COVID-19: 3–5 (n = 11), 6–9 (n = 12), 11–12 (n = 10), and 13–24 months (n = 11). Psychoemotional status was assessed using the SAN (Well-being, Activity, Mood) scale, BDI-1A, and A.M. Prikhozhan's Manifest Anxiety Scale. Concentrations of TSH, free T4, and cortisol were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Girls with PCS symptoms showed more pronounced forms of depressive symptomatology, increased anxiety, and reduced activity and well-being. Elevated levels of TSH and cortisol were observed compared to control groups. The differences persisted throughout the entire post-COVID period with maximum severity at 6–12 months after COVID-19. Correlations were established between the severity of depressive symptoms and TSH concentration ($p = 0.002$), and between anxiety and cortisol ($p = 0.001$) in respondents throughout the post-COVID period.

Conclusion. The established correlations between psychometric indicators and hormone concentrations indicate the involvement of neuroendocrine mechanisms in the pathogenesis of psychoemotional manifestations of PCS. The results substantiate the need for comprehensive examination of adolescent girls with PCS symptoms for timely diagnosis and correction of disorders.

Keywords: COVID-19, Post-COVID syndrome, adolescent girls, psychoemotional status, anxiety, depression, cortisol, TSH, hormonal status, pubertal period

Received: 19.08.2025
Accepted: 11.11.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Cherevikova I.A., Prokhorova Zh.V., Polyakov V.M., Rychkova L.V., Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I., Labygina A.V., Vasileva N.S. Psychoemotional state and hormonal status of adolescent girls in the post-covid period. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 167-181. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.19

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 оказала существенное влияние на здоровье населения всех возрастных групп, включая детей и подростков. По мере накопления клинического опыта было установлено, что последствия данной инфекции не ограничиваются острым периодом заболевания и могут проявляться в виде длительно сохраняющихся симптомов, получивших название «постковидный синдром» или «Long COVID-19» [1-3]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, постковидный синдром (ПКС) у детей и подростков характеризуется наличием симптомов, которые сохраняются или развиваются через 3 месяца после перенесенной острой инфекции SARS-CoV-2, делятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [4]. Клинические проявления данного синдрома у детей и подростков включают широкий спектр симптомов, среди которых наиболее часто встречаются усталость, нарушения сна, когнитивная дисфункция, головные боли, аносмия и психоэмоциональные нарушения [5, 6]. Данные симптомы могут сохраняться в течение нескольких месяцев или даже лет после COVID-19, затрудняя возвращение к нормальной жизнедеятельности [7, 8].

Современные исследования демонстрируют высокую распространенность психоэмоциональных нарушений в структуре ПКС у детей и подростков [9, 10]. Показано, что у данной категории пациентов отмечается повышенная тревожность, депрессивная симптоматика, когнитивные дисфункции и нарушения поведения [11, 12]. Патогенетические механизмы развития данных нарушений остаются недостаточно изученными. Однако предполагается их связь с воздействием вируса на центральную нервную систему и нарушением функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [13, 14]. Важную роль в патогенезе ПКС может играть окислительный стресс. Исследования продемонстрировали изменения в системе перекисного окисления липидов антиоксидантной защиты у детей и подростков, перенесших COVID-19 [15, 16]. Данные изменения могут служить одним из механизмов развития эндокринных нарушений и психоэмоциональной дисфункции.

Растущее количество данных свидетельствует о том, что COVID-19 может оказывать влияние на функционирование эндокринной системы, в частности на состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осей [17, 18]. У взрослых пациентов были описаны случаи развития подострого тиреоидита, нарушений функции щитовидной железы в постковидном периоде [19, 20]. Исследования у детей, перенесших COVID-19, также выявили нарушения функционального состояния щитовидной железы, что может влиять на рост, развитие и метаболические процессы в детском и подростковом возрасте [21]. При этом период полового созревания характеризуется значительными изменениями в эндокринной системе, что может оказывать влияние

на течение и выраженность постковидного синдрома у подростков. Особый интерес представляет изучение функционального состояния гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой системы у девочек-подростков, поскольку данная система играет ключевую роль в регуляции метаболических процессов, стрессовых реакций и психоэмоционального состояния. Кроме того, девочки-подростки могут быть более уязвимы к развитию психоэмоциональных расстройств в постковидном периоде, по сравнению с мальчиками того же возраста, что может быть связано как с гормональными особенностями пубертатного периода (колебания уровня эстрогенов и прогестерона, влияющие на нейротрансмиттерные системы), так и с социально-психологическими факторами (более высокая эмоциональная реактивность, особенности копинг-стратегий, социальные ожидания) [2].

Актуальность изучения взаимосвязи между психоэмоциональным состоянием и функцией гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой системы у девочек-подростков в постковидном периоде обусловлена несколькими факторами. Во-первых, подростковый возраст является критическим периодом для формирования репродуктивного здоровья женщины, и любые нарушения в эндокринной системе могут оказывать долгосрочное влияние на здоровье. Во-вторых, гормональные изменения тесно связаны с психоэмоциональным состоянием подростков, что может усугублять проявления постковидного синдрома. В-третьих, понимание патогенетических механизмов развития нарушений в данной возрастной группе необходимо для разработки эффективных методов их диагностики, лечения и коррекции.

Несмотря на растущий интерес к проблеме постковидного синдрома у детей и подростков, исследования, посвященные изучению состояния щитовидной железы и надпочечников в данной возрастной группе, остаются немногочисленными [17, 21]. Практически отсутствуют работы, направленные на оценку психоэмоционального статуса и состояния гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой системы у девочек-подростков в постковидном периоде.

Таким образом, изучение психоэмоционального состояния и функции гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой системы у девочек-подростков в постковидном периоде представляет собой актуальную научную и практическую задачу. Результаты подобных исследований могут способствовать более глубокому пониманию патогенетических механизмов развития ПКС у подростков и оптимизации медико-психологической помощи данной категории пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить психоэмоциональное состояние и гормональный статус у девочек-подростков в зависимости от наличия симптомов ПКС, а также установить взаимосвязь между показателями психоэмоционального

состояния и концентрацией гормонов гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой системы в постковидном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

На базе клиники НЦ ПЗСРЧ в период с ноября 2021 по май 2025 года проведено обследование 126 девочек в возрасте от 11 до 16 лет (средний возраст $14,84 \pm 1,81$ лет).

На первом этапе исследования обо всех респондентах была получена информация о состоянии здоровья (пол, возраст, индекс массы тела, наличие/отсутствие положительного ПЦР-теста на носительство SARS-CoV-2, особенности течения острой фазы COVID-19, жалобы на состояние здоровья в постковидном периоде, наличие случаев перенесенного COVID-19 в семье). Наличие симптомов постковидного синдрома определяли в соответствии с клиническими рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по определению клинического случая состояния после COVID-19 у детей и подростков (от 16.02.2023 г.) [4]. Для включения респондента в основную группу (с симптомами ПКС) требовалось наличие одного или нескольких симптомов, которые: 1) развились во время или после перенесенной инфекции COVID-19; 2) сохранялись не менее 2 месяцев; 3) не могли быть объяснены альтернативным диагнозом; 4) оказывали негативное влияние на повседневную активность (успеваемость, учебную деятельность, физическую и социальную активность).

Выявление симптомов ПКС проводилось методом клинического интервью. Решение о наличии ПКС и включении респондента в основную группу принималось коллегиально исследовательской группой (врач-педиатр, психолог) на основании совокупности клинических данных, результатов психологического тестирования и лабораторных показателей.

В группу сравнения включались девочки-подростки, перенесшие COVID-19 в аналогичные сроки, но не предъявляющие жалоб и не имеющие клинических проявлений ПКС при структурированном опросе и психологическом обследовании.

На основании полученных данных все участники были разделены на три группы:

1. Основная группа – с выявленными симптомами ПКС ($n = 44$) – девочки-подростки, перенесшие COVID-19 за 3–24 месяца до момента обследования, и в настоящее время предъявляющие жалобы на состояние здоровья.

2. Группа сравнения – без наличия симптомов ПКС ($n = 40$) – девочки-подростки, перенесшие COVID-19 за 3–24 месяца до момента обследования, и в настоящее время не имеющие жалоб на состояние здоровья.

3. Контрольная группа ($n = 42$) – условно здоровые девочки-подростки, отрицающие анамнез инфекции SARS-CoV-2.

Основная группа была дополнительно разделена на четыре подгруппы в зависимости от временного периода после перенесенного заболевания:

Подгруппа 1.1 ($n = 11$): 3–5 месяцев после COVID-19.

Подгруппа 1.2 ($n = 12$): 6–9 месяцев после COVID-19.

Подгруппа 1.3 ($n = 10$): 11–12 месяцев после COVID-19.

Подгруппа 1.4 ($n = 11$): 13–24 месяцев после COVID-19.

На втором этапе проведена оценка психоэмоционального состояния и гормонального статуса девочек-подростков.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: (1) возраст 11–16 лет (все респонденты); (2) лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 с легкой и среднетяжелой степенью тяжести течения в анамнезе (за 3–24 месяцев до момента обследования) (группы основная и сравнения); (3) наличие симптомов постковидного синдрома (основная группа); (4) отсутствие симптомов постковидного синдрома (группа сравнения); (5) отсутствие положительного ПЦР-теста на носительство SARS-CoV-2 и/или возможного COVID-19 в анамнезе (контрольная группа).

Критерии исключения из исследования: (1) несоответствие критериям включения; (2) наличие микроаденомы гипофиза, дисфункции гипоталамуса, ожирения, артериальной гипертензии, гипогонадизма; (3) текущий или предыдущий (в течение 6 месяцев) прием гормональных препаратов (тиреоидные гормоны, глюкокортикоидные гормоны); (4) нарушение функции щитовидной железы в анамнезе; (5) отказ подростка или его законного представителя от участия в исследовании.

Методы исследования

Обо всех респондентах была получена информация о состоянии здоровья, оценено психоэмоциональное состояние (самочувствие, активность, настроение, тревожность, выраженность симптомов депрессии), определены концентрации тиреотропного гормона, свободного тироксина и кортизола в сыворотке крови.

Клинический анамнез. Была проанализирована следующая информация о состоянии здоровья респондентов: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие/отсутствие положительного ПЦР-теста на носительство SARS-CoV-2, особенности течения острой фазы COVID-19, наличие случаев перенесенного COVID-19 в семье.

Выявление симптомов ПКС проводилось методом клинического интервью, которое включало структурированный опрос девочки-подростка и её родителей/законных представителей о наличии и выраженности следующих симптомов: усталость, быстрая утомляемость; когнитивные нарушения (снижение памяти, концентрации внимания); нарушения сна; головные боли; лабильность настроения, тревожность; аносмия/дисгевзия; диспепсические проявления; другие жалобы. Для объективизации жалоб использовались валидизированные психологические методики (САН, BDI-1A, шкала явной тревожности для подростков

А.М. Прихожан), а также данные клинико-лабораторного обследования.

Среди респондентов основной группы ретроспективно оценивалась степень тяжести течения острой фазы COVID-19 в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Версия 17 от 14.12.2022 г.) [22]. Так, легкая форма характеризовалась симптомами респираторной инфекции с невысокой температурой (менее 38°C), отсутствием одышки и поражения легких; часто единственным проявлением заболевания было отсутствие обоняния и вкусовых ощущений. Среднетяжелая форма протекала с выраженной лихорадкой (длительная температура выше 38°C более 5 дней), одышкой, снижением SpO₂, поражением легких, характерным для вирусной инфекции, по данным компьютерной томографии, лечение амбулаторное [23].

Психологическая диагностика. Для оценки психоэмоционального состояния девочек-подростков применялись следующие методики: шкала депрессии А. Бека (BDI-1A, Beck Depression Inventory) в адаптации Н.В. Тарабриной; опросник «Самочувствие. Активность. Настроение» (САН) В.А. Доскина и др.; шкала явной тревожности для подростков А.М. Прихожан.

С помощью Шкалы депрессии Бека (BDI-1A), разработанной А. Беком в 1978 г. и адаптированной Н.В. Тарабриной в 2001 г. [24], оценивалось наличие симптомов депрессии у девочек-подростков. Шкала содержит 13 групп утверждений, соответствующих группам симптомов депрессии. Каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 баллов в соответствии с нарастанием тяжести симптомов. Итоговый результат по методике от 0 до 9 баллов свидетельствует об отсутствии симптомов депрессии; от 10 до 15 баллов – о наличии симптомов легкой депрессии (субдепрессии); от 16 до 19 баллов – о наличии симптомов умеренной депрессии; более 20 баллов – о наличии симптомов выраженной депрессии.

Опросник «Самочувствие. Активность. Настроение» (САН) был разработан в 1973 году В.А. Доскиным, Н.А. Лаврентьевой, В.Б. Шарай и М.П. Мирошниковым [25]. Методика состоит из 30 пар противоположных характеристик, по которым испытуемый оценивает свое состояние, отметив цифру, соответствующую силе того или иного состояния. При обработке результатов полученные баллы пересчитываются с учетом правила: все положительные состояния всегда получают высокие баллы, а отрицательные – низкие. Направление шкалы устанавливается в порядке убывания или возрастания значений от 7 до 1 или от 1 до 7 в зависимости от расположения полярных признаков в строках таблицы. На основании полученных баллов определялся уровень самочувствия, активности и настроения респондента. Так, менее 3,5 баллов указывает на наличие низкого уровня самочувствия, активности и настроения; от 3,6 до 5,5 баллов – на умеренный уровень самочувствия, активности и настроения; свыше 5,6 баллов – на высокий уровень самочувствия, активности и настроения.

Для выявления тревожности как относительно устойчивого личностного образования у девочек-подростков использовалась Шкала явной тревожности для подростков А.М. Прихожан [26]. Шкала, разработанная А.М. Прихожан на основе взрослого и детского вариантов шкалы явной тревожности (Дж. Тейлор, 1951, 1953; А. Кастенада, Б.Р. МакКандлесс, Д.С. Палермо, 1956), содержит 65 пунктов. Анализ ответов респондента позволяет подсчитать «сырые» баллы по шкале «тревожность». Затем «сырые» баллы переводятся в шкальную оценку (стены) с помощью сопоставления данных испытуемого с нормативными показателями группы подростков соответствующего возраста и пола. На основании полученной шкальной оценки определялся уровень выраженности тревожности респондента. Так, 1–2 стена указывают на наличие низкого уровня тревожности; 3–6 стенов – на нормальный уровень тревожности; 7–8 стенов – на несколько повышенную тревожность; 9 стенов – на высокую тревожность; 10 стенов – на очень высокую тревожность.

Лабораторные методы исследования. Для проведения лабораторных исследований использовалась венозная кровь, забор которой осуществлялся с 8.00 до 9.00 часов натощак в соответствии с общепринятыми требованиями, на 5–9 день менструации или на фоне аменореи, до начала лечения. Кровь центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об./мин, отделяли сыворотку и хранили в морозильной камере при –80°C до проведения исследования. Размораживание образцов проводили не более одного раза.

Всем обследуемым девочкам-подросткам была проведена оценка гормонального профиля. Определение в сыворотке крови концентраций тиреотропного гормона (ТТГ, мкМЕ/мл), свободного тироксина (T4св., пМ/л) и кортизола (нМ/л) проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем фирмы «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе Cobos ELL (США).

Этическая экспертиза

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., ред. 2013 г.) и одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола заседания № 7 от 02.10.2020 г.). Родители (законные представители) респондентов и сами девочки-подростки были информированы о целях, характере исследования, диагностических процедурах и дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: данные были обработаны с помощью пакета комплексного статистического анализа Statistica 8 (StatSoftInc., США). До проведения статистического анализа оценивался характер распределения каждого показателя с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для описания

количественных данных использовались показатели среднего арифметического и стандартного отклонения в формате $M \pm \sigma$. Качественные признаки представлялись в виде абсолютных величин и частоты событий (процента наблюдений), их сравнение проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Сравнения в независимых группах проводились с применением t -критерия Стьюдента. Для оценки связи между переменными рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена (r). Интерпретация силы корреляционной связи: слабая ($r = 0,10\text{--}0,39$), умеренная ($r = 0,40\text{--}0,69$), сильная ($r = 0,70\text{--}1,00$). Критической величиной уровня статистической значимости считалось $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что возрастные характеристики во всех исследуемых группах были сопоставимы (табл. 1). Средний возраст участников исследования составил $14,84 \pm 1,81$ лет без статистически значимых различий между группами ($p = 0,672$). При анализе индекса массы тела статистически значимых различий между группами также не выявлено ($p > 0,05$).

При ретроспективном изучении клинической картины с оценкой степени тяжести COVID-19 в остром периоде заболевания было установлено, что у большинства респондентов основной группы (55 %) и группы сравнения (53 %) заболевание протекало в среднетяжелой форме. Легкая форма течения коронавирусной инфекции в анамнезе была выявлена у 45 % девочек основной группы и 47 % девочек группы сравнения ($p > 0,05$).

Таким образом, группы исследования были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и степени тяжести течения острой фазы COVID-19.

Согласно полученным клинико-анамнестическим данным из 84 респондентов, перенесших COVID-19,

40 девочек-подростков не предъявили жалоб на состояние здоровья и составили группу сравнения – без симптомов постковидного синдрома (ПКС), тогда как 44 респондента, вошедших в основную группу, предъявили жалобы, которые, в соответствии с клиническими рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по определению клинического случая состояния после COVID-19 у детей и подростков (от 16.02.2023 г.), можно оценить как проявления ПКС [4]. Спектр постковидной симптоматики у девочек-подростков был достаточно разнообразен. Так, симптомы астении (слабость, усталость, быстрая утомляемость, снижение устойчивости к физическим нагрузкам) были отмечены у 38 девочек-подростков (87 %); когнитивные нарушения (сложности с концентрацией внимания, снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций) – у 37 человек (83 %); лабильность настроения (возбудимость, плаксивость), раздражительность, тревожность или страхи (страх за свое здоровье, страх одиночества, ощущение, что кто-то наблюдает со стороны), нарушение сна (трудности засыпания, частые пробуждения) – у 33 респондентов (76 %); длительные нарушения обоняния и вкуса – у 22 человек (49 %); симптомы диспепсии (снижение аппетита, периодические боли в животе, тошнота, в ряде случаев рвота) – у 14 респондентов (31 %); и прочие жалобы, связанные с перенесенным заболеванием, предъявили 5 девочек-подростков (12 %). Отмечено, что выявленные симптомы ПКС негативно сказывались на ежедневной деятельности респондентов, проявляясь в изменениях в режиме питания, уровне физической и психической активности, поведении, успеваемости и социальной адаптации.

Кроме того, из основной группы исследования с симптомами ПКС были выделены подгруппы в зависимости от временного периода после перенесенного COVID-19. Так, у 12 респондентов (27 %) с симптомами ПКС прошло от 3 до 5 месяцев после

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

TABLE 1
CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF ADOLESCENT GIRLS IN THE STUDY GROUPS

Показатель	Группы исследования						
	С симптомами ПКС					Без ПКС (n = 40)	Контроль (n = 42)
	3-5 мес. (n = 12)	6-9 мес. (n = 13)	11-12 мес. (n = 8)	13-24 мес. (n = 11)	Всего (n = 44)		
	1	2	3	4	5	6	7
Возраст, $M \pm \sigma$	$14,8 \pm 1,4$	$14,5 \pm 1,7$	$14,4 \pm 1,7$	$14,2 \pm 1,9$	$14,5 \pm 1,6$	$14,8 \pm 1,5$	$14,2 \pm 1,6$
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), $M \pm \sigma$	$18,9 \pm 1,0$	$19,8 \pm 1,6$	$19,6 \pm 1,0$	$18,9 \pm 1,1$	$19,3 \pm 1,3$	$19,2 \pm 1,1$	$19,8 \pm 1,8$
Степень тяжести течения COVID-19							
Легкая, % (n)	42 (n = 5)	54 (n = 7)	25 (n = 2)	55 (n = 6)	45 (n = 20)	47 (n = 19)	–
Среднетяжелая, % (n)	58 (n = 7)	46 (n = 6)	75 (n = 6)	45 (n = 5)	55 (n = 24)	53 (n = 21)	–

Примечание: ПКС – постковидный синдром; ИМТ – индекс массы тела.

заболевания, у 13 человек (30 %) – от 6 до 9 месяцев, у 8 (18 %) – от 11 до 12 месяцев, и у 11 респондентов (25 %) прошло от 13 до 24 месяцев после перенесенного COVID-19.

ТАБЛИЦА 2
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ ПО УРОВНЮ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД (%)

Обратимся к анализу данных, полученных в результате обследования. Показатели психоэмоционального состояния девочек-подростков в постковидном периоде представлены в таблице 2.

TABLE 2
DISTRIBUTION OF ADOLESCENT GIRLS BY LEVEL OF PSYCHOEMOTIONAL STATE IN THE POST-COVID PERIOD (%)

Показатель	Группы исследования						
	С симптомами ПКС						Контроль (n = 42)
	3-5 мес. (n = 12)	6-9 мес. (n = 13)	11-12 мес. (n = 8)	13-24 мес (n = 11)	Всего (n = 44)	Без ПКС (n = 40)	
	1	2	3	4	5	6	7
Самочувствие							
Высокое	17	15	50	27	25	32	40
Умеренное	50	46	38	55	48	58	50
Низкое	33	39	12	18	27	10	10
Достоверность различий	$p_{1-2} = 0,790; p_{1-3} = 0,939; p_{1-4} = 0,693; p_{1-5} = 0,141; p_{1-7} = 0,580; p_{2-3} = 0,745; p_{2-4} = 0,864; p_{2-6} = 0,217; p_{2-7} = 0,744; p_{3-4} = 0,664; p_{3-6} = 0,170; p_{3-7} = 0,591; p_{4-6} = 0,350; p_{4-7} = 0,876; p_{5-6} = 0,015; p_{5-7} = 0,014; p_{6-7} = 0,403$						
Активность							
Высокое	17	8	50	18	20	15	14
Умеренное	50	31	25	46	39	65	67
Низкое	33	61	25	36	41	20	19
Достоверность различий	$p_{1-2} = 0,623; p_{1-3} = 0,511; p_{1-4} = 0,908; p_{1-6} = 0,289; p_{1-7} = 0,078; p_{2-3} = 0,252; p_{2-4} = 0,674; p_{2-6} = 0,738; p_{2-7} = 0,260; p_{3-4} = 0,360; p_{3-6} = 0,056; p_{3-7} = 0,016; p_{4-6} = 0,345; p_{4-7} = 0,096; p_{5-6} = 0,013; p_{5-7} = 0,007; p_{6-7} = 0,197$						
Настроение							
Высокое	50	23	50	36	39	42	62
Умеренное	42	69	50	55	54	55	33
Низкое	8	8	–	9	7	3	5
Достоверность различий	$p_{1-2} = 0,551; p_{1-3} = 0,908; p_{1-4} = 0,778; p_{1-6} = 0,600; p_{1-7} = 0,786; p_{2-3} = 0,413; p_{2-4} = 0,810; p_{2-6} = 0,812; p_{2-7} = 0,706; p_{3-4} = 0,689; p_{3-6} = 0,524; p_{3-7} = 0,718; p_{4-6} = 0,927; p_{4-7} = 0,933; p_{5-6} = 0,395; p_{5-7} = 0,626; p_{6-7} = 0,784$						
Уровень тревожности							
Низкий	17	23	–	9	14	8	43
Нормальный	50	47	38	46	45	75	57
Повышенный	25	15	12	27	20	15	–
Высокий	8	–	–	9	5	2	–
Очень высокий	–	15	50	9	16	–	–
Достоверность различий	$p_{1-2} = 0,595; p_{1-3} = 0,355; p_{1-4} = 0,850; p_{1-6} = 0,309; p_{1-7} = 0,015; p_{2-3} = 0,768; p_{2-4} = 0,732; p_{2-6} = 0,086; p_{2-7} = 0,002; p_{3-4} = 0,482; p_{3-6} = 0,041; p_{3-7} < 0,001; p_{4-6} = 0,221; p_{4-7} = 0,009; p_{5-6} = 0,006; p_{5-7} < 0,001; p_{6-7} = 0,118$						
Степень выраженности симптомов депрессии							
Отсутствие	67	39	74	64	59	72	100
Легкая	–	8	–	9	5	15	–
Умеренная	8	15	13	9	11	5	–
Выраженная	8	23	–	9	11	8	–
Тяжелая	17	15	13	9	14	–	–
Достоверность различий	$p_{1-2} = 0,742; p_{1-3} = 0,474; p_{1-4} = 0,285; p_{1-6} = 0,015; p_{1-7} < 0,001; p_{2-3} = 0,424; p_{2-4} = 0,274; p_{2-6} = 0,002; p_{2-7} < 0,001; p_{3-4} = 0,898; p_{3-6} = 0,109; p_{3-7} = 0,013; p_{4-6} = 0,082; p_{4-7} = 0,009; p_{5-6} = 0,006; p_{5-7} = 0,011; p_{6-7} < 0,001$						

Примечание: ПКС – постковидный синдром; p – уровень значимости различий показателей в группах исследования по критерию χ^2 Пирсона; здесь и далее в таблицах 3 и 4 жирным выделены статистически значимые показатели.

При сравнении показателей психоэмоционального состояния в группах, перенесших COVID-19, и условно здоровых лиц, установлены следующие закономерности.

По данным методики САН, число случаев с низким уровнем самочувствия в группе с симптомами ПКС составило 27 %, что достоверно отличалось от распространенности этого показателя в группах без ПКС (10 %; при $p_{5-6} = 0,015$) и условно здоровых лиц (10 %; при $p_{5-7} = 0,014$). Низкая активность у респондентов с симптомами ПКС фиксировалась в 41 % случаев, что статистически значимо превышало распространенность этого показателя в группах без ПКС (20 %; при $p_{5-6} = 0,013$) и контрольной группы (19 %; при $p_{5-7} = 0,007$). Низкое эмоциональное состояние выявлялось у 7 % респондентов с симптомами ПКС, у 3 % девочек-подростков без ПКС и у 5 % обследованных условно здоровых лиц, при этом статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p > 0,05$), что может указывать на неблагоприятное влияние перенесенной инфекции на самочувствие (сила, самоощущение здоровья, утомляемость) и активность (подвижность, скорость и темп протекания функций), преимущественно среди участниц с постковидными симптомами.

По данным методики «Шкала явной тревожности для подростков» А.М. Прихожан, частота случаев повышенного, высокого и очень высокого уровней тревожности в группе с симптомами ПКС составила 20 %, 5 % и 16 %, соответственно, тогда как в группе без ПКС выявлены только повышенный (15 %) и высокий (2 %) уровни тревожности. В контрольной группе показатель тревожности не превышал нормативных значений. Выявленные различия достигают статистически значимых значений при сравнении группы с симптомами ПКС и группы без симптомов ($p_{5-6} = 0,006$), а также с контрольной группой ($p_{5-7} < 0,001$).

По данным методики «Шкала депрессии» (BDI-1A) А. Бека: в группе с симптомами ПКС легкая степень выраженности симптомов депрессии диагностирована у 5 % респондентов, умеренная — у 11 %, выраженная — у 11 %, тяжелая — у 14 %. В группе без ПКС соответствующие показатели составили 15 %, 5 %, 8 % и 0 %. В контрольной группе депрессивная симптоматика не выявлена. Высокая выраженность симптомов депрессии у девочек-подростков с симптомами ПКС сохраняется на статистически значимом уровне по сравнению с группой без ПКС ($p_{5-6} = 0,006$), а также с условно здоровыми лицами ($p_{5-7} < 0,011$).

Выявлены различия между группой респондентов без симптомов ПКС и условно здоровых лиц только по показателю выраженности симптомов депрессии ($p_{6-7} < 0,001$).

Анализ динамики психоэмоционального состояния в подгруппах у респондентов с симптомами ПКС выявил следующие тенденции.

В период 3–5 месяцев после перенесенного заболевания у респондентов с симптомами ПКС отмечены следующие показатели психоэмоционального состояния: низкий уровень самочувствия определялся у 33 %

респондентов; низкая активность зафиксирована у 33 % респондентов; низкий уровень настроения регистрировался у 8 % респондентов. Менее выраженная тревожность была характерна для данного периода: повышенный уровень отмечен у 25 %, высокий — у 8 % респондентов. При этом выявлены статистически значимые различия с группой условно здоровых лиц ($p_{1-7} = 0,015$). Более выраженная депрессивная симптоматика зафиксирована в данный период: умеренная и выраженная степени — у 8 %, соответственно, тяжелая — у 17 % респондентов. Обнаружены достоверные различия с группой без симптомов ПКС ($p_{1-6} = 0,015$) и условно здоровыми лицами ($p_{1-7} < 0,001$).

К 6–9 месяцам после COVID-19 у респондентов с симптомами ПКС наблюдалась трансформация психоэмоционального профиля. Низкий уровень самочувствия отмечался у 39 % респондентов. Наблюдалось увеличение распространенности низкой активности до 61 % случаев. Низкий уровень настроения регистрировался у 8 % респондентов. Отмечалось умеренное повышение уровня выраженности тревожности: повышенный уровень — у 15 %, очень высокий — у 15 % респондентов. Выявлены достоверные различия с группой условно здоровых лиц ($p_{2-7} = 0,002$). Депрессивная симптоматика характеризовалась следующим распределением: легкая степень — у 8 %, умеренная — у 15 %, выраженная — у 23 %, тяжелая — у 15 % респондентов. Сохранялись статистически значимые различия с группой без симптомов ПКС ($p_{2-6} = 0,002$) и условно здоровыми лицами ($p_{2-7} < 0,001$).

В период 11–12 месяцев после COVID-19 у респондентов с симптомами ПКС произошли следующие изменения психоэмоционального состояния. Низкий уровень самочувствия определялся у 12 % респондентов, что свидетельствовало о тенденции к улучшению. Низкая активность снизилась до 25 % случаев. Выявлены достоверные различия с группой условно здоровых лиц ($p_{3-7} = 0,016$). Продолжалось повышение уровня выраженности тревожности: повышенный уровень — у 12 %, очень высокий — у 50 % респондентов, что имело статистически значимые различия с показателями условно здоровых лиц ($p_{3-7} < 0,001$) и группой без симптомов ПКС ($p_{3-6} = 0,041$). Депрессивная симптоматика характеризовалась умеренной и тяжелой степенями — у 13 %, соответственно. Сохранялись достоверные различия с группой условно здоровых лиц ($p_{3-7} = 0,013$).

В период 13–24 месяцев после COVID-19 у респондентов с симптомами ПКС наблюдалась частичная стабилизация показателей психоэмоционального состояния. Низкий уровень самочувствия отмечался у 18 % девочек-подростков. Низкая активность зафиксирована в 36 % случаев, демонстрируя незначительное увеличение по сравнению с предыдущим периодом. Низкий уровень настроения был зарегистрирован у 9 % респондентов с симптомами ПКС. Повышенная, высокая и очень высокая тревожность сохранялись у 27 %, 9 % и 9 % соответственно. При этом выявлены статистически значимые различия с группой условно здоровых лиц ($p_{4-7} = 0,009$). Депрессивная симптоматика

характеризовалась равномерным распределением: легкая, умеренная, выраженная и тяжелая степени отмечались у 9 %, соответственно. Сохранялись достоверные различия с показателями условно здоровых лиц ($p_{4-7} = 0,009$).

Анализ динамики психоэмоционального состояния девочек-подростков с симптомами ПКС выявил устойчивые нарушения на протяжении всего постковидного периода. Высокая выраженность симптомов депрессии у девочек-подростков с симптомами ПКС сохранялась на протяжении всего постковидного периода на статистически значимом уровне по сравнению с группами респондентов без ПКС и условно здоровых лиц.

Несмотря на тенденцию к снижению распространенности низкого уровня самочувствия, отличия от групп без ПКС и контроля отмечались на протяжении всего постковидного периода. Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении показателей активности, при этом наиболее выраженные нарушения зафиксированы в период 6–9 месяцев после заболевания.

Таким образом, у девочек-подростков с симптомами ПКС установлено ухудшение психоэмоционального

состояния преимущественно в первые 12 месяцев после заболевания, что проявлялось в повышенной частоте низкого уровня самочувствия, активности, настроения, повышенной тревожности, а также в выраженнойности симптомов депрессии по сравнению с группой без симптомов ПКС и условно здоровых лиц.

Анализ показателей гормонального статуса выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами (табл. 3). Показано, что вне зависимости от наличия симптомов ПКС и временного периода после перенесенного заболевания показатели гипофизарно-тиреоидной системы (ТТГ, Т4 св.) девочек-подростков остаются в пределах референсных значений, тогда как уровень кортизола у девочек-подростков с симптомами ПКС в среднем превышал референсные значения (в среднем по группе $592,00 \pm 322,72$ нМ/л; при максимальных значениях 1438,00 нМ/л).

При сравнении показатели гормонального статуса в группах, перенесших COVID-19, и условно здоровых лиц установлены следующие закономерности. Уровень концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в группе с симптомами ПКС

ТАБЛИЦА 3
**ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА
У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ В ПОСТКОВИДНЫЙ
ПЕРИОД (M ± σ)**

TABLE 3
**INDICATORS OF HORMONAL STATUS
OF ADOLESCENT GIRLS IN THE POST-COVID
PERIOD (M ± σ)**

Группы исследования		ТТГ р.п. 0,23 – 3,40 мкМЕ/мл	Т4 св. р.п. 10,00 – 23,20 нМ/л	Кортизол р.п. 142,00 – 558,00 нМ/л
С симптомами ПКС	3-5 мес., n = 12	1	2,47 ± 1,45	470,67 ± 170,41
	6-9 мес., n = 13	2	2,90 ± 1,42	521,92 ± 308,26
	11-12 мес., n = 8	3	1,99 ± 1,28	876,25 ± 461,39
	13-24 мес., n = 11	4	2,25 ± 1,04	600,45 ± 253,13
	Всего, n = 44	5	2,45 ± 1,32	592,00 ± 322,72
Без ПКС, n = 40	6	1,98 ± 0,75	454,63 ± 132,44	
Контроль, n = 42	7	1,69 ± 0,62	446,50 ± 110,70	
Достоверность различий		$p_{1-2} = 0,837;$ $p_{1-3} = 0,608;$ $p_{1-4} = 0,287;$ $p_{1-6} = 0,005;$ $p_{1-7} < 0,011;$ $p_{2-3} = 0,751;$ $p_{2-4} = 0,413;$ $p_{2-6} = 0,014;$ $p_{2-7} = 0,002;$ $p_{3-4} = 0,668;$ $p_{3-6} = 0,091;$ $p_{3-7} = 0,015;$ $p_{4-6} = 0,215;$ $p_{4-7} = 0,051;$ $p_{5-6} = 0,008;$ $p_{5-7} < 0,003;$ $p_{6-7} = 0,800$		
		$p_{1-2} = 0,465;$ $p_{1-3} = 0,640;$ $p_{1-4} = 0,624;$ $p_{1-6} = 0,572;$ $p_{1-7} = 0,069;$ $p_{2-3} = 0,765;$ $p_{2-4} = 0,254;$ $p_{2-6} = 0,525;$ $p_{2-7} = 0,724;$ $p_{3-4} = 0,307;$ $p_{3-6} = 0,902;$ $p_{3-7} = 0,330;$ $p_{4-6} = 0,208;$ $p_{4-7} = 0,009;$ $p_{5-6} = 0,607;$ $p_{5-7} = 0,038;$ $p_{6-7} = 0,074$		
		$p_{1-2} = 0,221;$ $p_{1-3} < 0,012;$ $p_{1-4} = 0,172;$ $p_{1-6} = 0,252;$ $p_{1-7} = 0,063;$ $p_{2-3} = 0,017;$ $p_{2-4} = 0,853;$ $p_{2-6} = 0,005;$ $p_{2-7} = 0,011;$ $p_{3-4} = 0,007;$ $p_{3-6} < 0,013;$ $p_{3-7} < 0,002;$ $p_{4-6} = 0,003;$ $p_{4-7} < 0,001;$ $p_{5-6} < 0,012;$ $p_{5-7} < 0,001;$ $p_{6-7} = 0,449$		

Примечание: ПКС – постковидный синдром; ТТГ – тиреотропный гормон; Т4св. – свободный тироксин; р.п. – референсные показатели; p – уровень значимости различий показателей в группах исследования по t -критерию Стьюдента.

составил $2,45 \pm 1,32$ мкМЕ/мл, что достоверно отличалось от показателей группы без симптомов ПКС ($1,98 \pm 0,75$ мкМЕ/мл; при $p_{5-6} = 0,008, t = 2,012$) и условно здоровых лиц ($1,69 \pm 0,62$ мкМЕ/мл; $p_{5-7} < 0,003, t = 3,407$). Уровень концентрации свободного тироксина (T4 св.) в группе с симптомами ПКС был равен $14,56 \pm 2,68$ пМ/л, что также имело статистически значимые различия в сравнении с показателями группы условно здоровых лиц ($p_{5-7} = 0,038, t = 1,314$). Наиболее выраженные отличия обнаружены по уровню концентрации кортизола: в группе с симптомами ПКС показатель достигал $592,00 \pm 322,72$ нМ/л, что существенно превышало значения в группах сравнения ($454,63 \pm 132,44$ нМ/л; при $p_{5-6} < 0,012, t = 2,506$) и условно здоровых лиц ($446,50 \pm 110,70$ нМ/л; при $p_{5-7} < 0,001, t = 2,770$). Вместе с тем, у 9 девочек-подростков (21 %) с симптомами ПКС уровень ТТГ сыворотки крови превышал $3,4$ мкЕд/мл, со средним значением $4,5 \pm 0,8$ мкЕд/мл и максимальным значением $6,0$ мкЕд/мл, что соответствует субклиническому гипотиреозу (уровень ТТГ повышен, содержание T4 св. в норме).

Анализ динамики гормональных показателей в подгруппах у респондентов с симптомами ПКС выявил следующие тенденции.

В период 3–5 месяца после COVID-19 гормональные показатели были в пределах референсных значений: средние значения ТТГ составили $2,47 \pm 1,45$ мкМЕ/мл, Т4 св. – $13,68 \pm 2,76$ пМ/л, кортизола – $470,67 \pm 170,41$ нМ/л; при этом статистически значимые различия с группами без симптомов ПКС и условно здоровых лиц выявлены только по уровню ТТГ ($p_{1-6} = 0,005, t = 1,588; p_{1-7} < 0,011, t = 2,761$; соответственно).

К 6–9 месяцам после COVID-19 у респондентов с симптомами ПКС наблюдалась трансформация гормонального профиля: уровень концентрации ТТГ в сыворотке крови увеличился до $2,90 \pm 1,42$ мкМЕ/мл, Т4 св. – до $14,91 \pm 2,76$ пМ/л, кортизола достиг $521,92 \pm 308,26$ нМ/л. Выявлены достоверные отличия с группами без симптомов ПКС и условно здоровых лиц в концентрации ТТГ ($p_{2-6} = 0,014, t = 3,032; p_{2-7} < 0,002, t = 4,379$; соответственно) и кортизола ($p_{2-6} = 0,005, t = 1,115; p_{2-7} < 0,011, t = 1,350$; соответственно).

В период 11–12 месяцев после COVID-19 у респондентов с симптомами ПКС обнаружены максимальные отклонения гормонального профиля в сравнении с предыдущими периодами: ТТГ снизился до $1,99 \pm 1,28$ мкМЕ/мл, Т4 св. составил $14,40 \pm 2,24$ пМ/л, кортизол резко возрос до $876,25 \pm 461,39$ нМ/л, что имело статистически значимые различия с показателями условно здоровых лиц по уровню концентрации ТТГ и кортизола в сыворотке крови ($p_{3-7} = 0,015, t = 1,011; p_{3-7} < 0,002, t = 5,468$; соответственно). При этом у девочек-подростков в этот период уровень кортизола был статистически значимо выше показателей респондентов остальных подгрупп и без симптомов ПКС ($p_{1-3} < 0,012, t = -2,803; p_{2-3} = 0,017, t = -2,119; p_{3-4} = 0,007, t = 1,676; p_{3-6} = 0,013, t = 5,007$; соответственно).

В период 13–24 месяцев после COVID-19 у респондентов с симптомами ПКС наблюдалась частичная

стабилизация показателей гормонального профиля: ТТГ – $2,25 \pm 1,04$ мкМЕ/мл, Т4 св. – $15,23 \pm 2,89$ пМ/л, кортизол – $600,45 \pm 253,13$ нМ/л. Сохранялись достоверные различия с показателями условно здоровых лиц по уровням концентрации ТТГ и кортизола в сыворотке крови ($p_{4-7} = 0,051, t = 2,253; p_{4-7} < 0,001, t = 3,036$, соответственно). При этом у девочек-подростков в этот период только уровень кортизола был статистически значимо выше показателей респондентов без симптомов ПКС ($p_{4-6} < 0,003, t = 2,605$).

Показатели гормонального статуса у девочек-подростков без симптомов ПКС были несколько выше показателей группы условно здоровых лиц, хотя достоверных различий между группами не отмечалось ($p > 0,05$).

Обнаружены статистически значимые корреляции между психоэмоциональном состоянием и показателями гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой системы на протяжении всего постковидного периода (табл. 4). Отметим, что корреляционный анализ не выявил статистически значимых взаимосвязей между показателями психоэмоционального состояния и концентрацией Т4 свободного ни в общей группе девочек с ПКС, ни в отдельных подгруппах в зависимости от срока после COVID-19 (все $p > 0,05$).

Так, в целом, установлена прямая сильная корреляционная связь между выраженностью депрессивных симптомов по шкале А. Бека и концентрацией ТТГ ($r = 0,897, p = 0,002$), и между уровнем тревожности по шкале А.М. Прихожан и концентрацией кортизола ($r = 0,991, p = 0,001$). Обратная корреляция была выявлена между показателями по методике САН и уровнем ТТГ: повышение ТТГ с ухудшением самочувствия ($r = -0,798, p = 0,006$), снижением активности ($r = -0,898, p = 0,002$) и настроения ($r = -0,521, p = 0,015$). Анализ динамики ПКС показал, что наиболее сильные корреляционные связи наблюдались в период 6–9 месяцев после COVID-19 между повышением ТТГ и ухудшением самочувствия, настроения и повышением выраженности депрессивных симптомов ($r = -0,837, p = 0,002; r = -0,305, p = 0,028; r = 0,899, p = 0,002$; соответственно). В период 3–5 и 13–24 месяцев после COVID-19 наиболее сильные корреляционные связи наблюдались между повышением ТТГ и снижением активности ($r = -0,798, p = 0,006$). Повышение утреннего кортизола коррелировало с повышением тревожности на протяжении всего постковидного периода: наиболее сильные корреляционные связи наблюдались в период 11–12 месяцев после COVID-19 ($r = 0,832, p < 0,002$). Следует отметить, что взаимосвязь тревожности и уровня кортизола является хорошо известным физиологическим феноменом, отражающим активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при стрессе. Однако в контексте постковидного синдрома данная взаимосвязь приобретает особое значение, поскольку наблюдается персистирование повышенного уровня кортизола и тревожности на протяжении длительного периода (до 24 месяцев) после перенесенной инфекции, что может свидетельствовать о дисрегуляции

ТАБЛИЦА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА И КОРТИЗОЛА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ (КОЭФФИЦИЕНТ КОРРЕЛЯЦИИ СПИРМЕНА)

TABLE 4

RESULTS OF CORRELATION ANALYSIS OF PSYCHOEMOTIONAL STATE INDICATORS WITH THYROID-STIMULATING HORMONE AND CORTISOL CONCENTRATIONS OF ADOLESCENT GIRLS IN THE POST-COVID PERIOD (SPEARMAN'S CORRELATION COEFFICIENT)

Группы исследования	Гормон	Показатели психоэмоционального состояния				
		С	А	Н	Т	Д
С симптомами ПКС	3-5 мес. (n = 12)	ТТГ -0,698 <i>p < 0,011</i>	-0,897 <i>p < 0,002</i>	-0,343 <i>p = 0,275</i>	0,129 <i>p = 0,688</i>	0,695 <i>p < 0,013</i>
		Кортизол -0,063 <i>p = 0,846</i>	0,088 <i>p = 0,787</i>	-0,056 <i>p = 0,863</i>	0,688 <i>p < 0,011</i>	0,077 <i>p = 0,811</i>
	6-9 мес. (n = 13)	ТТГ -0,837 <i>p < 0,002</i>	-0,697 <i>p < 0,013</i>	-0,305 <i>p = 0,028</i>	-0,364 <i>p = 0,221</i>	0,899 <i>p < 0,002</i>
		Кортизол 0,371 <i>p = 0,212</i>	0,371 <i>p = 0,212</i>	0,069 <i>p = 0,823</i>	0,689 <i>p < 0,013</i>	-0,377 <i>p = 0,204</i>
	11-12 мес. (n = 8)	ТТГ -0,676 <i>p < 0,014</i>	-0,676 <i>p < 0,011</i>	-0,635 <i>p = 0,091</i>	-0,013 <i>p = 0,976</i>	0,694 <i>p < 0,011</i>
		Кортизол -0,122 <i>p = 0,774</i>	-0,293 <i>p = 0,482</i>	0,120 <i>p = 0,778</i>	0,832 <i>p < 0,002</i>	0,168 <i>p = 0,691</i>
	13-24 мес (n = 11)	ТТГ -0,695 <i>p < 0,012</i>	-0,798 <i>p < 0,006</i>	-0,534 <i>p = 0,090</i>	0,274 <i>p = 0,415</i>	0,698 <i>p < 0,013</i>
		Кортизол -0,256 <i>p = 0,448</i>	-0,246 <i>p = 0,466</i>	-0,059 <i>p = 0,862</i>	0,695 <i>p < 0,014</i>	0,219 <i>p = 0,518</i>
	Всего (n = 44)	ТТГ -0,798 <i>p < 0,006</i>	-0,898 <i>p < 0,002</i>	-0,521 <i>p < 0,015</i>	-0,035 <i>p = 0,821</i>	0,897 <i>p < 0,002</i>
		Кортизол 0,058 <i>p = 0,708</i>	0,038 <i>p = 0,808</i>	0,061 <i>p = 0,693</i>	0,991 <i>p < 0,001</i>	-0,043 <i>p = 0,780</i>

Примечание: ПКС – постковидный синдром; ТТГ – тиреотропный гормон; С – самочувствие; А – активность; Н – настроение; Т – тревожность; Д – симптомы депрессии.

стресс-реализующих систем организма в постковидном периоде.

Установленные корреляционные связи между психоэмоциональным состоянием и гормональным статусом подтверждают, что постковидные нарушения затрагивают множественные регуляторные системы организма и реализуются через взаимосвязанные механизмы. Выявленные взаимосвязи между показателями психоэмоционального состояния (тревожность, депрессия, субъективное самочувствие) и концентрацией гормонов гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой системы свидетельствуют о вовлечении нейроэндокринной регуляции в патогенез психоэмоциональных проявлений ПКС у девочек-подростков.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Большинство доступных данных о состоянии здоровья в постковидном периоде описывают последствия у ранее госпитализированных детей и подростков и не касаются пациентов с более легким течением инфекции [8]. При этом чаще всего выборки включают результаты опросов родителей или опекунов

по телефону в соответствии с заранее разработанной анкетой [14]. В нашем исследовании учитывались жалобы самих девочек-подростков, а также данные о состоянии здоровья, результаты лабораторного и инструментального обследования. Это позволило выявить у 44 девочек-подростков вегетативные и психоэмоциональные нарушения, ассоциируемые с ПКС, которые вызывали существенный дискомфорт в повседневной жизни и сохранялись в течение продолжительного периода времени после COVID-19. При этом показано отсутствие связи между легкой и среднетяжелой формой клинического течения COVID-19 и возникновением симптомов ПКС.

Полученные результаты свидетельствуют о комплексном воздействии SARS-CoV-2 на психоэмоциональную и эндокринную сферы девочек-подростков в постковидном периоде. Выявленные психоэмоциональные нарушения у девочек-подростков с ПКС согласуются с данными международных исследований, демонстрирующих высокую частоту депрессивных и тревожных расстройств в постковидном периоде. При подробном анализе психоэмоционального состояния у подростков, в анамнезе инфицированных SARS-CoV-2, удалось установить преобладание высокого уровня

ситуативной и личностной тревожности, наряду с более низкими показателями самочувствия (сила, самоощущение здоровья, утомляемость) и эмоционального состояния [13]. В исследовании К.В. Жмеренецкого и соавт., у детей 15–17 лет, перенесших COVID-19, выявлены более низкие показатели самочувствия (сила, самоощущение здоровья, утомляемость) и эмоционального состояния ($4,1 \pm 1,28$ и $4,4 \pm 1,08$ баллов), чем у не болевших респондентов ($5,016 \pm 1,23$ и $5,3 \pm 1,09$ баллов) [27].

Следует отметить, что подростковый возраст характеризуется повышенной уязвимостью к стрессовым воздействиям в связи с активными процессами нейроразвития, гормональной перестройкой и формированием психосоциальной идентичности. При этом девочки-подростки демонстрируют более высокую частоту психоэмоциональных нарушений по сравнению с мальчиками, что может быть обусловлено особенностями гормонального фона, большей эмоциональной реактивностью и различиями в копинг-стратегиях.

Выявленные нарушения тиреоидной функции в виде повышения ТТГ при нормальном уровне Т4 св. могут быть обусловлены как прямым цитопатическим действием вируса на щитовидную железу, так и опосредованным влиянием через гипоталамо-гипофизарную ось [28]. Полученные нами результаты находят подтверждение в исследовании Лазаревой М.А. и соавт. [21]. Авторами установлено, что в постковидном периоде у детей 5–17 лет уровень секреции ТТГ был повышен в 2 раза (сред. $4,9 \pm 0,38$; max = $7,78$ мкЕд/мл) относительно группы здоровых детей (сред. $1,56 \pm 0,08$ мкЕд/мл) на фоне нормального уровня содержания свободного Т4.

Механизм развития тиреоидных дисфункций при COVID-19 может включать несколько факторов. Во-первых, прямое повреждение тироцитов, поскольку щитовидная железа экспрессирует АПФ2 рецепторы, которые являются входными воротами для SARS-CoV-2 [20]. Во-вторых, системный воспалительный ответ с повышением провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IL-1 β) может нарушать синтез и секрецию тиреоидных гормонов [29]. В-третьих, стресс-индуцированное повышение кортизола способно подавлять функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [30].

Повышенные уровни кортизола у девочек-подростков с ПКС отражают хроническую активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Это может быть связано как с непосредственным воздействием вируса на надпочечники, так и с длительным психоэмоциональным стрессом, обусловленным симптомами постковидного синдрома. Гиперкортицизм, в свою очередь, может усугублять нарушения тиреоидной функции и способствовать развитию психоэмоциональных расстройств.

Установленные корреляционные связи между психоэмоциональным состоянием и гормональными показателями подтверждают концепцию о тесном взаимодействии эндокринной и нервной систем. Повышение уровня тиреоидных гормонов ассоциируется

с развитием депрессивной симптоматики, в то время как гиперкортицизм способствует формированию тревожных расстройств.

Временная динамика выявленных нарушений демонстрирует максимальную выраженность в период 6–12 месяцев после COVID-19 с последующей тенденцией к улучшению. Однако даже через 13–24 месяцев после заболевания показатели не достигают значений контрольной группы, что свидетельствует о длительном персистирующем характере постковидных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постковидный синдром у девочек-подростков характеризуется дисфункцией психоэмоционального состояния и эндокринной системы. Выявленные изменения включают дисфункцию тиреоидной системы в виде субклинического гипотиреоза, гиперкортицизм, а также развитие депрессивных и тревожных симптомов. Установленные корреляционные связи между психоэмоциональным состоянием и гормональными показателями подтверждают концепцию о тесном взаимодействии эндокринной и нервной систем. Полученные результаты обосновывают необходимость активного выявления симптомов постковидного синдрома у девочек-подростков начиная с 3-месячного срока после перенесенного COVID-19, проведения комплексного клинико-психологического и гормонального обследования при наличии жалоб, а также организации междисциплинарного подхода к реабилитации с участием педиатра, психолога и эндокринолога. Особое внимание следует уделять девочкам в период 6–12 месяцев после COVID-19, когда психоэмоциональные и гормональные нарушения достигают максимальной выраженности.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках НИР «Механизмы формирования нарушений состояния здоровья у детей и подростков при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и ее последствий с целью разработки эффективных методов коррекции и реабилитации» (№ 123051600010-3).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Соколовская Т.А. Постковидный синдром у детей: аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения* [сетевое издание]. 2022; 68(6): 2. Режим доступа: [Sokolovskaya TA. Post-COVID syndrome in children: an analytical review. *Social'nye aspekty zdorov'a naseleniya* [serial online]. 2022; 68(6): 2. (In Russ.)]. doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-6-2

2. Серебрякова Е.Н., Жмаева Л.И. К вопросу о постковидном синдроме у детей и подростков: подходы к терминологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67(11-12): 51-55. [Serebryakova EN, Zhmaeva LI. The Issue of Post-COVID Syndrome in Children and Adolescents: Approaches to Terminology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Antibiot Khimioter [Antibiotics and Chemotherapy]*. 2022; 67(11-12): 51-55. (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-51-55

3. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021; 9-2(111): 35-39. [Ivanova ON. Post-COVID Syndrome in children. *International Research Journal*. 2021; 9-2(111): 35-39. (In Russ.)]. doi: 10.23670/IRJ.2021.9.111.040

4. Всемирная организация здравоохранения. *Определение клинического случая состояния после COVID-19 у детей и подростков на основе консенсуса экспертов*. 2023. [World Health Organization. *A Clinical Case Definition for Post Covid-19 Condition in Children and Adolescents By Expert Consensus*. 2023. (In Russ.)]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1>. [date of access:]

5. Бобровицкая А.И., Голубова Т.Ф., Махмутов Р.Ф. Современный взгляд на клинические проявления постковидного синдрома у детей. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2024; 28(3): 96-98. [Bobrovitskaya AI, Golubova TF, Makhmutov RF. A modern view on the clinical manifestations of Post-COVID Syndrome in children. *Bulletin of Hygiene and Epidemiology*. 2024; 28(3): 96-98. (In Russ.)].

6. Лихобабина О.А., Пошехонова Ю.В., Махмутов Р.Ф. Проявления постковидного синдрома в детской неврологической практике: клинические случаи. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2025; 30(1): 56-64. [Likhobabina OA, Poshekhanova JV, Makhmutov RF. Manifestations of Post-COVID Syndrome in children's neurological practice: clinical cases. *Medical and Social Problems of the Family*. 2025; 30(1): 56-64. (In Russ.)].

7. Балыкова Л.А., Ширманкина М.В., Владимиров Д.О., Науменко Е.И., Самошкина Е.С., Чернышова Р.А. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения. *РМЖ. Мамь и дитя*. 2022; 5(4): 366-372. [Balykova LA, Shirmankina MV, Vladimirov DO, Naumenko EI, Samoshkina ES, Chernyshova RA. Post-COVID syndrome in children and adolescents: a literature review and clinical case. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022; 5(4): 366-372. (In Russ.)]. doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372

8. Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М., Бережная И.В., Махаева А.В. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022; 1: 8-14. [Zakharova IN, Osmanov IM, Tvorogova TM, Berezhnaya IV, Makhaeva AV. Post-COVID syndrome in children in rare cases of COVID-19. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022; 1: 8-14. (In Russ.)]. doi: 10.26442/26586630.2022.1.201515

9. Гадельшина Д.М., Яшкина О.Н., Борисова О.В. Длительные проявления COVID-19 у детей: обзор литературы

ных данных и собственные клинические наблюдения. *Практическая медицина*. 2024; 22(1): 18-24. [Gadelshina DM, Yashkina ON, Borisova OV. Long-term manifestations of COVID-19 in children: literature review and own clinical observations. *Practical medicine*. 2024; 22(1): 18-24. (In Russ.)]. doi: 10.32000/2072-1757-2024-1-18-24

10. Мурадов А.М., Шумилина М.В., Кудаярова А.Б., Жолдубаева А.М., Чуйко А.М. Распространенность и основные клинические проявления постковидного синдрома. *Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана*. 2023; 13(1): 114-123. [Muradov AM, Shumilina MV, Kudayarova AB, Zholdubaeva AM, Chuyko AM. Prevalence and main clinical manifestations of POST-COVID syndrome. *Medical Bulletin of the National Academy of Sciences of Tajikistan*. 2023; 13(1): 114-123. (In Russ.)].

11. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8: 416-427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5

12. Черевикова И.А., Поляков В.М., Рычкова Л.В., Прохорова Ж.В., Васильева Н.С., Вотинева А.С. Психологические симптомы постковидного синдрома у подростков. *Мир науки. Педагогика и психология*. 2024. 12(6): 81PSMN624. [Cherevikova IA, Polyakov VM, Rychkova LV, Prokhorova ZhV, Vasileva NS, Votinova AS. Psychological symptoms of Post-COVID syndrome in adolescents. *World of Science. Pedagogy and psychology*. 2024; 12(6): 81PSMN624. (In Russ.)]. doi: 10.15862/81PSMN624

13. Рзянкина М.Ф., Потапова К.Э., Зайцева Т.А., Каравянская Т.Н. POST-COVID CONDITION у детей. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2022; 4: 86-91. [Rzyankina MF, Potapova KE, Zaitseva TA, Karavyanska TN. POST-Covid condition in children. *Far Eastern medical journal*. 2022; 4: 86-91. (In Russ.)]. doi: 10.35177/1994-5191-2022-4-15

14. Поляков В.М., Черевикова И.А., Мясищев Н.А., Рычкова Л.В., Косовцева А.С., Вотинева А.С., и др. Когнитивные и эмоциональные нарушения, ассоциированные с COVID-19 (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 71-81. [Polyakov VM, Cherevikova IA, Myasishchev NA, Rychkova LV, Kosovtseva AS, Votinova AS, et al. Cognitive and emotional impairments associated with COVID-19 (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7(6): 71-81. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.7

15. Rychkova LV, Darenkaya MA, Semenova NV, Kolesnikov SI, Petrova AG, Nikitina OA, et al. Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection. *International Journal of Biomedicine*. 2022; 12(2): 242-246. doi: 10.21103/Article12(2)_OA7

16. Darenkaya MA, Rychkova LV, Semenova NV, Petrova A, Kolesnikov SI, Kudayarova E, et al. Children and Adolescents with COVID-19: Reduced, Oxidized Glutathione and their Ratio Level. *Free Radic Biol Med*. 2022; 180: s42. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.090

17. Mattar S, Koh S, Rama Chandran S, Cherng B. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020; 13(8): e237336. doi: 10.1136/bcr-2020-237336

18. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2021; 22: 803-815. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z

19. Вырупаева Е.В., Семенова Н.В., Рычкова Л.В., Петрова А.Г., Даренская М.А., Колосников С.И., и др. Оценка общего состояния и качества жизни женщин пострепродуктивного возраста, перенесших COVID-19 бессимптомно и через 12 месяцев после среднетяжелой формы заболевания. *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(5-1): 77-85. [Vyrupaeva EV, Semenova NV, Rychkova LV, Petrova AG, Darenkaya MA, Kolesnikov SI, et al. Assessment of the general condition and quality of life of women of post-reproductive age after asymptomatic COVID-19 and 12 months after moderate COVID-19. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7(5-1): 77-85. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.9

20. Семенова Н.В., Колосников С.И., Вырупаева Е.В., Шолохов ЛФ, Рычкова ЛВ, Петрова АГ, и др. Тиреоидный статус и ФНО-альфа у женщин в пострепродуктивном периоде с COVID-19 и через 12 месяцев после заболевания. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023; 8(2): 33-42. [Semenova NV, Kolesnikov SI, Vyrupaeva EV, Sholokhov LF, Rychkova LV, et al. Thyroid status and TNF-alpha in post-reproductive women with COVID-19 and 12 months after the disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023; 8(2): 33-42. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.4

21. Лазарева М.А., Евсеева Г.П., Ракицкая Е.В., Власова М.А., Пивкина Т.В., Супрун С.В., et al. Функциональное состояние щитовидной железы у детей, перенесших COVID-19. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023; 88: 69-78. [Lazareva MA, Evseeva GP, Rakitskaya EV, Vlasova MA, Pivkina TV, Suprun SV, et al. Analysis of the functional state of the thyroid gland in children who underwent COVID-19. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2023; (88): 69-78. (In Russ.)]. doi: 10.36604/1998-5029-2023-88-69-78

22. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 (09.12.2022). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. [*Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)"*. Version 17 (09.12.2022). M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. (In Russ.)].

23. Теняева Е.А., Турова Е.А., Бадтиева В.А., Оконкво Е.О. Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на заболевания эндокринной системы у спортсменов. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2023; 13(2): 46-54. [Tenyaeva EA, Turova EA, Badtseva VA, Okonkwo EO. Influence of the transferred coronavirus infection on diseases of the endocrine system in athletes. *Sports medicine: research and practice*. 2023; 13(2): 46-54. (In Russ.)]. doi: 10.47529/2223-2524.2023.2.1.12

24. Ильин Е.П. *Эмоции и чувства*. СПб.: Питер; 2011. [Ilyin EP. *Emotions and feelings*. Saint Petersburg: Piter; 2011. (In Russ.)].

25. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П., Шарай В.Б. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния. *Вопросы психологии*. 1973; 6: 141-145. [Doskin VA, Lavrentyeva NA, Miroshnikov MP, Sharai VB. Test of differentiated self-assessment of functional state. *Questions of Psychology*. 1973; 6: 141-145. (In Russ.)].

26. Приходян А.М. *Психология тревожности: дошкольный и школьный возраст*. М.: Питер; 2009. [Prikhodyan AM. *Psychology of anxiety: Preschool and school age*. Moscow: Piter; 2009. (In Russ.)].

27. Жмеренецкий К.В., Рзыянкина М.Ф., Потапова К.Э. Психосоциальные аспекты самооценки здоровья подростков в измененных эпидемиологических условиях. *Психическое здоровье*. 2022; 17(7): 24-28. [Zhmerenetsky KV, Rzyankina MF, Potapova KE. Psychosocial aspects of self-assessment of the health of children and adolescents in changed epidemiological conditions. *Mental Health*. 2022; 17(7): 24-28. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2074-014X.2022.07.24-28

28. Амарантов Д.Г., Блинов С.А., Кравцова Т.Ю., Теплыkh Н.С., Колыванова М.В., Денисов С.А. Изменения в щитовидной железе в отдаленный период после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Таврический медико-биологический вестник*. 2023; 26(3): 7-10. [Amarantov DG, Blinov SA, Kravtsova TYu, Teplykh NS, Kolivanova MV, Denisov SA. Changes in thyroid in the remote period after novel coronavirus infection. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2023; 26(3): 7-10. (In Russ.)].

29. Basaca D-G, Jugănu I, Belei O, Nicoară D-M, Asproniu R, Stoicescu ER, et al. Long COVID in Children and Adolescents: Mechanisms, Symptoms, and Long-Term Impact on Health – A Comprehensive Review. *J. Clin. Med.* 2025; 14(2): 378. doi: 10.3390/jcm14020378

30. Климчук А.В., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Дворянчиков Я.В. Эндокринные нарушения на фоне COVID-19 и при постковидном синдроме. *Ожирение и метаболизм*. 2022; 19(2): 206-212. [Klimchuk AV, Beloglazov VA, Yatskov IA, Dvoryanchikov YaV. Endocrine disorders in the background of COVID-19 and Post-COVID Syndrome. *Obesity and metabolism*. 2022; 19(2): 206-212. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12853

Сведения об авторах

Черевикова Ирина Александровна – младший научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: gothic.craze@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5328-8525>

Прохорова Жанна Владимировна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией психонейросоматической патологии детского возраста ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: proxorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Поляков Владимир Матвеевич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: vmpolyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-9391>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

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

Лабыгина Альбина Владимировна – доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: albinalab2212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8190-6143>

Васильева Надежда Сергеевна – лаборант-исследователь лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: wasns-irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2648-3528>

Information about the authors

Irina A. Cherevikova – Junior Research Officer at the Laboratory of Psychoneurosomatic Children's Pathology of Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: gothic.craze@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5328-8525>

Zhanna V. Prokhorova – Cand. Sc. (Med.), Head of Laboratory of Psychoneurosomatic Children's Pathology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: proxorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Vladimir M. Polyakov – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Psychoneurosomatic Children's Pathology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: vmpolyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000 0001 6243 9391>

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

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, member of the RAS, Scientific Advisor at the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Irkutsk State University; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Albina V. Labygina – Dr. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynaecological Endocrinology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: albinalab2212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8190-6143>

Nadezhda S. Vasileva – Clinical Research Assistant at the Laboratory of Pediatric Psychoneurosomatic Pathology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: wasns-irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2648-3528>

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

АНАЛИЗ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГОСПИТАЛЬНОЙ ШКАЛЫ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ (HADS) НА ВЫБОРКЕ РУССКОЯЗЫЧНЫХ СТУДЕНТОВ

Маракшина Ю.А.,
Павлова А.А.,
Исматуллина В.И.,
Лобаскова М.М.

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого президента России Б.Н. Ельцина»
(620062, Свердловская область,
г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Маракшина Юлия
Александровна,
e-mail: retalika@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Универсальные и специфические для студентов стрессоры могут вести к развитию тревоги и депрессии. «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS) доказала свою эффективность в различных популяциях. Методика измерения тревоги, депрессии и стресса в студенческой популяции может иметь свои особенности, поэтому существует необходимость в получении инструмента для оценки уровней тревоги и депрессии среди молодежи, обучающейся в высших учебных заведениях.

Цель исследования. Оценка психометрических свойств, в том числе, факторной структуры, надежности и внешней валидности HADS на русскоязычных студентах.

Методы. Дизайн исследования включал однократное прохождение участниками Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в онлайн-формате. В исследовании принимали участие студенты российских высших учебных заведений. Данные собирались в течение 1,5 месяцев.

В выборку вошел 891 студент, из них 198 мужчин (22 %) и 693 женщины (78 %) в возрасте от 16 до 37 лет (средний возраст 19,8 года, медианный возраст 19,0 года, стандартное отклонение 2,13). Факторная структура анализировалась с использованием анализа главных компонент и конfirmаторного факторного анализа, надежность оценивалась с помощью коэффициента альфа Кронбаха, которая для субшкалы «Тревога» составила 0,73, для субшкалы «Депрессия» – 0,62, а для общей шкалы – 0,79.

Результаты. Анализ главных компонент подтвердил соответствие структуры опросника исходной двухфакторной модели, предложенной авторами. Как полная, так и сокращенная модель (с исключением пункта 6), полученные в ходе конfirmаторного факторного анализа, показали схожие индексы соответствия модели. По результатам сравнения анализа главных компонент и конfirmаторного факторного анализа было принято решение исключить пункт 6 из опросника, оставив пункт 11 во втором факторе.

Заключение. Анализ показал, что «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» обладает удовлетворительными психометрическими характеристиками и может использоваться для скрининга эмоционального дистресса среди студентов.

Ключевые слова: тревога, депрессия, психометрика, «Госпитальная шкала тревоги и депрессии», студенты

Статья поступила: 21.03.2025
Статья принята: 17.09.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Маракшина Ю.А., Павлова А.А., Исматуллина В.И., Лобаскова М.М. Анализ психометрических свойств Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) на выборке русскоязычных студентов. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 182-193. doi: [10.29413/ABS.2025-10.5.20](https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.5.20)

PSYCHOMETRIC PROPERTIES ANALYSIS OF THE HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS) ON A SAMPLE OF RUSSIAN-SPEAKING STUDENTS

**Marakshina J.A.,
Pavlova A.A.,
Ismatullina V.I.,
Lobaskova M.M.**

Ural Federal University
(Mira Str., 19, Ekaterinburg 620062,
Russian Federation)

Corresponding author:
Julia A. Marakshina,
e-mail: retalika@yandex.ru

RESUME

Background. Universal and student-specific stressors can lead to the development of anxiety and depression. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) has proven effective in various populations. However, measuring anxiety, depression, and stress in the student population may have its own peculiarities, which create a need for a tailored tool to assess anxiety and depression levels among young people studying in higher education institutions.

The aim. Assessment of the psychometric properties, including the factor structure, reliability, and external validity of the HADS in Russian-speaking students.

Materials and methods. The sample consisted of 891 students, including 198 males (22 %) and 693 females (78 %), aged 16 to 37 years (mean age is 19.8, median age – 19.0, $SD = 2.13$).

Results. The Cronbach's alpha for the "Anxiety" subscale was 0.73, for the "Depression" subscale it was 0.62, and for the overall questionnaire it was 0.79. Principal Component Analysis confirmed the alignment of the questionnaire's structure with the original two-factor model proposed by the authors. Both the full model and a reduced model (excluding item 6) derived from confirmatory factor analysis demonstrated similar model fit indices. Based on the comparison of principal component and confirmatory analyses, it was decided to exclude item 6 from the questionnaire while retaining item 11 in the second factor.

Conclusions. The analysis concluded that the Hospital Anxiety and Depression Scale exhibits satisfactory psychometric properties and can be used for screening emotional distress among students.

Keywords: anxiety, depression, psychometrics, Hospital Anxiety and Depression Scale, students

Received: 21.03.2025
Accepted: 17.09.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Marakshina J.A., Pavlova A.A., Ismatullina V.I., Lobaskova M.M. Psychometric properties analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) on a sample of Russian-speaking students. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 182-193. doi: [10.29413/ABS.2025-10.5.20](https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.5.20)

ВВЕДЕНИЕ

«Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (Hospital anxiety and depression scale, HADS) была разработана в 1983 году [1]. Авторы создали шкалу самооценки настроения, предназначенную для использования в клиниках непсихиатрического профиля. В силу необходимости краткости опросника авторы ограничили шкалу двумя наиболее распространенными аспектами: тревогой и депрессией [1]. Данная шкала включает 14 пунктов и 2 субшкалы (по 7 пунктов в каждой):

- I. Депрессия. Шкала отражает уровень депрессивных симптомов (нормальный, субклинический, клиническая депрессия);
- II. Тревога. Шкала отражает уровень тревожных симптомов (от нормального до клинической тревоги).

Ответы даются по 4-балльной шкале Ликерта. Важно отметить, что авторы стремились создать инструмент для оценки эмоциональных изменений состояния пациента независимо от его физических заболеваний.

Уровень депрессии и тревоги определяется на основе набранных баллов: баллы 0–7 указывают на нормальный уровень, 8–10 – на субклинический уровень, 11 и выше – на клиническую тревогу и депрессию [1]. Валидация опросника проводилась исследователями по всему миру [2–4]. Данная шкала широко используется психологами для оценки уровней тревоги и депрессии в различных популяциях [5–8] и была валидирована для русскоязычного населения [9–11].

Ограничения русскоязычных адаптаций связаны с малым размером выборки, проблемами корреляции отдельных пунктов с выбранными факторами на основе факторных нагрузок, а также отсутствием процедуры конфирматорного факторного анализа [9, 10]. В данном исследовании будут рассмотрены эти проблемы и возможные пути их решения.

Валидация в клинических популяциях. Исследования, проведенные в различных российских клинических условиях, изучали психометрические свойства HADS на выборках пациентов с нарушениями двигательных функций [11]. В исследование включили 100 пациентов, проходящих стационарную реабилитацию после инсульта или в связи с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Было выявлено, что HADS демонстрирует гипердиагностику тревоги и депрессии по сравнению со шкалами тревоги и депрессии Гамильтона. Однако опросник показал удовлетворительную внутреннюю согласованность и дискриминантную валидность. В исследовании были предложены скорректированные пороговые значения (9 баллов) для тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D) для повышения точности скрининга в данной группе пациентов. Модифицированная версия продемонстрировала высокую специфичность, но низкую чувствительность, что указывает на ее полезность, в первую очередь, в качестве инструмента скрининга для выявления пациентов, которым может потребоваться дополнительная психологическая оценка. В другом исследовании обсуждается валидация русскоязычной

версии «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS) на пациентах с психическими расстройствами и здоровых людях [10]. Была оценена выборка из 283 участников, при этом факторный анализ подтвердил двухфакторную структуру шкалы. Исследование показало высокую внутреннюю согласованность (альфа Кронбаха: 0,90 в целом, 0,86 – для тревоги и 0,84 – для депрессии), что подтверждает ее надежность. На основе прогностических моделей и ROC-анализа были предложены оптимальные пороговые значения для выявления депрессии (9 баллов), тревоги (10 баллов) и общих симптомов (18 баллов). Результаты подтверждают валидность и надежность русскоязычной версии HADS, рекомендуя ее использование для скрининга тревоги и депрессии в медицинской практике.

Валидация в студенческих популяциях. Исследований, посвященных адаптации русскоязычной версии HADS для студенческих популяций, не обнаружено. Однако в ряде работ использовалась существующая адаптация опросника для исследования студенческих выборок. Например, одно из исследований было проведено среди первокурсников медицинского университета ($n = 404$), где HADS применялась совместно со Шкалой самооценки тревоги Цунга [12]. Другое исследование выявило, что уровень тревоги и депрессии у студентов увеличился в период дистанционного обучения, что могло негативно сказаться на усвоении учебного материала [13]. Кроме того, исследование, проведенное среди студентов первого и шестого курсов медицинского факультета, выявило высокую распространенность тревожных и депрессивных расстройств [14]. Субклинический уровень тревоги был отмечен у 20,68 % участников, а клинический уровень – у 18,62 %. Субклиническая депрессия была обнаружена у 15,16 % студентов, а клиническая – у 7,59 %. Эти результаты подчеркивают необходимость регулярного мониторинга психоэмоционального состояния студентов медицинских университетов. В целом, приведенные выше исследования подтверждают необходимость валидации и оценки психометрических характеристик метода на выборках студентов.

Психометрические свойства русскоязычных версий. Психометрические свойства русскоязычной версии «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS) соотносятся с другими адаптациями. Внутренняя согласованность как один из ключевых показателей надежности была продемонстрирована с помощью коэффициента альфа Кронбаха, значения которой обычно варьируются от 0,77 до 0,85 для обеих субшкал: тревоги и депрессии. Этот результат соответствует данным других исследований [15]. Кроме того, факторный анализ подтвердил, что русскоязычные адаптации HADS сохраняют исходную двухфакторную структуру с отдельными измерениями тревоги и депрессии, что также подтверждается другими исследованиями [16]. Более того, исследования пороговых значений показывают, что широко используемый порог ≥ 8 для нормальных значений в целом применим к русскоязычным популяциям. Однако некоторые исследования

указывают на необходимость незначительных корректировок в зависимости от специфических демографических или клинических характеристик [17].

Проблемы предыдущих исследований. Ранее исследования HADS среди русскоязычного населения в основном фокусировались на клинических выборках и специфических подгруппах. Важно отметить, что к стрессорам студентов, которые могут вести к развитию тревоги и депрессии, можно отнести не только универсальные стрессоры, общие для всех возрастных групп (например, экономические кризисы, потеря близких, смена места жительства), но также специфические для студентов (академическая нагрузка, адаптация к вузу, особенности взаимодействия с преподавателями и сокурсниками и т. д.). Таким образом, методика измерения тревоги, депрессии и стресса в студенческой популяции может иметь свои особенности. Поэтому остается необходимость более широкой валидации HADS среди русскоязычных студентов. Настоящее исследование направлено на устранение этого пробела путем тщательной оценки психометрических свойств шкалы в данной популяции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка психометрических свойств, в том числе, факторной структуры, надежности и внешней валидности HADS на русскоязычных студентах. В исследовании были поставлены следующие задачи: провести анализ факторной структуры опросника, оценить внешнюю валидность и надежность данного опросника, анализ половых, возрастных различий и различий между студентами разных курсов и ступеней образования.

МЕТОДЫ

Выборка. Изначально выборка включала 1202 наблюдения. После удаления пропущенных значений осталось 1047 наблюдений. После очистки по времени реакции и критерию Махalanобиса осталось 908 наблюдений. После удаления неправдоподобных возрастов (< 0) и курсов (> 10), а также неопределенных возрастов, в выборке остался 891 студент. Итоговая выборка включила 891 студента, из них 198 (22 %) мужчин и 693 (78 %) женщины. Возраст участников варьировался от 16 до 37 лет. Средний возраст – 19,8 года, медианный возраст – 19,0 лет, стандартное отклонение = 2,13. Состав выборки распределился следующим образом: 350 (39 %) студентов – первокурсники, 217 (24 %) – студенты второго курса, 189 (21 %) – третьего курса, 108 (12 %) – четвертого курса, 19 (2,1 %) – пятого курса, 8 (1 %) – шестого курса; 527 (59 %) студентов обучались на программах бакалавриата, 323 (36 %) – на программах магистратуры, 40 (4 %) – на программах специалитета, 1 (0,1 %) – являлся аспирантом; 886 (99 %) студентов обучались по очной форме, 5 (0,5 %)

– по очно-заочной форме; 539 (60 %) студентов изучали технические специальности (STEM), 288 (32 %) – гуманитарные специальности, 64 (7 %) – естественно-научные или другие специальности; 621 (70 %) студент проживали в Белгороде, 270 (30 %) – в Екатеринбурге. Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании. Проект был одобрен Этическим комитетом Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (протокол № 4, дата одобрения 20.09.2023). Тестирование проводилось в конце второго полугодия учебного года (в мае–июне).

Опросники. «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS) была разработана в 1983 году [1] и валидирована на русскоязычной выборке [1, 11]. Шкала включает 14 пунктов и 2 субшкалы (каждая из которых содержит 7 пунктов): депрессии и тревоги.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием Python 3.11 и R 4.4.1. Для оценки различий в распространенности HADS в зависимости от пола и возраста использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Коэффициент корреляции Спирмена применялся для оценки связи между субшкалами HADS и внешней валидности методики. Коэффициент альфа Кронбаха использовался для оценки внутренней согласованности HADS и ее субшкал. Для оценки факторной структуры HADS применялся Конфирматорный факторный анализ (КФА) с эстиматором (DWLS).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ главных компонент

Анализ главных компонент проводился для предварительной оценки количества факторов в опроснике. График «каменистой осыпи» показал, что наилучшей является двухфакторная модель (Рис. 1).

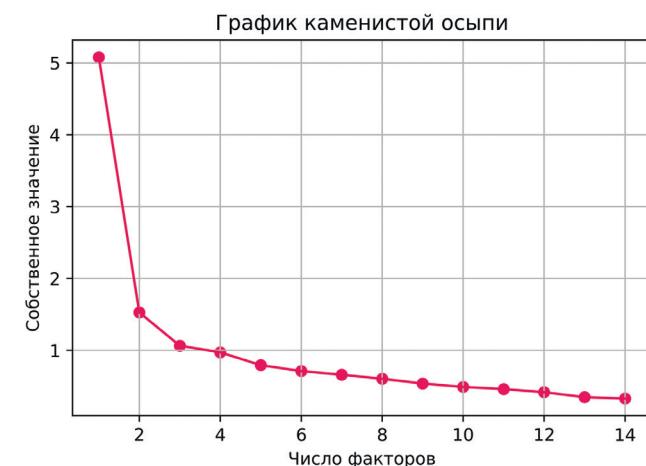


Рис. 1.

Результаты анализа главных компонент для «госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS)

FIG. 1.

Results of principal component analysis for the Hospital anxiety and depression scale (HADS)

Для анализа распределения пунктов по факторам в таблице 1 представлены факторные нагрузки.

Как можно видеть из таблицы 1, пункты 1–5 и 7 относятся к Фактору 1, тогда как пункты 8–10 и 12–14 связаны с Фактором 2. Пункт 6 не достигает порогового значения 0,3 для факторных нагрузок и, следовательно, не может быть отнесен ни к одному из факторов. В результате было принято решение исключить данный пункт из факторной структуры. Пункт 11 нагружает оба фактора, так как его факторные нагрузки схожи для обоих. Теоретически он должен относиться к Фактору 2 (шкала депрессии); однако его факторная нагрузка несколько смещена в сторону Фактора 1 (шкала тревоги).

Конфирматорный факторный анализ (КФА)

Конфирматорный факторный анализ использовался для подтверждения и уточнения факторной структуры. В моделях КФА применялся эстиматор DWLS. Двухфакторная модель (с коррелированными факторами) демонстрирует приемлемые показатели соответствия (табл. 2).

Для двухфакторной модели без 6 пункта по шкале Тревоги показатели RMSEA и SRMR несколько возросли (ухудшились), однако качество модели осталось приемлемым. Значения TLI и CFI остались такими же, как в исходной модели. Двухфакторная модель без 6 пункта шкалы Тревоги и 2 пункта шкалы Депрессии превзошла модель без 6 пункта шкалы Тревоги по всем критериям соответствия. По сравнению с исходной моделью, включающей все пункты, эта модель демонстрирует лучшие показатели TLI и CFI, но худшие RMSEA и SRMR. В результате было принято решение утвердить модель без пункта 6, при этом пункт 11 был отнесен к шкале Тревоги.

ТАБЛИЦА 1

ФАКТОРНЫЕ НАГРУЗКИ ПУНКТОВ HADS ДЛЯ АНАЛИЗА ГЛАВНЫХ КОМПОНЕНТ

TABLE 1

FACTOR LOADINGS OF HADS ITEMS FOR PCA

№ пункта	Фактор 1	Фактор 2
1	0,748	0,227
2	0,725	0,192
3	0,775	0,212
4	0,557	0,352
5	0,711	0,196
6	0,151	0,008
7	0,667	0,222
8	0,065	0,592
9	0,063	0,388
10	0,419	0,487
11	0,389	0,378
12	0,190	0,410
13	0,239	0,664
14	0,122	0,500

Примечания: первоначально пункты 1–7 относились к шкале Тревоги, а пункты 8–14 — к шкале Депрессии.

ТАБЛИЦА 2

ИНДЕКСЫ СООТВЕТСТВИЯ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ДВУХФАКТОРНОЙ МОДЕЛЕЙ

TABLE 2

FIT INDICES FOR 1-FACTOR AND 2-FACTOR MODELS

Модель	TLI	CFI	RMSEA	SRMR
Двухфакторная - фактор 1: пункты 1–7 фактор 2: пункты 8–14				
Первоначальная двухфакторная (со всеми пунктами)	0,984	0,987	0,058 [0,051; 0,065]	0,057
Двухфакторная без пункта 6	0,984	0,987	0,062 [0,055; 0,070]	0,059
Двухфакторная без пункта 6 и пункта 9	0,987	0,990	0,060 [0,052; 0,068]	0,055
Двухфакторная без пункта 6 и пункта 11	0,985	0,988	0,061 [0,053; 0,069]	0,056
Двухфакторная - фактор 1: пункты 1–7, 11 фактор 2: пункты 8–10, 12–14				
Двухфакторная без пункта 6	0,978	0,982	0,073 [0,066; 0,081]	0,067

Описательные статистики

Далее была проведена оценка описательных статистик. Общие описательные характеристики представлены в таблице 3. Гистограммы распределения частот ответов и диаграммы размаха представлены на рисунке 2. Распределение уровней тревоги, депрессии и общего балла HADS смещено в сторону более низких значений, что обусловлено нормативной выборкой исследования.

Описательные статистики по полу

Обнаружены статистически значимые половые различия в показателях шкалы Тревоги HADS. Девушки демонстрируют более высокие показатели по сравнению с юношами ($p = 0,020$). Статистически значимых различий по общему баллу HADS и шкале депрессии не выявлено (табл. 4, рис. 3).

Описательные статистики по курсам обучения

Обнаружены статистически значимые различия между студентами младших (1–2) и старших курсов (3–6). Студенты младших курсов демонстрируют более

высокие показатели по общей шкале HADS, шкале Тревоги и шкале Депрессии (табл. 5, рис. 4).

Описательные статистики по уровням образования

Обнаружены статистически значимые различия между студентами бакалавриата и другими категориями студентов (специалисты, магистранты, аспиранты) по общему показателю HADS и шкале депрессии: студенты бакалавриата демонстрируют более высокие значения (табл. 6, рис. 5).

Корреляции между субшкалами

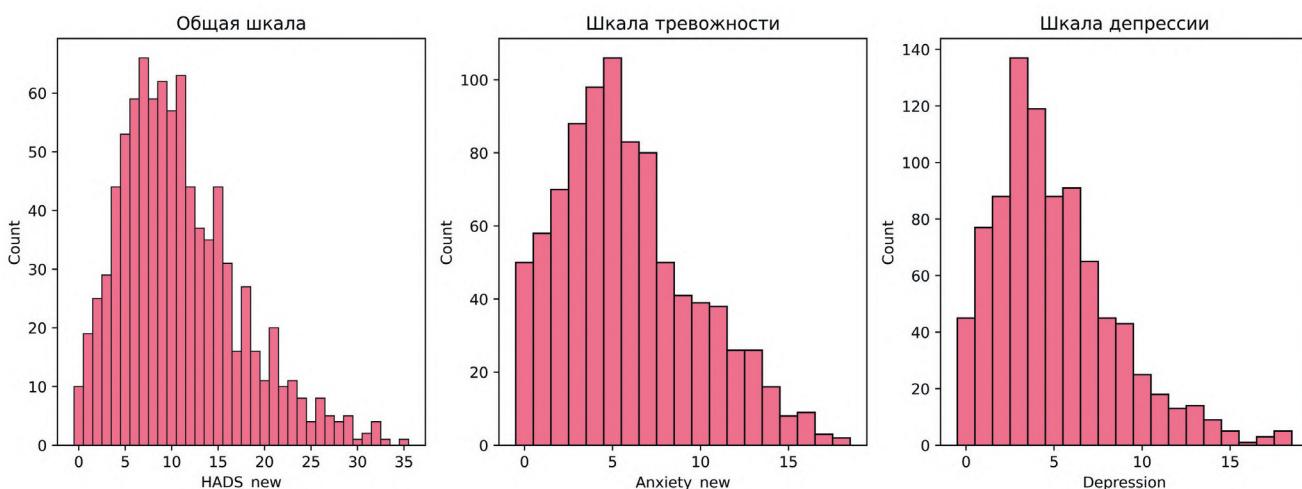
Были рассчитаны корреляции между субшкалами. Общий показатель HADS и обе его субшкалы имеют статистически значимые положительные корреляции друг с другом (табл. 7).

Внутренняя согласованность

Проводилась также оценка внутренней согласованности. Коэффициент альфа Кронбаха для шкалы тревоги составил 0,73, для шкалы депрессии – 0,62, для общего показателя HADS – 0,79.

ТАБЛИЦА 3
ОБЩИЕ ОПИСАТЕЛЬНЫЕ СТАТИСТИКИ ДЛЯ ТРЕХ ШКАЛ HADS

	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Q1	Q3	Min/max
HADS общий балл	10,90	6,45	10,0	6,0	15,0	0/35
HADS-A	5,89	3,87	5,0	3,0	8,0	0/18
HADS-D	5,03	3,47	4,0	3,0	7,0	0/18

**РИС. 2.**

Гистограммы распределения частот ответов для шкал тревоги, депрессии и общей шкалы HADS. Вертикальная ось (Count) – частота ответов; горизонтальная ось (Anxiety_new, Depression, HADS_new) – сумма баллов соответствующей шкалы

FIG. 2.

Histograms of the distribution of response frequencies for Anxiety, Depression and General scale of HADS. Vertical axis (Count) – frequency of responses; horizontal axis (Anxiety_new, Depression or HADS_new) – sum of scores of the corresponding scale.

Внешняя валидность

Внешняя валидность оценивалась с помощью корреляций со шкалами PSS (Шкала воспринимаемого стресса, Perceived Stress Scale) и MTQ (Шкала психической устойчивости, Mental Toughness Questionnaire) [18]. Коэффициент альфа Кронбаха для MTQ на нашей выборке составил 0,77. Корреляция между общим баллом HADS и общим баллом PSS составила 0,72 ($p < 0,001$). Корреляция между шкалой тревоги HADS и PSS – 0,73 ($p < 0,001$), между шкалой депрессии HADS и PSS – 0,52 ($p < 0,001$). Корреляция между общим баллом HADS и MTQ составила -0,61 ($p < 0,001$), между шкалой тревоги HADS и MTQ – -0,57 ($p < 0,001$), между шкалой депрессии HADS и MTQ – -0,49 ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Первичный статистический анализ результатов, полученных при заполнении студентами опросника

«Госпитальная шкала тревоги и депрессии», позволил определить основные статистические показатели и выявить особенности распределения уровней тревоги и депрессии. Анализ данных показал, что значения тревоги и депрессии смещены в сторону низких значений, что согласуется с результатами, полученными в нормативной выборке [19].

В результате психометрической оценки HADS были определены показатели надежности теста, его факторная структура, а также различия в зависимости от возраста и пола. Коэффициент альфа Кронбаха для шкалы тревоги составил 0,73, для шкалы депрессии – 0,62, а для всего опросника – 0,79. Анализ главных компонент подтвердил соответствие структуры опросника исходной двухфакторной модели, предложенной авторами. Шестой пункт продемонстрировал низкую факторную нагрузку, а одиннадцатый – равномерное распределение по двум факторам. Конфирматорный факторный анализ позволил оценить различные модели: полная модель и сокращенная модель (без шестого

ТАБЛИЦА 4
**ОПИСАТЕЛЬНЫЕ СТАТИСТИКИ И ПОЛОВЫЕ
РАЗЛИЧИЯ**

	Мужчины		Женщины		Различия (М-Ж)	<i>p</i> -value (тест Манна – Уитни)
	M	Sd	M	Sd		
HADS общий балл	10,79	6,85	10,94	6,33	-0,14	0,41 (67438)
Тревога	5,41	4,12	6,02	3,78	-0,61	0,02 (62585)
Депрессия	5,36	3,67	4,94	3,41	0,41	0,24 (73900)

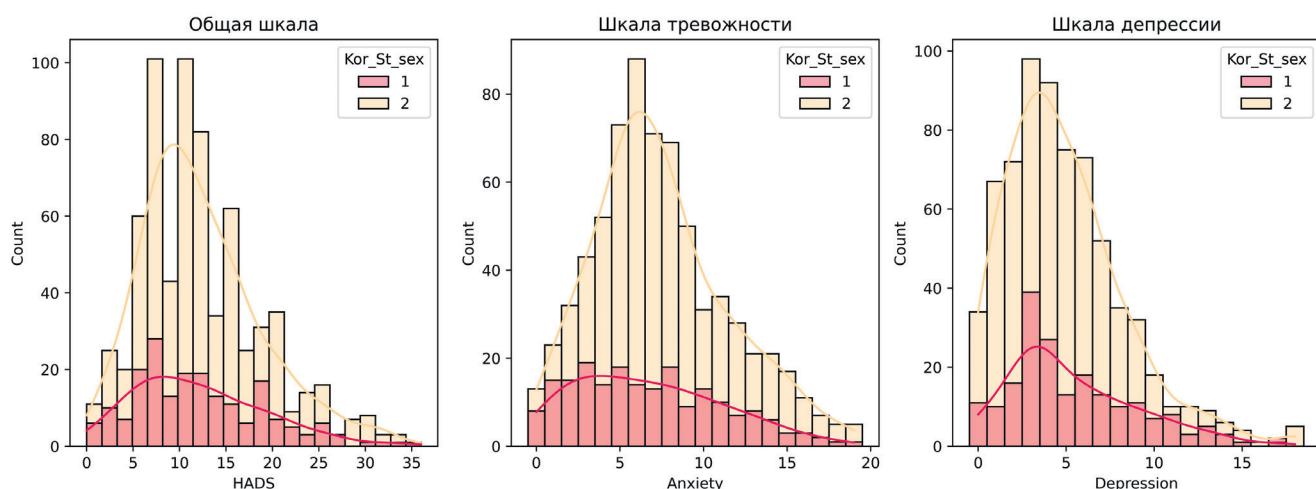


РИС. 3.

Гистограммы распределения частот ответов для шкал тревоги, депрессии и общей шкалы HADS в группах юношей (1) – красный цвет и девушек (2) – желтый цвет. Count – частота ответов; горизонтальная ось (тревога, депрессия или HADS) – сумма баллов соответствующей шкалы

TABLE 4
**DESCRIPTIVE STATISTICS BY GENDER AND GENDER
DIFFERENCES**

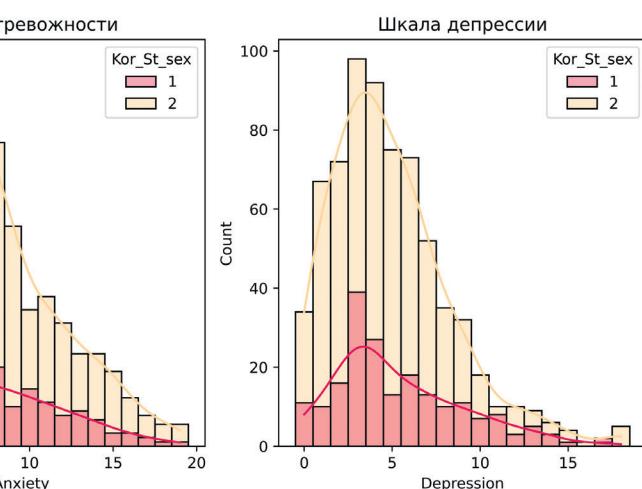


FIG. 3.

Histograms of the distribution of response frequencies for Anxiety, Depression and General scales of HADS by gender (1 – male – red; 2 – female – yellow). Vertical axis (Count) – frequency of responses; horizontal axis (Anxiety, Depression or HADS) – sum of scores of the corresponding scale

пункта) показали сопоставимые индексы соответствия. На основе сравнения результатов анализа главных компонент и конфирматорного факторного анализа было принято решение исключить шестой пункт и отнести одиннадцатый пункт ко второму фактору. Таким образом, предложенная структура опросника отличается от теоретической только отсутствием вопроса № 6. Возможная причина низких факторных нагрузок для шестого вопроса («Я не могу усидеть на месте, мне постоянно нужно двигаться») может быть в том, что проблемы с усидчивостью могут наблюдаться не только при тревожных расстройствах, но и других состояниях (например, синдром гиперактивности и дефицита внимания, маниакальные состояния).

Следует отметить, что международные адаптации HADS выявили межкультурные различия в его структуре. Так, в исследовании 2019 года (до COVID-19) на польской выборке средний уровень тревоги составил 7,19, а депрессии – 4,63, тогда как в нашей выборке

– 7,44 и 5,24, соответственно [20]. В приведенном исследовании шестой пункт давал нагрузки на первый фактор («Тревога»), а девятый – на второй фактор («Депрессия»). Однако данная факторная структура не является воспроизводимой, поскольку пункты шкалы тревоги и депрессии распределены по двум факторам без четкого разделения. Адаптация HADS на индонезийской выборке (200 человек в возрасте 18–30 лет, включая только 8 студентов) показала аналогичную структуру: шкалы тревоги и депрессии оказались смешанными по двум факторам, не соответствующими оригинальной английской версии [21]. Коэффициент альфа Кронбаха для шкалы тревоги составил 0,80, а для шкалы депрессии – 0,85.

В нашем исследовании выявлены значимые половые различия в уровне тревоги: у женщин средние показатели оказались выше, чем у мужчин, что согласуется с предыдущими исследованиями тревожности [22]. В целом, женщины и девушки чаще демонстрируют

ТАБЛИЦА 5
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ СТАТИСТИКИ И РАЗЛИЧИЯ
МЕЖДУ КУРСАМИ

TABLE 5
DESCRIPTIVE STATISTICS BY COURSE AND COURSE
DIFFERENCES

	Младшие курсы (1–2)		Старшие курсы (3–6)		Различия (Младшие – Старшие)	p-value (тест Манна – Уитни)
	M	Sd	M	Sd		
HADS общий балл	11,42	6,54	9,10	6,17	1,43	<0,001 (108178)
Тревога	6,16	3,96	5,41	3,65	0,74	0,005 (105743)
Депрессия	5,27	3,47	4,58	3,42	0,69	0,001 (105743,5)

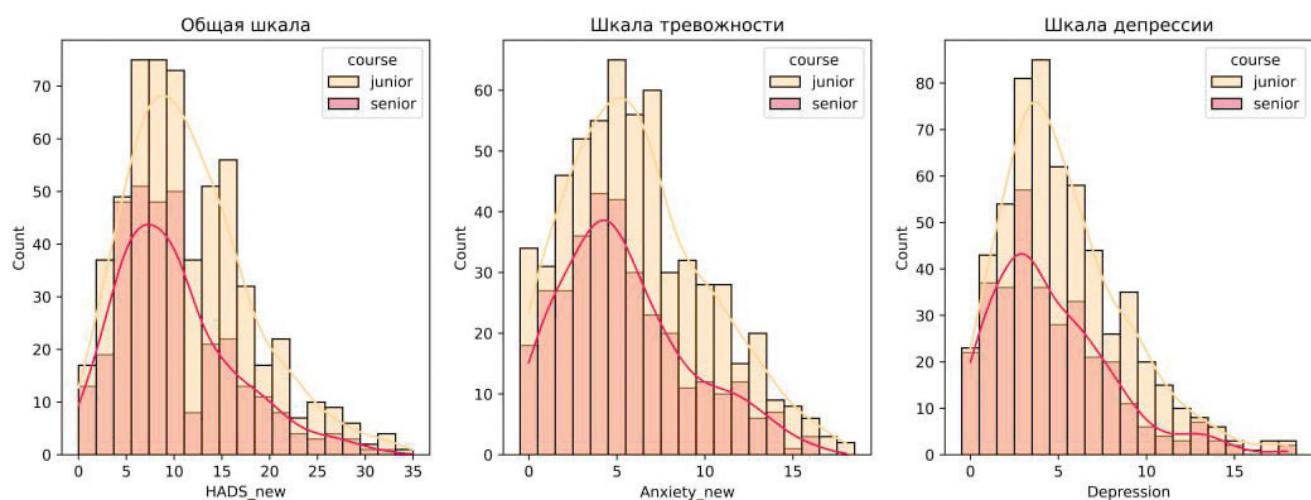


РИС. 4.

Гистограммы распределения частот ответов для шкал тревоги, депрессии и общей шкалы HADS в группах студентов младших (junior, желтый цвет) и старших (senior, красный цвет) курсов. Count — частота ответов; горизонтальная ось (тревога, депрессия или HADS) – сумма баллов соответствующей шкалы

FIG. 4.

Histograms of the distribution of response frequencies for Anxiety, Depression and General scales of HADS by course (junior – yellow; senior – red). Vertical axis (Count) – frequency of responses; horizontal axis (Anxiety_new, Depression or HADS_new) – sum of scores of the corresponding scale

повышенный уровень тревожности [23], включая тревожность как устойчивое личностное свойство и ее специфические типы, такие как предметная и экзаменационная тревожность [24]. Экстремальные проявления, связанные с развитием тревожных расстройств, также чаще встречаются у женщин, что может быть объяснено биологическими [25] и социальными факторами. В частности, в культурах, где обсуждение проблем

психического здоровья более приемлемо для женщин, они чаще обращаются за психологической помощью, в отличие от мужчин, которые могут давать социально желаемые ответы в психологических опросниках [26].

Статистически значимые различия между младшими (1–2 курс) и старшими студентами (3–6 курс) указывают на влияние возраста и образовательного этапа на уровень тревоги и депрессии. Высокие показатели

ТАБЛИЦА 6
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ СТАТИСТИКИ И РАЗЛИЧИЯ
ПО УРОВНЯМ ОБРАЗОВАНИЯ

TABLE 6
DESCRIPTIVE STATISTICS BY STAGE OF EDUCATION
AND DIFFERENCES BETWEEN STAGES OF EDUCATION

	Бакалавры		Другие		Difference (B-O)	p-value (тест Манна – Уитни)
	M	Sd	M	Sd		
HADS общий балл	11,30	6,63	10,34	6,14	0,96	0,036 (107765,5)*
Anxiety	6,06	3,98	5,64	3,69	0,42	0,11 (105730)
Depression	5,24	3,48	4,70	3,42	0,54	0,016 (108915)*

ТАБЛИЦА 7
КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ СУБШКАЛАМИ HADS

TABLE 7
CORRELATIONS BETWEEN SUBSCALES OF HADS

	Общий балл HADS	HADS-Тревога	HADS-Депрессия
Общий балл HADS	1		
HADS-Тревога	0,81 ($p < 0,001$)	1	
HADS-Депрессия	0,86 ($p < 0,001$)	0,48 ($p < 0,001$)	1

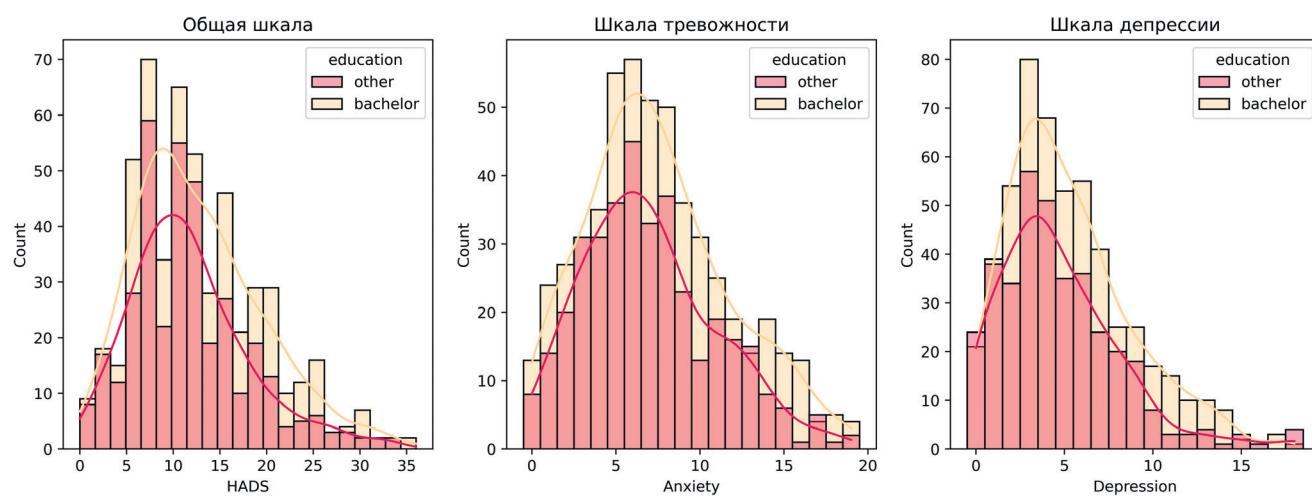


РИС. 5.
Гистограммы распределения частот ответов для шкал тревоги, депрессии и общей шкалы HADS в группах студентов бакалавриата (bachelor – желтый цвет) и других форм подготовки (other – красный цвет). Count – частота ответов; горизонтальная ось (тревога, депрессия или HADS) – сумма баллов соответствующей шкалы

FIG. 5.
Histograms of the distribution of response frequencies for Anxiety, Depression and General scales of HADS by stage of education (bachelor – yellow; other – red). Vertical axis (Count) – frequency of responses; horizontal axis (Anxiety, Depression or HADS) – sum of scores of the corresponding scale

HADS среди студентов младших курсов могут быть связаны с адаптацией к новой академической среде, недостатком опыта в управлении стрессом и неопределенностью будущего. Напротив, снижение тревоги и депрессии у студентов старших курсов может объясняться развитием стратегий совладания, расширением социальной поддержки и большей определенностью карьерных перспектив. Эти выводы согласуются с предыдущими исследованиями, показывающими, что тревога выше у студентов младших курсов [27, 28].

Статистически значимые различия в общем балле HADS и шкале депрессии между бакалаврами и студентами других категорий (специалисты, магистранты, аспиранты) указывают на уникальные трудности, с которыми сталкиваются студенты бакалавриата. Более высокие показатели тревоги и депрессии у бакалавров могут быть связаны с неопределенностью в профессиональном будущем, менее развитыми механизмами совладания и большей академической нагрузкой по сравнению с их более опытными сверстниками. Напротив, студенты старших ступеней образования обычно обладают более четкими карьерными целями, развитыми навыками управления стрессом и более широкой социальной поддержкой. Эти результаты подтверждают более высокий уровень психологического дистресса среди студентов бакалавриата, выявленный в предыдущих исследованиях. Например, N. Bayram и N. Bilgel (2008) выявили то, что студенты бакалавриата более склонны к тревожности и депрессии, чем выпускники, вероятно, из-за совокупного давления академических, финансовых и социальных требований [29]. Аналогичным образом, H.M. Stallman (2010) определил студентов бакалавриата как группу высокого риска по проблемам психического здоровья, подчеркивая необходимость целенаправленного психологического вмешательства [30].

Анализ внешней валидности с помощью корреляций с PSS и MTQ подтвердил надежность шкалы HADS. Высокие положительные корреляции между HADS и PSS ($r = 0,72$) и между шкалой тревоги HADS и PSS ($r = 0,73$) свидетельствуют о чувствительности HADS к стрессу. Отрицательные корреляции HADS с MTQ (в диапазоне от $-0,48$ до $-0,61$) указывают на связь между психологическим дистрессом и жизнестойкостью – чертой, связанной с устойчивостью и способностью справляться со стрессом. Более выраженная отрицательная корреляция со шкалой тревоги HADS ($r = -0,57$) предполагает, что психическая устойчивость может быть более тесно связана с тревогой, чем с симптомами депрессии. Эти результаты согласуются с существующей литературой, где PSS и MTQ обсуждаются как инструменты для измерения стресса и устойчивости. Например, S. Cohen и др. (1983) определили PSS как надежную шкалу воспринимаемого стресса, коррелирующую с тревогой и депрессией [31]. Аналогичным образом, P.J. Clough и др. (2002) продемонстрировали обратную связь MTQ с психологическим дистрессом, подчеркнув его роль в укреплении психического здоровья [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

HADS представляет собой надежный и валидный инструмент для диагностики тревоги и депрессии среди молодежи. Данное исследование показывает, что русская версия HADS является надежным и валидным инструментом, сохраняющим свою полезность для скрининга тревожности и депрессии у студентов с учетом выявленной структуры. Факторная структура без пункта 6 имеет преимущество. Наблюдаемые психометрические свойства, включая внешнюю валидность, продемонстрированную посредством корреляций со шкалами PSS и MTQ, подчеркивают ее пригодность для оценки стресса и связанных со стрессом черт психической устойчивости наряду с тревожностью и депрессией. Кроме того, простота использования и интерпретируемости делают ее ценным инструментом для раннего выявления ментальных проблем и психологического вмешательства в студенческих популяциях, где проблемы психического здоровья часто остаются невыявленными.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, проект №24-28-01512 «Анализ эффективных и неэффективных стратегий совладания со стрессом у молодых людей».

Конфликт интересов

Авторы статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67(6): 361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
2. Tumurbaatar E, Hiramoto T, Tumur-Ochir G, Jargalsaikhan O, Erkhembayar R, Jadamba T, et al. Translation, reliability, and structural validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in the general population of Mongolia. *Neurosci Res Notes.* 2021; 4(3Suppl): 30-9. doi: 10.31117/neuroscirn.v4i3Suppl.101
3. Касьянов Е.Д., Вербицкая Е.В., Ракитко А.С., и др. Валидация скринингового теста, основанного на критериях DSM-5, методом цифрового фенотипирования на российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Специ выпуск.* 2022; 122(6-2): 64-70. [Kasyanov ED, Verbitskaya EV, Rakitko AS, et al. Validation of a DSM-5-based screening test using digital phenotyping in the Russian population. *Zh Nevrol Psichiatr Im SS Korsakova.* 2022; 122(6-2): 64-70. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jneuro202212206264
4. Miklavcic IV, Snoj Z, Mlakar J, Pregelj P. Validation of the Slovenian version of Hospital Anxiety and Depression Scale in female cancer patients. *Psychiatr Danub.* 2008; 20(2): 148-52.

5. Syunyakov T, Zorkina Y, Ochnova A, Abramova O, Savenkova V, Alekseeva P, et al. Comparison of anxiety and depression rates in Russian health care professionals in 2020 and 2023. *Psychiatr Danub.* 2023; 35(Suppl 2): 296-301.

6. Lkhagvasuren B, Hiramoto T, Bat-Erdene E, et al. Anxiety, depression, and brain overwork in the general population of Mongolia. *Sci Rep.* 2024; 14: 2484. doi: 10.1038/s41598-024-52779-w

7. Savenkova VI, Zorkina YA, Ochnova AG, Zeltzer AI, Ryabinina DA, Tsurina AM, et al. Prevalence of anxiety and depressive disorders in a sample of Moscow residents: comparison of the GAD-7 and HADS results with a clinical assessment. *Consortium Psychiatr.* 2024; 5(4): 5-15. doi: 10.17816/CP15487

8. Kibitov AA, Rakitko AS, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Kozlova KA, Ilinsky VV, et al. Screening of depressive symptoms in a Russian general population sample: a web-based cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2021; 17: 205-11. doi: 10.2174/1745017902117010205

9. Анрющенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(D) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2003; 5: 11-17. [Andryushenko AB, Drobizhev MYu, Dobrovolskiy AB. Comparative evaluation of the CES-D, BDI and HADS(D) scales in the diagnosis of depression in general medical practice. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2003; 5: 11-17. (In Russ.)].

10. Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Лепилкина Т.А., и др. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. *Профилактическая медицина.* 2023; 26(4): 714. [Morozova MA, Potanin SS, Beniashvili AG, Burminsky DS, Lepilkina TA, Rupchev GE, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Russian-language version in the general population. *Profilakt Med.* 2023; 2(4): 7-14. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed2023260417

11. Кукшина АА, Котельникова АВ, Рассурова МА, Дайлидович ВС. Исследование психометрических свойств «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS), рекомендованной для врачей общесоматической практики, на выборке пациентов с нарушением двигательных функций. *Клиническая и специальная психология.* 2023; 12(2): 1-24. [Kukshina AA, Kotelnikova AV, Rassulova MA. Investigation of the psychometric properties of the hospital anxiety and depression scale (HADS) recommended for general medical practitioners, on a sample of patients with impaired motor functions. *Klin Spets Psichol.* 2023; 12(2): 1-24. (In Russ.)]. doi: 10.17759/cpse.2023120201

12. Лисовский О.В., Господарец М.А., Лисица И.А., Фокин А.А., Панкратова П.А., Близнякова Д.С. Оценка уровня тревоги и депрессии у студентов 1 курса медицинского университета. *Общественное здоровье и здравоохранение.* 2024; 2(81): 23-27. [Lisovsky OV, Gospodarets MA, Lisitsa IA, Fokin AA, Pankratova PA, Bliznyakova DS. Assessment of anxiety and depression levels among first-year medical university students. *Public Health and Healthcare.* 2024; 2(81): 23-27. (In Russ.)]. doi: 10.56685/18120555_2024_81_2_23

13. Измайлов Е.П., Голубева Н.Д., Климова Е.С. Применение адаптированной анкеты HADS для оценки степени усвоения учебного материала при дистанционном обучении. *Вестник Самарского муниципального института управления.* 2022; (1): 116-24. [Izmaylov EP, Golubeva ND, Klimova ES. Application of the adapted HADS questionnaire for assessing the degree of learning material acquisition in distance education. *Bulletin of the Samara Municipal Institute of Management.* 2022; 1: 116-124. (In Russ.)].

14. Задорожная О.В., Кушнерев И.С. Тревожные и депрессивные расстройства у студентов медицинских университетов в контексте особенностей поколения Z. *Современные проблемы науки и образования.* 2021; (2): 170-170. [Zadorozhnaya OV, Kushnerev IS. Anxiety and depressive disorders among medical university students in the context of Generation Z characteristics. *Modern Problems of Science and Education.* 2021; (2): 170-170. (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.30730

15. Michopoulos I, Douzenis A, Kalkavoura C, et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): validation in a Greek general hospital sample. *Ann Gen Psychiatry.* 2008; 7: 4. doi: 10.1186/1744-859X-7-4

16. Jerković A, Proroković A, Matijaca M, Vuko J, Poljičanin A, Mastelić A, et al. Psychometric properties of the HADS measure of anxiety and depression among multiple sclerosis patients in Croatia. *Front Psychol.* 2021; 12: 794353. doi: 10.3389/fpsyg.2021.794353

17. Karlsson J, Hammarström E, Fogelqvist M, Lundqvist LO. Psychometric characteristics of the Hospital Anxiety and Depression Scale in stroke survivors of working age before and after inpatient rehabilitation. *PLoS One.* 2024; 19(8): e0306754. doi: 10.1371/journal.pone.0306754

18. Абабков В.А., Барышникова К., Воронцова-Венгер О.В., Горбунов И.А., Капранова С.В., Пологаева Е.А., и др. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10». *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология.* 2016; (2): 6-15. [Ababkov VA, Baryshnikova K, Vorontsova-Venger OV, Gorbunov IA, Kapranova SV, Pologaeva EA, et al. Validation of the Russian version of the questionnaire "Scale of perceived stress-10". *Vestnik of Saint-Petersburg University. Series 16. Psychology.* 2016; (2): 6-15. (In Russ.)]. doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.202

19. Breeman S, Cotton S, Fielding S, Jones GT. Normative data for the hospital anxiety and depression scale. *Qual Life Res.* 2015; 24: 391-8. doi: 10.1007/s11136-014-0763-z

20. Czerwiński S, Mackiewicz J, Mytlewska W, Atroszko P. Factorial validity, measurement invariance and concurrent validity of Hospital Anxiety and Depression Scale in a sample of Polish undergraduate students. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna.* 2020; 20(1): 13-18. doi: 10.15557/PiPK.2020.0002

21. Tiksnaid BB, Tiani N, Fihaya FY, Turu'Allo IJ, Iskandar S, Putri DAE. Validation of Hospital Anxiety and Depres-

sion Scale in an Indonesian population: a scale adaptation study. *Fam Med Community Health*. 2023; 11(2): e001775. doi: 10.1136/fmch-2022-001775

22. Szczygiel M. Gender, general anxiety, math anxiety and math achievement in early school-age children. *Issues Educ Res*. 2020; 30(3): 1126-1142.

23. Xie F, Xin Z, Chen X, Zhang L. Gender difference of Chinese high school students' math anxiety: The effects of self-esteem, test anxiety and general anxiety. *Sex Roles*. 2019; 81: 235-244. doi: 10.1007/s11199-018-0982-9

24. Hembree R. The nature, effects, and relief of mathematics anxiety. *J Res Math Educ*. 1990; 21(1): 33-46. doi: 10.2307/749455

25. McLean CP, Anderson ER. Brave men and timid women? A review of the gender differences in fear and anxiety. *Clinical psychology review*. 2009; 29(6): 496-505. doi: 10.1016/j.cpr.2009.05.003

26. ВЦИОМ. Новости: В поисках психологической помощи. 2022. ноябрь, Москва, [VTsIOM. News: In search of psychological help. 2022. November, Moscow, (In Russ.)]. URL: www.wciom.ru [date of access: March 10, 2025].

27. McDonald S, Freeman A. Stress and coping in undergraduate students: A longitudinal study. *J Coll Stud Dev*. 2016; 57(2): 152-65.

28. Cheng G, Wang S, Zhao L. Anxiety and coping mechanisms across different academic levels. *Int J Behav Dev*. 2018; 42(3): 258-66.

29. Bayram N, Bilgel N. The prevalence and socio-demographic correlations of depression, anxiety, and stress among a group of university students. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008; 43(8): 667-72. doi: 10.1007/s00127-008-0345-x

30. Stallman HM. Psychological distress in university students: a comparison with general population data. *Aust Psychol*. 2010; 45(4): 249-57. doi: 10.1080/00050067.2010.482109

31. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983; 1: 385-96. doi: 10.2307/2136404

32. Clough PJ, Earle K, Sewell D. Mental toughness: the concept and its measurement. In: Cockerill I, editor. *Solutions in Sport Psychology*. London: Thomson; 2002; 32-43.

Сведения об авторах

Маракшина Юлия Александровна – кандидат психологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционных исследований ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого президента России Б.Н. Ельцина»; e-mail: retalika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7559-9148>

Павлова Анна Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории популяционных исследований ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого президента России Б.Н. Ельцина»; e-mail: annapavlova98hse@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1566-243X>

Исматуллина Виктория Игоревна – кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории популяционных исследований ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого президента России Б.Н. Ельцина»; e-mail: victoria2686@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5096-4313>

Лобаскова Марина Михайловна – кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории популяционных исследований ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого президента России Б.Н. Ельцина»; e-mail: lobaskovamm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0318-6480>

Information about the authors

Julia A. Marakshina – Cand. Sc. (Psychol.), Senior Researcher, Laboratory of Population Research, Ural Federal University; e-mail: retalika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7559-9148>

Anna A. Pavlova – Junior Researcher, Laboratory of Population Research, Ural Federal University; e-mail: annapavlova98hse@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1566-243X>

Victoria I. Ismatullina – Cand. Sc. (Psychol.), Leading Researcher, Ural Federal University, Laboratory of Population Research; e-mail: victoria2686@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5096-4313>

Marina M. Lobaskova – Cand. Sc. (Psychol.), Leading Researcher, Ural Federal University, Laboratory of Population Research, e-mail: lobaskovamm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0318-6480>

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

**Мартынова А.А.,
Пряничников С.В.,
Соловьевская Н.Л.,
Михайлов Р.Е.**

Федеральный исследовательский центр
«Кольский научный центр Российской
академии наук» (ФИЦ КНЦ РАН)
(184209, г. Апатиты, мкр. Академгородок,
д. 41а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Мартынова Алла Александровна,
e-mail: a.martynova@ksc.ru

РЕЗЮМЕ

Беременность представляет собой важный этап в жизни женщины, сопровождающийся значительными физиологическими и психологическими изменениями. В этот период на психоэмоциональное состояние беременной оказывают влияние множество факторов, среди которых особое место занимают качество жизни и внутрисемейные отношения.

Цель. Оценить качество жизни и психоэмоциональное состояние беременных женщин.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 78 беременных женщин, вставших на учет по беременности и родам в больницу КНЦ РАН, г. Апатиты Мурманской области в 2023–2024 гг. и родивших на начало декабря 2024 г. Средний возраст составил $31,3 \pm 0,8$ лет. Контрольную группу составили 58 небеременных женщин, средний возраст $32,7 \pm 0,6$ лет. Использовали опросник SF-36 и опросник беременной женщины, разработанный Центральным научно-исследовательским институтом организации и информатизации здравоохранения Минздрава России.

Результаты. Анализ полученных результатов показал, что в первую очередь на психоэмоциональное состояние беременной оказывает влияние физическое функционирование ($r = 0,48, p < 0,05$). Утомляемость влияет на качество сна ($r = 0,35, p < 0,001$) и повышает тревожность ($r = 0,43, p < 0,001$). Существенное влияние на формировании эмоционального фона беременной оказывают внутрисемейные отношения ($r = -0,42, p < 0,05$). Поддержка партнера, гармоничные отношения в семье способствуют снижению стресса и повышению уровня психологического комфорта. Помимо этого, отмечена взаимосвязь между психоэмоциональным состоянием и семейным статусом ($r = 0,36, p < 0,05$), количеством детей ($r = -0,32, p < 0,05$) и среднедушевым доходом ($r = -0,31, p < 0,05$). Также, негативное влияние на эмоциональный фон беременной оказывает осложненный акушерский анамнез (выкидыши, осложненные abortionы, инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности и обострение хронических экстрагенитальных заболеваний).

Заключение. Для улучшения психоэмоционального состояния беременной женщины необходимо полноценное психологическое сопровождение, на всех этапах беременности и родов, включающее в себя так же консультации и тренинги с развитием социальных мер поддержки и укреплением института семьи.

Ключевые слова: беременность, психоэмоциональное состояние, качество жизни, внутрисемейные отношения

Статья поступила: 04.06.2025

Статья принята: 17.10.2025

Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Мартынова А.А., Пряничников С.В., Соловьевская Н.Л., Михайлов Р.Е. Оценка качества жизни и психоэмоционального состояния беременной женщины. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 194-204. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.21

ANALYZING THE QUALITY OF LIFE AND EMOTIONAL STATE OF PREGNANT WOMEN

**Martynova A.A.,
Pryanichnikov S.V.,
Solovevskaya N.L.,
Mikhailov R.E.**

Kola Science Center of the Russian Academy of Sciences (FRC KSC RAS)
(microdistr. Akademgorodok, bld.41a,
Apatity 184209, Russian Federation)

Corresponding author:
Alla A. Martynova,
e-mail: a.martynova@ksc.ru

RESUME

Pregnancy is an important stage in a woman's life, accompanied by significant physiological and psychological changes. During this period, the psychoemotional state of a pregnant woman is influenced by many factors, among which the quality of life and family relationships occupy a special place.

The aim. *To assess the impact of quality of life and family relationships on the psychoemotional state of pregnant women.*

Materials and methods. *The study involved 78 pregnant women who were registered for pregnancy and childbirth at the KSC RAS hospital in Apatity, Murmansk region in 2023–2024 and gave birth at the beginning of December 2024. The average age was $31,3 \pm 0,8$ years. The control group included 58 non-pregnant women, mean age $32,7 \pm 0,6$ years. We used the SF-36 questionnaire and the pregnant woman questionnaire developed by the Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization of the Russian Ministry of Health.*

The results. *The results showed that the physical function ($r = 0.48, p < 0.05$) has an effect on the pregnant woman's psychological state. Fatigue affects sleep quality ($r = 0.35, p < 0.001$) and increases anxiety ($r = 0.43, p < 0.001$). Intra-familial relationships ($r = -0.42 p < 0.05$) have a significant influence on the emotional background of pregnant women. Support of the partner, harmonious relations in the family contribute to reduce stress and increase the level of psychological comfort. In addition, there is a relationship between psycho-emotional condition and family status ($r = 0.36, p < 0.05$), number of children ($r = -0.32, p < 0.05$) and average per capita income ($r = -0.31, p < 0.05$). The emotional background of the pregnant woman is negatively impacted by complicated obstetric anamnesis, including miscarriages, complicated abortions, infectious and inflammatory diseases during pregnancy, and exacerbation of chronic extragenital diseases.*

Conclusion. *To improve the psychoemotional state of a pregnant woman, full-fledged psychological support is necessary at all stages of pregnancy and childbirth, including consultations and trainings with the development of social support measures and strengthening the institution of the family.*

Keywords: pregnancy, psychological well-being, quality of life, family relationships

Received: 04.06.2025

Accepted: 17.10.2025

Published: 26.11.2025

For citation: Martynova A.A., Pryanichnikov S.V., Solovevskaya N.L., Mikhailov R.E. Analyzing the quality of life and emotional state of pregnant women. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 194-204. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.21

ВВЕДЕНИЕ

Беременность представляет собой важный этап в жизни женщины, сопровождающийся значительными физиологическими и психологическими изменениями. В этот период на психоэмоциональное состояние беременной оказывают влияние множество факторов, среди которых особое место занимают качество жизни и внутрисемейные отношения [1]. В последнее десятилетие большое внимание уделяется влиянию психического здоровья и психоэмоционального состояния женщин на их репродуктивную функцию, течение беременности и перинатальные исходы [2, 3]. Как правило, большинство женщин испытывают тревогу и беспокойство в связи с физиологическими, психологическими и социальными изменениями в период беременности [4]. Колебания уровня гормонов в организме во время беременности могут приводить к эмоциональной нестабильности, таким как тревога, депрессия, нервное напряжение и другие негативные эмоции, которые могут быть причинами большого количества различных патологических состояний плода и ребенка [5, 6]. Было показано, что дородовая депрессия и тревога влияют не только на исход родов (преждевременные роды, низкий вес при рождении), но и сказываются на послеродовом психическом здоровье матери и развитии младенца [7].

Многочисленные исследования показывают, что уровень распространенности перинатальной тревоги у беременных женщин в разных странах очень высокий и может составлять до 49,0 [8-11].

Существует множество данных о важности психического здоровья во время беременности. Большинство этих исследований посвящено психическим расстройствам, таким как депрессия и тревога [12, 13].

Факторы качества жизни, влияющие на психическое здоровье и психоэмоциональное состояние беременных женщин разнообразны, они могут оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие [14]. Исследования показывают, что низкий уровень качества жизни связан с повышенным риском тревожных и депрессивных расстройств во время беременности [15].

Предполагается, что социальные отношения направляют защищают психическое здоровье или косвенно выступают в качестве буфера против стрессовых обстоятельств [16]. Проведённые ранее исследования показывают, что благодаря постоянной заботе и поддержке со стороны партнера и членов семьи беременных женщин, они меньше подвержены депрессии, психическому стрессу и тревожным расстройствам [17-18]. В своей работе японские исследователи Ogawa A., et al показали, что у беременных женщин с мужьями уровень психоэмоционального комфорта выше [19]. Поддержка партнера, гармоничные отношения в семье способствуют снижению стресса и повышению уровня психологического комфорта. Напротив, конфликты, эмоциональная отстраненность партнера или неблагоприятная семейная атмосфера могут усугублять тревожность и депрессивные симптомы.

Существенное влияние на психоэмоциональное состояние беременных женщин оказывает наличие работы и условия труда во время беременности [20]. Исследование, проведенное в Индии, показало, что у женщин, которые не работали, отмечался более низкий уровень тревожности и риск развития депрессии [21], в тоже время согласно данным из развитых стран, занятость считается возможным защитным эффектом от депрессии и стресса [22, 23].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных качеству жизни и семейным отношениям беременных, их комплексное влияние на психоэмоциональное состояние требует дальнейшего изучения. Данная работа направлена на анализ взаимосвязи между качеством жизни, внутрисемейными отношениями и психоэмоциональным состоянием беременных женщин, а так же может способствовать разработке эффективных мер психологической поддержки женщин, которые определённо являются одной из самых уязвимых частей населения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить качество жизни и психоэмоциональное состояние беременных женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование приняло участие 78 беременных женщин, вставших на учет в больницу КНЦ РАН с 2023 по 2024 гг. и родивших на начало декабря 2024 г. Средний возраст составил $31,3 \pm 0,8$ лет. Контрольную группу составили 58 небеременных женщин, средний возраст $32,7 \pm 0,6$ лет. Исследование было выполнено с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, представленных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2013). Работа была одобрена Этическим комитетом Центра медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике – филиала ФГБУН Федерального исследовательского центра «Кольский научный центр Российской академии наук» (протокол заседания № 1/2022 от 15.03.2022). Все участницы дали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

В исследовании использовали опросник «SF-36 Health Status Survey», переведенный на русский язык и апробированный сотрудниками СПб института клинико-фармакологических исследований [24]. Опросник беременной женщины разработан Центральным научно-исследовательским институтом организации и информатизации здравоохранения [25].

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ «STATISTICA 10.0» (TIBCO, Software Inc., США). Сравнение значимости различий идентичных показателей в разных сериях исследований

проводили на основе непараметрических методов анализа с использованием критерия Манна – Уитни – непараметрический критерий, используемый для проверки нулевой гипотезы об отсутствии различий между двумя выборками парных измерений (показатели считали значимыми при уровне $p < 0,05$). Для проверки гипотез о связях между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена (r -Spearman's).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего за два года (2022–2023) в больнице КНЦ РАН была установлена беременность у 127 женщин, встали на учет по беременности 123 (96,7 %), сделали аборт – 4 (3,3 %). На начало декабря 2024 года родили 78 (66,7 %) женщин, у 6 (5,1 %) был выкидыш на ранних сроках беременности, а 33 женщинам (28,2 %) срок планируемых родов поставлен на 2025 г.

Средний возраст участниц составил $31,3 \pm 0,8$ лет (19–44), из них первородящих – 44,9 %, средний возраст которых $29,6 \pm 4,2$ лет (19–36). На момент проведения исследования беременные находились на 15–33 неделе беременности (II и III триместр), медиана (Me) – 25 недель.

Все участницы были городскими жительницами и имели среднее профессиональное (СПО) – 25,8 % или высшее образование – 74,2 %. Более 90 % участниц состояли в официальном или гражданском браке. Практически все женщины отметили благоприятный климат в семье, отсутствие насилия (97,8 %) (экономического, психологического, физического и сексуального) и нормальные условия проживания (95,6 %). Вредные привычки отца (никотинозависимость) отметили 55,6 % женщин и злоупотребление алкоголем 2,2 %. Отсутствие вредных привычек у себя отметили 73,1 %, бросили курить во время беременности – 17,9 % женщин (табл. 1).

Анализ отношения мужа/партнера к беременной женщине и ее будущему ребенку показал, что 76,9 % женщин отмечали береженое отношение к себе и 88,5 % к будущему ребенку. Одна женщина отметила негативное отношение к ней и ребенку и желание партнера уйти от нее. Около 30 % беременных отметили изменение отношения руководства к себе в отрицательную сторону после уведомления о беременности (табл. 2).

Анализ качества жизни беременных и небеременных женщин с использованием теста SF-36 показал, достоверные различия между беременными и небеременными женщинами по отдельным показателям (табл. 3).

В частности, были обнаружены достоверные различия по следующим показателям физического компонента здоровья:

1. Физическое функционирование (PF , $U = 98,0$; $p < 0,04$), характеризующее степень ограничения физического состояния при выполнении различных видов двигательной активности, включая самообслуживание, передвижение, подъем по лестнице и перенос тяжестей;

2. Ролевое функционирование (RP , $U = 85,0$; $p < 0,025$), отражающее степень влияния физического состояния на выполнение повседневных социальных и профессиональных обязанностей.

Различия в показателях психического здоровья между сравниваемыми группами наблюдались по следующим показателям:

1. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE , $U = 85,0$; $p < 0,025$), которое отражает степень ограничения повседневной деятельности (включая профессиональные обязанности) вследствие эмоциональных нарушений, проявляющихся в снижении продуктивности, увеличении временных затрат и ухудшении качества выполняемой работы;

2. Психическое здоровье (MH , $U = 77,0$; $p < 0,013$), характеризующее аффективную сферу и включающее такие аспекты, как уровень тревожности, наличие депрессивной симптоматики и общий эмоциональный фон.

Анализ физического состояния по результатам оценки «Опросника беременной женщины» [25] показал, что работоспособность сохранена только у 44,4 % беременных, у большинства женщин она снижена или нет желания работать. Практически все беременные отмечают наличие утомляемости: 44,9 % – при длительной нагрузке и 31,1 % – при значительной физической нагрузке. Около 70 % отмечают наличие отышки при подъеме на 3–4 этаж, а 11,1 % при любой нагрузке. Частые головные боли у себя отмечают не более 13,4 % беременных (рис. 1).

Анализ психоэмоционального состояния показал, что 64 % беременных женщин отмечали нарушения сна, в т.ч. 2 % – жуткие сновидения; 51 % оценивали свое настроение как переменчивое, кроме этого 66 % участниц отмечали за собой обидчивость и плаксивость. Среди беременных женщин у 14 % присутствовала беспричинная тревога, а 5 % тревожила возможность «не прокормить ребенка и семью». Только 42 % беременных не испытывали страхи, у остальных 58 % присутствовал страх: боязнь боли и родов (первородящие), возможность иметь больного ребенка, испортить фигуру и боязнь потерять работу (рис. 2).

Проведенный корреляционный анализ по Spearman's показал, взаимосвязь между блоками физическое функционирование и психоэмоциональное состояние ($r = 0,48$, $p < 0,05$). Из блока психоэмоционального состояния, особенно выделяется взаимосвязь между физическим функционированием и нарушением сна ($r = 0,35$, $p < 0,001$) и тревожностью ($r = -0,34$, $p < 0,001$), соответственно. Помимо этого, отдельные показатели психоэмоционального состояния коррелируют с утомляемостью и отышкой (рис. 3).

Помимо этого, отмечается взаимосвязь между психоэмоциональным состоянием и блоком «Отношение к матери и будущему ребенку» ($r = -0,42$, $p < 0,05$). На тревожность оказывает влияние: «отношение родственников со стороны матери и отца к беременной и ее будущему ребенку» ($r = -0,49$, $p < 0,05$ и $r = -0,36$,

ТАБЛИЦА 1
СОЦИАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ И УСЛОВИЯ
ЖИЗНИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, %

TABLE 1
SOCIAL FUNCTIONING AND LIVING CONDITIONS
OF PREGNANT WOMEN, %

Показатели	n=78	%
<i>Возраст, лет</i>		
<25	10	12,8
25-30	19	24,4
31-35	25	32,1
36-40	24	30,8
<i>Семейный статус</i>		
брак зарегистрирован	62	79,5
гражданский брак	10	12,8
приходящий партнер	0	0,0
одинока, живу с родными	0	0,0
одинока, живу одна без помощников	6	7,7
<i>Трудовая деятельность матери</i>		
домохозяйка (до и во время беременности)	14	17,9
перестала работать во время беременности	30	38,5
продолжаю работать	34	43,6
<i>Состав семьи</i>		
детей нет	35	44,9
есть один-два ребенка	36	46,2
многодетная (уже есть 3-4 ребенка)	7	9,0
в семье есть ребенок инвалид	0	0,0
<i>Обеспеченность: среднедушевой доход семьи (на 1 чел.) в месяц по МО на 2024 г</i>		
ниже прожиточного минимума (25 390 руб.)	0	0,0
от 25 390 до 30 000 руб.	24	30,8
от 31 000 до 40 000 руб.	21	28,2
более 41 000 руб.	33	42,3
<i>Жилище</i>		
нормальные условия проживания	45	57,7
у супругов нет отдельной комнаты	3	3,8
без удобств в доме/квартире, сырое/холодное	0	0,0
<i>Микроклимат в семье</i>		
нормальный	70	89,7
конфликтная ситуация	8	10,3
в т.ч. отец ребенка:		
курит	49	62,8
пьет	8	10,3
бездействий (инвалид)	0	0,0
наркоман	0	0,0
<i>Вредные привычки матери</i>		
нет	57	73,1
курила до беременности	14	17,9
курю во время беременности	7	9,0
принимаю алкоголь (водка, пиво) не реже 1 раз в 2 недели	0	0,0
употреблю алкоголь чаще 1 раза в 2 недели/ наркотические вещества	0	0,0

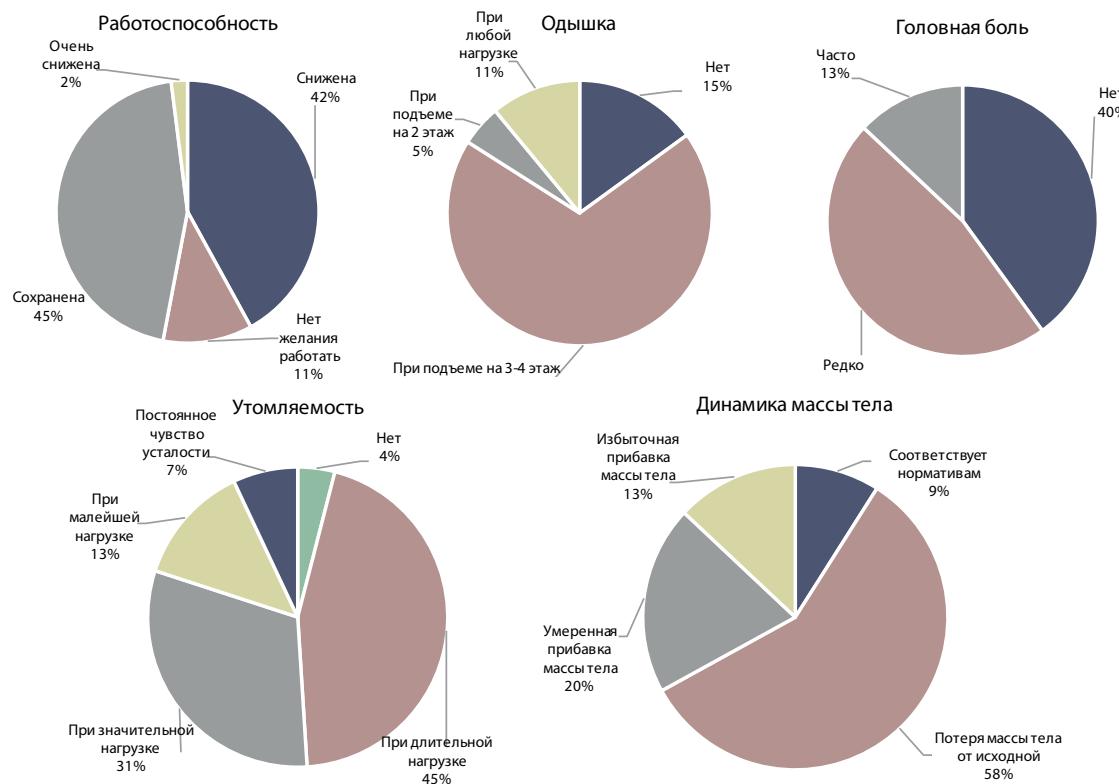


РИС. 1.
Оценка физического состояния беременных женщин

FIG. 1.
Assessment of the physical condition of pregnant women

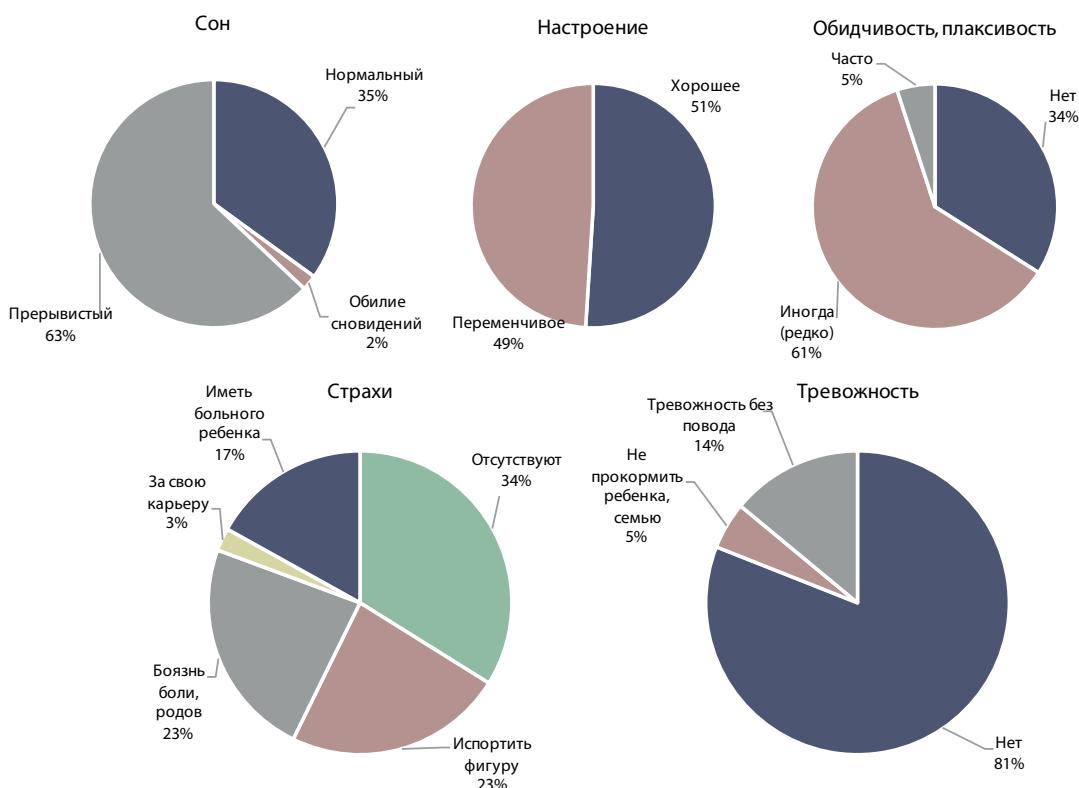


РИС. 2.
Оценка психоэмоционального состояния беременных женщин

FIG. 2.
Assessment of the psychoemotional state of pregnant women

$p < 0,05$, соответственно), а также «отношение руководства на работе к беременной» ($r = -0,48, p < 0,05$) (рис. 3).

Среди остальных критериев оценки, отмечается взаимосвязь между: семейным статусом и тревожностью ($r = 0,36, p < 0,05$); страхами, нарушением сна и количеством детей ($r = -0,42, p < 0,05$ и $r = -0,32, p < 0,05$, соответственно); и среднедушевым доходом и тревожностью ($r = -0,31, p < 0,05$).

Среди вставших на учет в больницу КНЦ РАН по беременности женщин 28,2 % имели осложненный акушерский анамнез (выкидыши, невынашивание, осложненные abortionы) (табл. 4). В анамнезе у 11,5 % беременных отмечается хронические гинекологические заболевания (эндометрит и оофорит). Во время беременности 9,0 % женщин перенесли острые инфекционно-воспалительные заболевания (ОРВИ и бронхит). Около 40,0 % беременных имели экстрагенитальную патологию (ЭГП), наиболее распространенными заболеваниями среди ЭГП были гипертония и гастрит. Осложнения во время беременности имели 52,6 % женщин, из них отеки и многоводие, угроза выкидыши (кровотечение), повышенное артериальное давление и токсикоз I половины.

Корреляционный анализ между блоком «заболеваемость беременной женщины» и психоэмоциональным состоянием показал взаимосвязь между тревожностью и выкидышами, осложненными abortionами ($r = 0,42, p < 0,006$); инфекционно-воспалительными заболеваниями (ОРВИ) во время беременности ($r = 0,32, p < 0,05$) и обострением хронических экстрагенитальных заболеваний ($r = 0,42, p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы, влияющие на качество жизни (КЖ) беременных женщин разнообразны, они могут оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие. Данный показатель, являясь интегральной характеристикой, представляет собой эффективный и высоконформативный метод оценки состояния здоровья как популяции в целом, так и отдельных когорт.

Среди основных факторов, которые по имеющимся данным оказывают положительное влияние на КЖ беременных женщин, можно отметить поддержку супруга и родственников [26]. Среди отрицательных факторов выделяются физические симптомы [27, 28], а также депрессия, тревога и усталость [29]. Эти факторы представляют собой уровни физической, психической и социальной адаптации беременной женщины. Они могут рассматриваться как эмоциональные и поведенческие характеристики беременных женщин с высоким риском и подходят для измерения в качестве способа адаптации, оценивающего индивидуальное поведение.

Согласно литературным источникам, у беременных женщин физическая активность может ограничиваться состоянием здоровья. В своей работе, Литвинова А.А с коллегами, показали, что в группе беременных показатель «Физическое функционирование, PF» имел

ТАБЛИЦА 2

ОТНОШЕНИЕ ОКРУЖАЮЩИХ К МАТЕРИ И БУДУЩЕМУ РЕБЕНКУ, %

TABLE 2

THE ATTITUDE OF OTHERS TOWARDS THE MOTHER AND THE UNBORN CHILD, %

Показатели	n=78	%
Отношение отца к будущему ребенку		
хорошее	69	88,5
безразличное	8	10,3
боязливое	0	0,0
отрицательное	1	1,3
настаивает на избавлении	0	0,0
Отношение отца к матери будящего ребенка		
заботливое	60	76,9
много работает, редко бывает дома	3	3,8
ни в чем не помогает	4	5,1
всем недоволен	10	12,8
ходит от матери	1	1,3
Отношение родственников со стороны матери к беременной и ее будущему ребенку		
хорошее	60	76,9
чрезмерная опека	1	1,3
много замечаний и советов	16	20,5
опасаются лишних забот	1	1,3
не хотят иметь в доме ребенка	0	0,0
Отношение родственников со стороны отца к беременной и ее будущему ребенку		
хорошее	62	79,5
чрезмерная опека	12	15,4
много замечаний и советов	1	1,3
опасаются лишних забот	3	3,8
не хотят иметь в доме ребенка	0	0,0
Отношение руководства на работе к беременной		
хорошее	52	66,7
появились придирики	19	24,4
не перевели на облегченный труд	6	7,6
сокращают выплаты	1	1,3
увольняют с работы	0	0,0

довольно низкие значения $43,78 \pm 2,3$ балла, по сравнению с контрольной группой $74,15 \pm 4,8$ балла [29]. В наших исследованиях различия между беременными и контрольной группой были выявлены между двумя составляющими «Физическое функционирование, PF»: $63,1 \pm 3,4$ (беременные) и $89,3 \pm 2,9$ (контроль) и «Ролевое функционирование, RP» $63,2 \pm 2,8$ и $85,8 \pm 3,1$ балла, соответственно.

Опосредованно на течение беременности, через нервно-психическое состояние матери (психосоматический статус), могут влиять условия жизни беременной и отношения в семье [25]. Анализ полученных данных показал, что жилищные условия могут влиять на инфекционно-воспалительные заболевания (ОРВИ) во время беременности ($r = 0,66, p < 0,035$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что в первую очередь на психоэмоциональное состояние беременной влияет физическое функционирование, которое играет ключевую роль и негативно влияет на эмоциональный фон. Снижение психоэмоционального состояния в основном обусловлено

повышением утомляемости, что отражается на снижении физической активности в повседневной жизни и ухудшению общего состояния здоровья, которое приводит к нарушению сна, развитию тревожно-депрессивных расстройств и повышению тревожности.

Существенное влияние на психоэмоциональное состояние также оказывают: микроклимат в семье, в частности со стороны родственников матери и отца и отношение на работе со стороны руководства. Внутрисемейные отношения играют критическую роль в формировании эмоционального фона беременной. Поддержка партнера, гармоничные отношения в семье способствуют снижению стресса и повышению уровня психологического комфорта. Напротив, конфликты, эмоциональная отстраненность партнера или неблагоприятная семейная атмосфера могут усугублять тревожность и депрессивные симптомы.

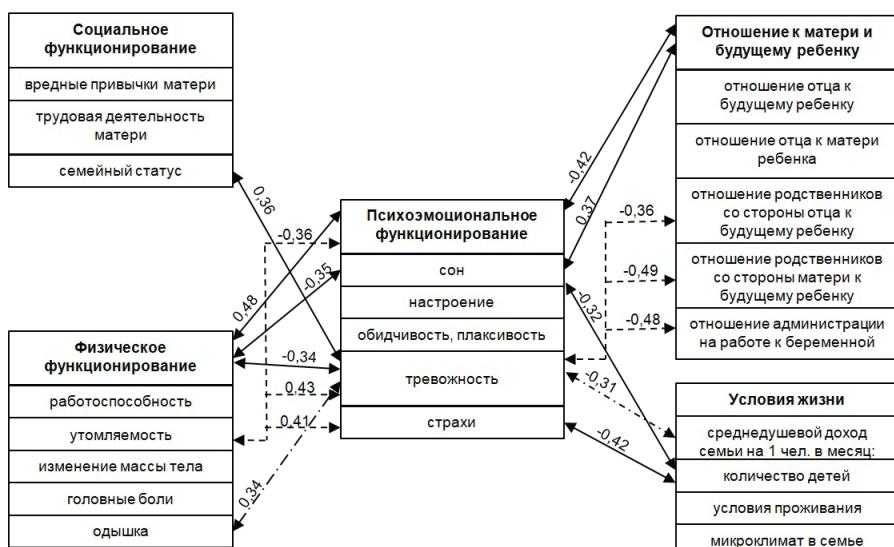


РИС. 3.

Взаимосвязь качества жизни и психоэмоционального состояния беременной женщины

ТАБЛИЦА 3

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ШКАЛ ТЕСТА SF-36 ПО ГРУППАМ

FIG. 3.

The relationship between the quality of life and the psychological state of a pregnant woman

TABLE 3

AVERAGE VALUES OF SF-36 TEST SCALES BY GROUPS

Показатели		Беременные (n=78)	Контрольная группа (n=58)
Шкалы физического компонента здоровья	PF	89,3*	61,3
	RP	85,8*	63,2
	BP	78,9	76,4
	GH	67,4	62,9
Шкалы психологического компонента здоровья	VT	81,1	78,1
	SF	82,1	80,7
	RE	87,4*	64,1
	MH	65,7*	47,3

Примечания: уровень значимости * $p < 0,05$; критерий Манна – Уитни.

Помимо этого, влияние оказывают: семейный статус, количество детей и среднедушевой доход. Материальная обеспеченность семьи напрямую связана с качеством жизни беременной женщины. Низкий доход ограничивает доступ к медицинскому обслуживанию, полноценному питанию и комфортным условиям жизни, что повышает уровень стресса и ухудшает психоэмоциональное состояние.

Анализ блока «заболеваемость беременной женщины» показал, что наибольшее негативное влияние оказывают на психоэмоциональное состояние (в частности тревожность и страхи) осложненный акушерский анамнез (выкидыши и осложненные abortion) ($r = 0,42, p < 0,006$), инфекционно-воспалительные заболевания (ОРВИ) во время беременности ($r = 0,32, p < 0,05$) и обострение хронических экстрагенитальных заболеваний ($r = 0,42, p < 0,05$).

Для улучшения психоэмоционального состояния беременной женщины необходимо полноценное медицинское сопровождение на всех этапах беременности и родов, включающие в себя также программы психологической поддержки (консультации, тренинги и т.д.), развитие социальных мер поддержки для женщин и укрепление института семьи.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы НИР № FMEZ-2025-0047.

Выражение признательности

Выражаем признательность руководству больницы КНЦ РАН за всестороннюю помощь в организации проведения исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абрамченко В.В., Коваленко Н.П. *Перинатальная психология: теория и практика*. СПб.: СпецЛит, 2019: 271. [Abramchenko VV, Kovalenko NP. *Perinatal psychology: theory and practice*. St. Petersburg: SpecLit, 2019: 271. (In Russ.)].

2. Салов И.А., Наумова Ю.В., Паршин А.В., Ломовицкая М.В. Психологический статус женщин с невынашиванием беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023; 17(6): 740-750. [Salov IA, Naumova IV, Parshin AV, Lomovitskaya MV. Psychological status of women with miscarriage. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023; 17(6): 740-750. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.462

3. Brunton R, Wood T, Dryer R. Childhood abuse, pregnancy related anxiety and the mediating role of resilience and social support. *J. Health Psychol.* 2022; 27: 868-878. doi: 10.1177/1359105320968140

4. Hajure M, Alemu SS, Abdu Z, Tesfaye GM, Wornkneh YA, et al. Resilience and mental health among perina-

ТАБЛИЦА 4 ФАКТОРЫ, ОСЛОЖНЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, %

TABLE 4 FACTORS COMPLICATING THE COURSE OF PREGNANCY, %

Показатели	n=78	%
Осложненный акушерский анамнез:	22	28,2
выкидыши	15	19,2
невынашивание	3	3,8
осложненные abortion	4	5,1
гинекологические хронические воспалительные заболевания:	9	11,5
эндометрит	6	7,7
оофорит	3	3,8
Инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности:	7	9,0
острые инфекционно-воспалительные заболевания (ОРВИ и бронхит)	5	6,4
обострение хронических воспалительных заболеваний во время беременности	2	2,6
Хронические экстрагенитальные заболевания (ЭГ):		
анемия, гипертония, гастрит, астма	31	39,7
обострение хронических ЭГ во время беременности	19	24,4
Осложнения беременности:	41	52,6
отеки и многоводие	34	43,6
угроза выкидыша (кровотечение)	27	34,6
повышенное артериальное давление (более 140 мм.рт.ст.)	24	30,8
токсикоз I половины	17	21,8
травмы, операции во время беременности	0	0,0

tal women: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2024; 15: 1373083. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1373083

5. Graham AM, Doyle O, Tilden EL, Sullivan EL, Gustafsson HC, et al. Effects of Maternal Psychological Stress during Pregnancy on Offspring Brain Development: Considering the Role of Inflammation and Potential for Preventive Intervention. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022; 7(5): 461-470. doi: 10.1016/j.bpsc.2021.10.012

6. Tuxunjiang X, Wumaier G, Zhang W, Sailike B, Wang X, Jiang T. The relationship between positive psychological qualities and prenatal negative emotion in pregnant women: A path analysis. *Front Psychol.* 2023; 5(13): 1067757. doi: 10.3389/fpsyg.2022.1067757

7. Horsch A, Garthus-Niegel S, Ayers S, Chandra P, Hartmann K, et al. Childbirth-related posttraumatic stress disorder: definition, risk factors, pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2024; 230(3S): S1116-S1127. doi: 10.1016/j.ajog.2023.09.089

8. Val A, Míguez MC. Prevalence of Antenatal Anxiety in European Women: a literature review. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20(2): 1098. doi: 10.3390/ijerph20021098

9. Tang X, Lu Z, Hu D, Zhong X. Influencing factors for prenatal Stress, anxiety and depression in early pregnancy among women in Chongqing. *China J. Affect. Disord.* 2019; 253: 292–302. doi: 10.1016/j.jad.2019.05.003

10. Chen X, Liu M, Min F, Tong J, Liu Y, et al. Effect of biological, psychological, and social factors on maternal depressive symptoms in late pregnancy: a cross-sectional study. *Front Psychiatry.* 2023; 6; 14: 1181132. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1181132

11. Langille C, Andreou P, Piccinini-Vallis H. The Prevalence of Pregnancy-Specific Perinatal Anxiety in Nova Scotia. *Matern Child Health J.* 2023; 27(7): 1127-1132. doi: 10.1007/s10995-023-03639-y

12. Yasuma N, Narita Z, Sasaki N, Obikane E, Sekiya J, Inagawa T, et al. Psychological intervention for universal prevention of antenatal and postnatal depression among pregnant women: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2019; 8: 297. doi: 10.1186/s13643-019-1238-7

13. Redondo MM, Liebana-Presa C, Pérez-Rivera J, Martín-Vázquez C, Calvo-Ayuso N, García-Fernández R. Exploring Self-Perceived Stress and Anxiety Throughout Pregnancy: A Longitudinal Study. *Diseases.* 2025; 13(4): 121. doi: 10.3390/diseases13040121

14. Lin SC, Tyus N, Maloney M, Ohri B, Sripipatana A. Mental health status among women of reproductive age from underserved communities in the United States and the associations between depression and physical health. A cross-sectional study. *PLoS One.* 2020; 15(4): e0231243. doi: 10.1371/journal.pone.0231243

15. Mahin NR, Hossain MJ, Bhowmick B, Kundu LR. Investigating the Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depressive Symptoms Among Pregnant Women in Bangladesh: A Hospital-Based Cross-Sectional Study. *Health Sci Rep.* 2025; 8(8): e71144. doi: 10.1002/hsr2.71144

16. Battulga B, Benjamin MR, Chen H, Bat-Enkh E. The Impact of Social Support and Pregnancy on Subjective Well-Being: A Systematic Review. *Front Psychol.* 2021; 9(12): 710858. doi: 10.3389/fpsyg.2021.710858

17. East CE, Biro MA, Fredericks S, Lau R. Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 4(4): CD000198. doi: 10.1002/14651858.CD000198.pub3

18. Gadelha IP, Aquino PS, Balsells MM, Diniz FF, Pinheiro AK, Ribeiro SG, et al. Quality of life of high risk pregnant women during prenatal care. *Rev Bras Enferm.* 2020; 73: e20190595. doi: 10.1590/0034-7167-2019-0595

19. Ogawa A, Nakamura Y, Atogami F, Yoshizawa T, Takeishi Y. Comfort factors of working pregnant women throughout pregnancy. *Japanese Journal of Maternal Health.* 2015; 56: 292-300. doi: 10.1620/tjem.235.53

20. Goodman JM, Colon M, Cottrell EK, Guise JM. Work as a social risk factor in pregnancy: A systematic review of screening practices related to working conditions and family leave among pregnant adults. *Birth.* 2023; 50(1): 32-43. doi: 10.1111/birt.12695

21. Kumari P, Basu S. Postpartum depression and its determinants: a cross-sectional study. *Cureus.* 2024; 16(11): e74044. doi: 10.7759/cureus.74044

22. Matsuzaki M, Haruna M, Ota E, Murayama R, Murashima S. Factors related to the continuation of employment during pregnancy among Japanese women. *Jpn J Nurs Sci.* 2018; (2): 153-162. doi: 10.1111/j.1742-7924.2010.00169.x

23. Lewis BA, Billing L, Schuver K, Gjerdingen D, Avery M, Marcus BH. The relationship between employment status and depression symptomatology among women at risk for postpartum depression. *Womens Health (Lond).* 2017; 13(1): 3-9. doi: 10.1177/1745505717708475

24. Новик А.А., Ионова Т.И., Гандек Б. Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2001; 4: 22-31. [Novik AA, Ionova TI, Gandek B. Indicators of the quality of life of the population of St. Petersburg. *Problems of standardization in healthcare.* 2001; 4: 22-31. (In Russ.)].

25. Соколовская Т.А., Васильева Т.П., Гурьев Д.Л., Туманова Н.Г. Взаимосвязь качества жизни беременной женщины и новорожденного ребенка. *Социальные аспекты здоровья населения* [сетевое издание]. 2019; 65(6): 6. [Sokolovskaja TA, Vasil'eva TP, Gur'ev DL, Tumanova NG. The relationship between the quality of life of a pregnant woman and a newborn child. *Social aspects of public health* [online edition]. 2019; 65(6): 6. (In Russ.)]. doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-6

26. Gadelha IP, Aquino PS, Balsells MM, Diniz FF, Pinheiro AK, Ribeiro SG, et al. Quality of life of high risk pregnant women during prenatal care. *Rev Bras Enferm.* 2020; 73(Suppl 5): e20190595. doi: 10.1590/0034-7167-2019-0595

27. Marchetti D, Carrozzino D, Fraticelli F, Fulcheri M, Vitacolonna E. Quality of life in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review. *J Diabetes Res.* 2017; 2017: 7058082. doi: 10.1155/2017/7058082

28. Kang H, Nho JH, Kang H, Lee S, Lee H, Choi S. Influence of fatigue, depression and anxiety on quality of life in pregnant women with preterm labor. *Korean J Women Health Nurs.* 2016; 22(4): 254-263. doi: 10.4069/kjwhn.2016.22.4.254

29. Литвинова А.А., Морозова А.С., Литвинова И.А. Оценка качества жизни женщин в III триместре физиологически протекающей беременности на основании опросника SF-36. *Смоленский медицинский альманах.* 2021; 3: 21-23. [Litvinova AA, Morozova AS, Litvinova IA. Assessment of the quality of life of women in the third trimester of a physiologically occurring pregnancy based on the SF-36 questionnaire. *Smolensk medical almanac.* 2021; 3: 21-23. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Мартынова Алла Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НЦ медико-биологических исследований адаптации человека в Арктике, ФГБУН ФНЦ «Кольский научный центр Российской академии наук»; e-mail: a.martynova@ksc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0701-8698>

Пряничников Сергей Васильевич – старший научный сотрудник НЦ медико-биологических исследований адаптации человека в Арктике, ФГБУН ФНЦ «Кольский научный центр Российской академии наук»; e-mail: s.pryanichnikov@ksc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8321-6805>

Соловьевская Наталья Леонидовна – кандидат психологических наук, научный сотрудник НЦ медико-биологических исследований адаптации человека в Арктике, ФГБУН ФНЦ «Кольский научный центр Российской академии наук»; e-mail: n.solovyevskaya@ksc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9231-0617>

Михайлов Роман Егорович – инженер-исследователь НЦ медико-биологических исследований адаптации человека в Арктике, ФГБУН ФНЦ «Кольский научный центр Российской академии наук»; e-mail: r.e.mikhaylov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3744-787X>

Information about the authors

Alla A. Martynova – Cand Sc. (Biol.), senior scientific researcher at the Scientific center for medical and biological research of human adaptation in the Arctic, Kola scientific center of the Russian academy of sciences; e-mail: a.martynova@ksc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0701-8698>

Sergey V. Pryanichnikov – Senior Research Officer at the Scientific center for medical and biological research of human adaptation in the Arctic, Kola scientific center of the Russian academy of sciences; e-mail: s.pryanichnikov@ksc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8321-6805>

Natalia L. Solovyevskaya – Cand. Sc. (Psychol.), Research Assistant at the Scientific center for medical and biological research of human adaptation in the Arctic, Kola scientific center of the Russian academy of sciences; e-mail: n.solovyevskaya@ksc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9231-0617>

Roman E. Mikhaylov – Research, Engineer at the Scientific center for medical and biological research of human adaptation in the Arctic, Kola scientific center of the Russian academy of sciences; e-mail: r.e.mikhaylov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3744-787>

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

ЭТНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ *PIPER BETLE* ИЗ ИНДОНЕЗИЙСКО-АЗИАТСКОГО РЕГИОНА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В БИОМЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ

Заранайна Р.-Л.¹,
Суслина С. Н.¹,
Козлова Ю.К.¹,
Эбзеева А.М-А.¹,
Паевская О.А.³,
Лисова П.А.³,
Марусич Е.И.²

¹ Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы (117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Россия)

² Институт Биофизики Будущего, Московский физико-технический институт (Национальный Исследовательский Университет) (141700, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9/3, Россия)

³ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Марусич Елена Ивановна,
e-mail: marusich.ei@mipt.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Piper betle* семейства перечных *Piperaceae*, (*P. betle*) — лиана, произрастающая в тропиках Индонезийско-Азиатского региона, издавна активно используется в народной медицине в качестве источника средств для решения самых различных проблем со здоровьем. Вместе с тем, способы и цели использования *P. betle* в народной медицине различаются от региона к региону, а эффективность его воздействия на человека остается недооцененной в полной мере.

Цель исследования. Систематизировать и проанализировать современные литературные данные о фармакологическом потенциале лекарственного растения *Piper betle*, произрастающего в странах Индонезийско-Азиатского региона: Мадагаскар, Индия, Бали и Китай.

Материалы и методы. Поиск и анализ данных проводился в международных и региональных базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, Google Scholar) за период с 1996 по 2025 гг.

Результаты. В ходе анализа научных литературных данных было показано, что целевой фрагмент метаболома (ЦМФ) *Piper betle* характеризуется сложным составом биологически активных веществ (БАВ), который существенно варьирует от региона к региону. БАВ ЦМФ этого растения отвечают за различные виды фармакологической активности, что оправдывает его применение в традиционной медицине и вызывает растущий интерес со стороны медицинского научного сообщества. Установлено, что в пределах ареала произрастания *P. betle* отличается вариабельностью химического состава ЦМФ по содержанию алкалоидов, терпенов, фенольных соединений, в том числе флавоноидов и летучих компонентов.

Заключение. *P. betle* представляет собой перспективный объект для дальнейших исследований в области фитофармакологии и репродуктивной медицины. Очевидно, для подтверждения выявленных эффектов на основе литературных источников необходимы углубленные доклинические и клинические исследования. Вместе с тем, собранные литературные данные могут способствовать проведению будущих исследований в области фармакологии с целью создания новых перспективных лекарственных средств.

Ключевые слова: *Piper betle*, этноботаника, фитохимия, химический состав, биологическая активность, традиционная медицина

Статья поступила: 14.12.2024

Статья принята: 29.10.2025

Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Заранайна Р.-Л., Суслина С.Н., Козлова Ю.К., Эбзеева А.М-А., Паевская О.А., Лисова П.А., Марусич Е.И. Этнобиологические характеристики *Piper betle* из индонезийско-азиатского региона и перспективы его использования в биомедицинских целях. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 205-214. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.22

ETHNOPHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PIPER BETLE FROM INDONESIAN-ASIAN REGION AND PROSPECTS OF ITS USE IN BIOMEDICAL PURPOSES

Zaranaina R.-L.¹,
Suslina S.N.¹,
Kozlova Y.K.¹,
Ebzeyeva A.M-A.¹,
Paevskaya O.A.³,
Lisova P.A.³,
Marusich E.I.²

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow 117198, Russian Federation)

² Institute of Biophysics of the Future, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University) (Institutskiy per., 9/3, Dolgoprudny 141700, Russian Federation)

³ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Trubetskaya St., 8, b. 2 Moscow 119991, Russian Federation)

RESUME

Rationale. *Piper betle* of the family of *Piperaceae*, (*P. betle*) is a liana growing in the tropics of the Indonesian-Asian region, has long been actively used in folk medicine as a source of remedies for a variety of health problems. At the same time, the methods and purposes of using *P. betle* in folk medicine vary from region to region, and the effectiveness of its impact on human remains fully underestimated.

The aim of the study. To systematize and analyze modern literature data on the pharmacological potential of the medicinal plant *Piper betle*, growing in the countries of Madagascar, India, Bali and China of the Indonesian-Asian region.

Materials and methods. The search and analysis of data were carried out in international and regional databases (PubMed, Scopus, Web of Science, Science Direct, and Google Scholar) for the period from 1996 to 2025.

Results. The analysis of scientific literature data showed that the target fragment of metabolome (TFM) of *Piper betle* is characterized by a complex composition of biologically active compounds (BAS), which varies significantly from region to region. BAS of the TFM of this plant are responsible for various types of pharmacological activity, which justifies its use in traditional medicine and growing interest to the medical scientific community. It was found that within the range of *P. betle* growth, the chemical composition of TFM varies in terms of the content of alkaloids, terpenes, phenolic compounds, including flavonoids and volatile components.

Conclusion. *P. betle* is a promising object for further research in the field of phytopharmacology and reproductive medicine. Obviously, in-depth preclinical and clinical studies are needed to confirm the identified effects based on literature sources. At the same time, the collected literature data can contribute to future research in the field of pharmacology in order to create new promising drugs.

Keywords: *Piper betle*, ethnobotany, phytochemistry, chemical composition, biological activity, traditional medicine

Corresponding author:

Elena I. Marusich,
e-mail: marusich.ei@mipt.ru

Received: 14.12.2024
Accepted: 29.10.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Zaranaina R.-L., Suslina S.N., Kozlova Y.K., Ebzeyeva A.M-A., Paevskaya O.A., Lisova P.A., Marusich E.I. Ethnopharmacological characteristics of *Piper betle* from indonesian-asian region and prospects of its use in biomedical purposes. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 205-214. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.22

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря появлению многочисленных доказательств успешного применения *Piper betle* (*P. betle*) в лечебных целях на территории центрального и восточного регионов Малайзии в последнее время к растению проявляется активный научно-практический интерес [1]. В дикой природе это растение *распространено* в основном в странах Южной и Юго-Восточной Азии, включая Индию, Шри-Ланку, Бангладеш, Малайзию, Индонезию, Бирму, Филиппины и некоторые районы Китая. Он также встречается на островах Тихого океана, таких как Фиджи, Микронезия и Соломоновы острова [2]. В Индии, Таиланде, Шри-Ланке, Тайване и многих других тропических регионах Южной и Юго-Восточной Азии, Африке и на острове Мадагаскар широко распространено его культивирование в коммерческих целях для использования в качестве продукта питания и сырья для фармацевтической промышленности.

P. betle примечателен тем, что его называют «зеленым золотом Индии», ведь согласно приблизительной оценке, около 20 миллионов человек зависят от этого растения, поскольку оно является источником дохода для них от производства, обработки и переработки его листьев [3]. Листья *P. betle* присутствуют в культуре народов Хинду, так как они широко ими используются в различных общественных, культурных и религиозных церемониях. *P. betle* с древних времен используется во многих традиционных медицинских направлениях, таких как индийская аюрведическая медицина, традиционная китайская медицина, а также в народной системе Вест-Индии и Латинской Америки. В аюрведе применяют сок растения, изготовленный из листьев, также *P. betle* используют в качестве вспомогательного средства в комбинациях с другими лекарственными растениями [4]. В традиционной медицине листья *P. betle* используют для лечения различных заболеваний, таких как простуда, бронхиальная астма, кашель, боль в желудке, ревматизм, для лечения воспалительных процессов, включая фурункулы, неприятный запах изо рта, запор, конъюнктивит, заболевания полости рта, абсцессы, травмы и порезы [5].

В последнее время особый интерес стали представлять сведения о биологической активности химических соединений, входящих в состав лекарственных растений, представленных разнообразными классами химических соединений, такими как алкалоиды, гликозиды различной структуры, фенольные соединения, в том числе флавоноиды и танины, терпены и олигосахарины [6]. Широкий спектр химических соединений *P. betle*, включая хавикол, хавибетол, гидроксихавикол, эвгенол, эстрагол, метилэвгенол, гидроксикатехин, а-пинен, карифиллен, β-пинен, 1,8-цинеол и другие, во многом определяется особенностями среды произрастания, типом почв, географическими характеристиками места произрастания, исследуемого растения. В данном обзоре мы проанализировали информацию о целевых фрагментах метаболома (ЦФМ) *P. betle*, произрастающего в различных частях Индонезийско-Азиатского региона, и оценили данные

о фармакологической активности, которые делают его одним из важнейших представителей этномедицины региона. В тоже время, принимая во внимание огромный недоиспользованный потенциал практического использования *P. betle* в качестве лекарственного средства, мы сфокусировали внимание на всестороннем изучении актуальных исследований, относящихся к его применению для поддержания здоровья человека.

Поддержание репродуктивного здоровья как женщин, так и мужчин, является актуально-значимой составляющей общего здоровья человека, поскольку нарушения фертильности и гормонального баланса становятся всё более распространёнными для половозрелого населения во многих странах. Традиционное использование *P. betle* народами различных регионов в целях улучшения сексуальной активности и фертильности позволяют предположить его потенциальную роль в поддержании репродуктивного здоровья. Поскольку БАВ *P. betle*, характеризующиеся многофункциональным действием, способны оказывать влияние как на воспалительные, так и на гормональные процессы, непосредственно участвующие в регуляции репродуктивной функции, систематизирование этих современных научных данных позволит оценить возможную роль этого растения в регуляции репродуктивной функции человека и животных.

Таким образом, данная статья представляет собой обзор последних исследований биологической активности различных морфологических частей растения *P. betle* из четырех различных областей Индонезийско-Азиатского региона, описывающих причинно-следственную связь между традиционным применением данного растения жителями этих регионов и потенциальным улучшением их здоровья.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизировать и проанализировать современные литературные данные о фармакологическом потенциале лекарственного растения *Piper betle*, произрастающего в странах Мадагаскар, Индия, Бали и Китай Индонезийско-Азиатского региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск и анализ данных проводился в международных и региональных базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, Google Scholar за период с 1996 по 2025 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Условия произрастания *P. betle* в дикой природе и при культивировании

P. betle произрастает в регионах тропического и субтропического климата. Растение активно развивается при постоянной температуре от 15 до 30 °C и при

относительной высокой влажности воздуха [7]. Температура ниже 10 °C может поставить под угрозу его рост и, в конечном результате, выживание. Таким образом, ареал распространения растения в дикой природе ограничен его тепловыми и водными потребностями. Так как для активного роста *P. betle* необходимо рассеянное освещение, а не прямой солнечный свет, он предпочитает второй ярус тропического леса под кронами высокорастущих деревьев. Длительное воздействие солнечного света может привести к водному и тепловому стрессу, что негативно сказывается на развитии растения [7]. Для оптимального роста растению необходима хорошо дренированная почва, богатая органическими веществами. Оптимальным считается pH почвы в пределах от 5.5 до 6.5 [8]. Несоответствующие этим нормам условия могут привести к проблемам с питанием и ухудшению состояния растения.

Лучшими условиями для культивирования *P. betle* являются высокогорья, особенно плодородные песчаные или песчано-глинистые, или супесчаные почвы с хорошей дренажной системой и диапазоном pH 5.6–8.2, поэтому засоленные и щелочные почвы, где существует проблема заболачивания, не подходят; требуется около 2250–4750 мм осадков, относительная влажность 40–80 % и диапазон температур 15–40 °C, считающиеся подходящими. В условиях культивирования требуется регулярный обильный полив каждые 3–4 дня, но при этом крайне важно избегать заболачивания, ему полезны регулярные опрыскивания водой для повышения влажности окружающей среды [7]. В фермерских хозяйствах *P. betle* размножают методом черенкования стебля с обязательной поддержкой, необходимой для роста лианы в вертикальном положении. Через 1 год после посадки черенка *P. betle*, его листья уже можно собирать в качестве сырья для практического использования и продолжать сбор с одного растения в течение нескольких лет [9].

Биологически активные соединения целевого фрагмента метаболома *Piper betle* различных регионов

Piper betle, называемый «рап» на хинди, имеет важное значение и в культурной жизни, и в медицине Индии. Он широко культивируется и употребляется в пищу по всей стране, играет важную роль в различных религиозных церемониях. Многочисленные исследования показали обширный спектр фитохимического состава *P. betle*, обусловленного климатическими условиями его произрастания в данном регионе, включая состав почвы, влажность воздуха и количество дождей в регионе. Содержание биологически активных веществ (БАВ) зависит также от времени сбора листьев перца Бетеля в данном регионе, от видового разнообразия других растений, произрастающих в ареале перца Бетеля, а также типа агрохимической деятельности данного региона [10]. Интересно, что в состав перца Бетеля Индийского региона входят соединения класса фенолов и терпенов. Особенно распространены терпеноиды и их производные, включая кадинен, 1,8-цинеол,

чавикол, чавибетол, сафрол, камфен, лимонен, кариофиллен, пинен, карвакрол, аллилпирокатехол, эвгенол [11]. В водных и метанольных экстрактах *P. betle* Индийского региона обнаруживают алкалоиды, флавоноиды, танины, стероиды, гликозиды, саппонины и терпеноиды [12]. В извлечениях листьев *P. betle* из Шри-Ланки обнаруживают сесквитерпен, кадинен и кариофиллен и сафрол (52,7 %), эвгенилацетат (5,8 %), аллил-пирокатехолдиацетат (15,4 %) и эвгенол (6,4 %) [13]. К преобладающим химическим составляющим *P. betle* в Индийском регионе можно отнести гидроксихавикол, известный своими антибактериальными и антиоксидантными свойствами, пиперитенон и ацетат чавибетола (группа фенолов), проявляющими значительную антимикробную и противогрибковую активность против 10 грамположительных, 12 грамотрицательных бактерий и одного штамма гриба, *Candida tropicalis* [14].

P. betle – ценящееся в Азии лекарственное растение и используемое как важный источник биологически активных химических соединений, таких как гидроксихавикол, флавоноиды, эвгенол, хавибетол и азотистые соединения природного происхождения. Авторы публикации утверждают, что различные биологически активные соединения, такие как танины, флавоноиды (кверцетин), эвгенол, гидроксихавикол и хавибетол обладают антибактериальными, противогрибковыми (*Aspergillus niger* и *Candida albicans*), антиоксидантными, противодиабетическими и противораковыми свойствами. [15]. Была изучена противомикробная активность таких фенольных соединений, как гидроксихавикол и эвгенол против ряда таких микроорганизмов, как грамотрицательные *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* и грамположительная *Staphylococcus aureus* бактерии, а также *Candida albicans*. [16]. Наличие летучих соединений обусловливают характерный аромат *P. betle*, среди которых наибольший интерес представляют лимонен, линалоол и метилхавикол [17]. Флавоноиды, в числе которых были обнаружены кверцетин и кемферол, продемонстрировали выраженные антиоксидантные и противовоспалительные свойства [18]. Помимо перечисленных классов соединений, в состав *P. betle* Азиатского региона входят терпены и аминокислоты [19].

Применение *P. betle* с давних времен легло в основу многих культурных и медицинских традиций различных регионов острова Бали. Балийский *P. betle* характеризуется высоким содержанием фенольных соединений и эфирных масел, в частности, сафрола, хавибетола и эвгенола, а также флавоноидов, танинов и гидроксихавикола. Благодаря такому составу, экстракты *P. betle* из Бали обладают выраженной антиоксидантной активностью, проявляющейся в способности нейтрализовать свободные радикалы, предотвращать окислительное повреждение клеток и снижать уровень окислительного стресса, что особенно важно для защиты репродуктивных клеток и других биологических структур от повреждений [20]. Фенольные соединения, в том числе гидроксихавикол и эвгенол, в изобилии содержащиеся в *P. betle* на Бали, проявляют

сильную антибактериальную активность против специфических патогенов, подавляя рост как грамположительных *Staphylococcus aureus*, так и грамотрицательных *Escherichia coli* бактерий, и нарушая формирование биоплёнок [21]. Летучие соединения, в особенности лимонен, линалоол и метилхавикол, обусловливают характерный аромат балийского *P. betle* [22].

Экстракты листьев *P. betle*, произрастающего в южных регионах Китая, обладают сложным фитохимическим составом, включающим такие биологически активные соединения, как гидроксихавикол, эвгенол, хавибетол, флавоноиды (например, кверцетин и апигенин) и дубильные вещества. Гидроксихавикол и эвгенол проявляют выраженную antimикробную активность *in vitro* против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, но также обладают антиоксидантной активностью, подтверждённой методами DPPH (дифенилпикрилгидразил) и ABTS (2,2'-азино-бис(3-этилбензоизазолин-6-сульфонат)). Такие фенольные соединения как гидроксихавикол и эвгенол, также в изобилии содержатся в китайском *P. betle* [23]. Летучие соединения придают китайскому *P. betle* характерный аромат, среди них линалоол и β-карофиллена как основные соединения в китайских исследованиях [24]. Флавоноиды, такие как кверцетин и кемпферол, были обнаружены в китайском *P. betle*, и их антиоксидантный и противовоспалительный потенциал был широко изучен [25].

Биологическая активность соединений, источником которых является *Piper betle*

P. betle – растение, широко используемое в традиционной азиатской медицине, обладает впечатляющим разнообразием биологических свойств, которые стали предметом обширных исследований. Фенольные соединения, такие как гидроксихавикол и эвгенол, обладают значительной антиоксидантной активностью, нейтрализуют свободные радикалы, защищая клетки от окислительного повреждения [26].

Целевой фрагмент метаболома (ЦФМ) *P. betle* продемонстрировал выраженные antimикробные свойства, что подтверждено рядом исследований. Установлено, что за эти свойства отвечает такое соединение, как гидроксихавикол, проявляющий антибактериальную (*Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*) [27] и фунгицидную активность [28]. Гидроксихавикол, эвгенол, аллилпирокатехол, карвакрол, метилэвгенол в составе *P. betle* продемонстрировали противогрибковую активность в отношении различных видов грибов [27, 21, 16]. В двух исследованиях, опубликованных в 2023 году, была подтверждена выраженная antimикробная активность экстрактов листьев *P. betle* против патогенных штаммов бактерий. Так, в исследовании Lao RCC et al. показано, что этанольный экстракт листьев *P. betle* активен против и штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 и способен разрушать продуцированные им биоплёнки [29]. Jantorn P. et al. продемонстрировал, что экстракт листьев *P. betle* эффективен против клинических изолятов *Staphylococcus pseudintermedius*, включая как метициллин-чувствительные (MSSP), так

и метициллин-резистентные штаммы (MRSP), что подчёркивает потенциал *P. betle* как природного антимикробного средства [30].

Листья *P. betle* обладают антипаразитарными свойствами, а также подавляют рост и угнетают жизнеспособность простейших (*Giardia intestinalis*) [31]. Некоторые исследования показали, что такие соединения как гидроксихавикол могут оказывать благоприятное воздействие при лечении рака [32]. Показано, что листья *P. betle* оказывают стимулирующее воздействие на центральную нервную систему. Он связан со стимулирующими, эйфорическими и когнитивными свойствами, что делает его соединением, представляющим интерес для нейрофармакологических исследований [5].

Гидроксихавикол, содержащийся в *P. betle* L. в большом количестве, был изучен на предмет его противовоспалительного потенциала. Он действует путем ингибирования выработки медиаторов воспаления, что позволяет предположить его потенциальное применение для лечения воспалительных заболеваний [33].

В ряде исследований на людях изучалось влияние веществ ЦФМ *P. betle* на функцию сперматозоидов. В исследовании [34] показано, что регулярное употребление этого растения может оказывать негативное влияние на качество спермы. При изучении сперматогенеза у самцов крыс Wistar оказалось, что применение экстракта в дозах 200, 400 и 800 мг/кг массы тела в течение 30 дней снижало количество, концентрацию, подвижность и нормальную морфологию сперматозоидов. При изучении влияния экстракта на цикл у самок крыс, было зафиксировано изменение у них продолжительности менструального цикла, что позволяет предположить влияние *P. betle* на регулярность репродуктивного цикла [35]. Вместе с тем, в этих работах показано, что компоненты ЦФМ растения могут препятствовать нормальной выработке сперматозоидов и повлиять на работу яичек и качество спермы, а также потенциально могут нарушать функцию яичников и созревание яйцеклеток и, следовательно, на менструальный цикл. Важно отметить, что влияние *P. betle* на репродуктивное здоровье может варьироваться в зависимости от дозы, частоты и продолжительности употребления.

В исследованиях на животных также изучалось возможное влияние ЦФМ *P. betle* на уровень сахара в крови. Исследование, опубликованное в 2025 году [36], показало, что извлечения из *P. betle* способны снижать уровень глюкозы в крови крыс-диабетиков, что говорит о возможности их применения для лечения диабета 2-го типа.

Сопоставление научных данных о ключевых БАВ ЦФМ *P. betle*, произрастающего в различных регионах, и исследований их биологической активности продемонстрировано в таблице 1.

Перспективы исследований *Piper betle* по созданию средств для поддержания репродуктивного здоровья

Извлечения, полученные из *P. betle*, обладают антиоксидантными свойствами благодаря присутствию

ТАБЛИЦА 1

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ *P. BETLE* ИНДОНЕЗИЙСКО-АЗИАТСКОГО РЕГИОНА

TABLE 1

COMPARATIVE DATA FROM STUDIES OF THE CHEMICAL COMPOSITION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF *P. BETLE* IN THE INDONESIAN-ASIAN REGION

Область произрастания	Ключевые БАВ ЦФМ, выделенных из листьев <i>P. betle</i>	Описанные биологические и фармакологические свойства БАВ
Индийский регион	Эвгенол [37, 38]	Противокариозный, противопротозойный [37] Антиоксидант [38, 39, 40] Противовоспалительный [39, 41]
		Противогрибковый, Антиоксидант [37]
	Гидроксихавиол [42] Аллилпирокатехин [37] Чавиколь [43]	
Азиатский регион	Аллилпирокатехин диацетат [44]	Противодиабетический [44]
	Хавибитолаа ацетат [44]	Антиноцицептивный [44] Антимикробный [44] Инсектицидный [44] Антиоксидант [44] Гастропротекторный [44] Антидиабетический [44]
	3-фтор-2-пропиннитрит [45] Трис(трифторметил)fosфин [45]	Антимикробный [45]
	Кониферальдегид [7]	Противовоспалительный [46]
Бали и регион Индонезии	Эвгенол [47]	Противогрибковый [47]
	Гидроксихавиол [48]	Противовоспалительный [48] Антиоксидант [48]
Китай	Эвгенол [41]	Антибактериальный [41] Антиоксидант [41]
	Лигнаны: Ликарин А [49]	Противоздушный [49]

гидроксихавикола и эвгенола, что позволяет предположить возможность защиты репродуктивных клеток от окислительного повреждения [50]. Исследования показывают, что комплекс БАВ ЦФМ *P. betle* обладает противовоспалительными свойствами, которые могут способствовать уменьшению воспаления в органах репродуктивной системы, и некоторые исследователи предполагают, что эти эффекты могут быть обусловлены такими соединениями, как эвгенол [1]. Некоторые соединения ЦФМ *P. betle* показали модулирующее действие на половые гормоны, такие как эстрадиол и прогестерон. Это потенциально может оказывать положительное влияние на гормональную регуляцию, связанную с репродуктивным здоровьем [51].

Извлечения из *P. betle* проявили антимикробную активность в отношении различных штаммов бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*) и грибов (*Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Microsporum gypseum*, *Epidermophyton floccosum* и *Candida albicans*), что важно для профилактики инфекций, передающихся половым

путем и влияющих на репродуктивное здоровье [52, 53]. Отдельные исследования показывают, что извлечения из *P. betle* обладают противоопухолевой активностью *in vitro*, особенно в контексте онкологических заболеваний репродуктивных органов [54].

Несмотря на необходимость проведения дополнительных исследований, анализ опубликованных научных данных показывает, что БАВ ЦФМ *P. betle* могут оказывать благоприятное воздействие на либидо и сексуальную функцию, что может косвенно способствовать репродуктивному здоровью [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

P. betle относится к растениям, имеющим культурное, пищевое и лекарственное значение в странах, где оно произрастает в дикой природе или культивируется человеком в целях практического использования. Успех его применения в качестве сельскохозяйственной культуры

в значительной степени зависит от специфических условий окружающей среды, при этом глубокое понимание биологических особенностей этого растения имеет решающее значение для его устойчивого выращивания и сохранения в ареалах естественного произрастания.

Сложный комплекс БАВ ЦФМ *P. betle* отвечает за различные виды фармакологической активности, что оправдывает его применение в традиционной медицине и вызывает растущий интерес со стороны медицинского научного сообщества. В пределах ареала *P. betle* отличается вариабельностью химического состава ЦФМ по наличию и содержанию алкалоидов, фенольных соединений, в том числе флавоноидов, летучих компонентов. Эти соединения придают растению уникальные свойства, делая его важнейшим компонентом традиционной медицины стран произрастания.

Важно отметить, что химический состав ЦФМ *Piper betle* может меняться в зависимости от различных факторов, таких как разнообразие растений в окружающем тропическом биоценозе, климатические условия и географический регион его произрастания. Такая адаптационная изменчивость подчеркивает важность проведения специальных исследований по определению химического состава растения в каждом конкретном регионе. Вместе с тем, влияние средств, получаемых в народной медицине из этого растения, на улучшение здоровья человека является пока мало изученной темой в отношении безопасного использования этномедициной, изучению которой должно быть уделено в будущем самое серьезное внимание. В связи с этим, очевидным является актуальность дополнительных исследований для изучения молекулярно-биологической активности, лежащей в основе фармакологических характеристик химических компонентов лекарственного растения *P. betle*. Кроме того, необходимо проведение клинических исследований для выяснения всего спектра фармакологического действия лекарственных препаратов, создаваемых на основе растительного сырья из *P. betle*.

P. betle отличается широким диапазоном биологической активности ЦФМ: от антимикробных свойств до противовоспалительных, антиоксидантных, стимулирующих центральную нервную систему, противопаразитарных эффектов, и даже перспективами в борьбе с раком. Такое разнообразие биологических свойств делает *P. betle* интересным объектом исследований и ценным ресурсом как в традиционной, так и в современной медицине. В настоящее время проводятся исследования с целью изучения потенциала *P. betle* как источника противовоспалительных, антимикробных, антидиабетических и противораковых свойств. Однако следует отметить, что большинство этих экспериментов находится на начальных этапах и для подтверждения и уточнения их потенциальных преимуществ для человека необходимы дальнейшие исследования.

Несмотря на разнообразие научных публикаций, большинство исследований по изучению воздействия *P. betle* на репродуктивное здоровье человека остаются на доклиническом уровне. Некоторые исследования

на животных демонстрируют положительный эффект БАВ *P. betle* на овогенез, регулярность цикла и качество спермы, однако полученные данные, требуют более глубоких клинических подтверждений. Учитывая традиционное применение данного растения различными народами Индонезийско-Азиатского региона, как афродизиака, и наличие активно действующих соединений, потенциально влияющих на регуляцию уровня гормонов и воспалительных процессов, *P. betle* представляет собой перспективный объект для дальнейших исследований в отношении поддержания репродуктивного здоровья человека.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sagar WH, Amol MA, Bhaura K, Head K. *Piper betle* a herbal plant: A review. *Int J Food Sci and Nutr.* 2025; 10(1):27–35. URL: <https://www.foodsciencejournal.com/assets/archives/2025/vol10issue1/10006.pdf>. [date of access: 01.12.2024].
2. Pradhan D, Suri KA, Pradhan DK, Biswasroy P. Golden heart of the nature: *Piper betle* L. *J Pharmacogn Phytochem.* 2013; 1: 147–167. URL: <https://www.phytojournal.com/archives/2013/vol1issue6/PartA/19.pdf> [date of access:].
3. Das S, Parida R, Sandeep S, Nayak S, Mohanty S. Biotechnological intervention in Betel vine (*Piper betle* L.): A review on recent advances and future prospects. *Asian Pac J Trop Med.* 2016; 9(10): 938–946. doi: 10.1016/j.apjtm.2016.07.029
4. Taukoorah U, Lall N, Mahomoodally F. *Piper betle* L. (*Betel quid*) shows bacteriostatic, additive, and synergistic antimicrobial action when combined with conventional antibiotics. *S. Afr. J. Bot.* 2016; 105: 133–140. doi: 10.1016/j.sajb.2016.01.006
5. Chandra V, Yadav P, Verma NK, Khan WU. General neuropharmacological studies of *Piper betel* leaves on mice. *Int. J. of Health Sci.* 2022; 6(S1): 13087–99. doi: 10.53730/ijhs.v6nS1.8284
6. Bari MdS, Khandokar L, Yaque E, Romano B, Capasso R, Seidel V, et al. Ethnomedicinal uses, phytochemistry, and biological activities of plants of the genus *Gynura*. *J Ethnopharmacol.* 2021; 271: 113834. doi: 10.1016/j.jep.2021.113834
7. Tutu AKS, Guddun SSK, Kumari P, Dey SKD. An overview of Betel vine (*Piper Betle* L.): Nutritional, pharmacological and economical promising natural reservoir. *Adv. Hortic. Sci.* 2022; 36(1): 63–80. doi: 10.36253/ahsc-12290
8. Gupta RK, Guha P, Srivastav PP. Phytochemical and biological studies of Betel leaf (*Piper betle* L.): Review on paradigm and its potential benefits in human health. *Acta Ecologica Sinica.* 2023; 43(5): 721–732. doi: 10.1016/j.chnaes.2022.09.006

9. Guha P, Jain RK. Status report on production, processing and marketing of Betel leaf (*Piper betle* L.). *Agricultural and Food Engineering Department, IIT, Kharagpur, India.* 1997; 15–22.

10. Garg SC, Jain RR. Volatile constituents of the essential oil of *Piper betel* L. (Cultiver Sagar Bangla). *Indian. J. Chem., Sect. B Organ. Chem.* 1996; 35: 874–875.

11. Bajpai V, Sharma D, Kumar B, Madhusudanan KP. Profiling of *Piper betle* L. in cultivars by direct analysis in real time mass spectrometric technique. *Biomed Chromatogr.* 2010; 24(12): 1283–1286. doi: 10.1002/bmc.1437

12. Syahidah A, Saad CR, Gassan MD, Rukayadi Y, Novarian MH, Kamarudin MS. Phytochemical analysis, identification and quantification of antibacterial active compounds in Betel leaves, *Piper betle* methanolic extract. *Pak. J. Bio. Sci.* 2017; 20(2): 70–81. doi: 10.3923/pjbs.2017.70.81

13. Mohottalage S, Tabacchi R, Guerin PM. Components from Sri Lankan *Piper betle* L. leaf oil and their analogues showing toxicity against the housefly, *Musca domestica*. *Flavour Fragr. J.* 2007; 22: 130–138. doi: 10.1002/ff.1770

14. Sengupta R, Banik JK. A review on Betel leaf (PAN). *IJPSR.* 2013; 4(12): 4519–4524. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.4(12).4519-24

15. Azahar NI, Mokhtar NM, Arifin MA. *Piper betle*: A review on its bioactive compounds, pharmacological properties, and extraction process. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* 2020; 991(1): 012044. doi: 10.1088/1757-899X/991/1/012044

16. Nayaka NMDMW, Sasadara MMV, Sanjaya DA, Yuda PESKY, Dewi NLKAA, Cahyaingsih E and Hartati R. *Piper betle* (L): Recent review of antibacterial and anti-fungal properties, safety profiles, and commercial applications. *Molecules.* 2021; 26(8): 2321. doi: 10.3390/molecules26082321

17. Prabhu K, Sudharsan P, Ganesh KP, Chitra B, Janani C. Impact of *Piper betle* L. bioactive compounds in larvicidal activity against *Culex quinquefasciatus*. *J. Nat. Pestic. Res.* 2022; 2: 100–113. doi: 10.1016/j.napere.2022.100013

18. Mustafa RA, Hamid AA, Mohamed S, Bakar FA. Total phenolic compounds, flavonoids, and radical scavenging activity of 21 selected tropical plants. *J. Food Sci.* 2010; 75(1): 28–35. doi: 10.1111/j.1750-3841.2009.01401.x

19. Bajpai K, Sharma D, Kumar B, Madhusudanan KP. Profiling of *Piper betle* Linn. Cultivars by direct analysis in real time mass spectrometric technique. *Biomed Chromatogr.* 2010; 24(12): 12–83–1286. doi: 10.1002/bmc.1437

20. Carsono N, Tumilaar SG, Kurnia D, Latipudin D, Sastari MH. A review of bioactive compounds and antioxidant activity properties of *Piper* species. *Molecules.* 2022; 27(19): 6774. doi: 10.3390/molecules27196774

21. Wardani L, Ompusunggu GB, Wirawati KT, Yanti KRD. Recent advances and applications in the antibacterial activity of *Piper betle* leaf extract. *Pharm. Rep.* 2025; 4(1): 87. doi: 10.51511/pr.87

22. Anggara Nenohai J, Rosyida I, Agustina I, Yanti Vitarisma I, Marfuah S. Essential oils of green Betel leaf (*Piper Betle* L.) and red Betel leaf (*Piper Crocatum Rulz and Pav*): Comprehensive overview of components, component structure, hybridization, addition, biological activities and their benefits. *J. Kim. Mul.* 2024; 22(1): 11–23. URL: <https://jurnal.kimia.fmipa.unmul.ac.id/index.php/JKM/article/download/1262/1021> [date of access:].

23. Ali A, Chong CH, Mah SH, Abdullah LC, Choong TSY, Chua BL. Impact of storage conditions on the stability of predominant phenolic constituents and antioxidant activity of dried *Piper betle* extracts. *Molecules.* 2018; 23(2): 484. doi: 10.3390/molecules23020484

24. Hao CY, Fan R, Qin XW, Hu LS, Tan LH, Xu F, et al. Characterization of volatile compounds in ten *Piper* species cultivated in Hainan Island, South China. *Int. J. Food Prop.* 2018; 1; 21(1): 633–44. doi: 10.1080/10942912.2018.1446147

25. Chagas MDSS, Behrens MD, Moragas-Tellis CJ, Penedo GXM, Silva AR, Gonçalves-de-Albuquerque CF. Flavonols and flavones as potential anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial compounds. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022; 9966750. doi: 10.1155/2022/9966750

26. Rekha VPB, Kollipara M, Gupta BRSS, Bharath Y, Pulicherla KK. A review on *Piper betle* L.: nature's promising medicinal reservoir. *Am. J. Ethnomed.* 2014; 1(5): 276–289.

27. Ngamsurach P, Praipipat P. Antibacterial activities against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* of extracted *Piper betle* leaf materials by disc diffusion assay and batch experiments. *RSC Adv.* 2022; 12(40): 26435–26454. doi: 10.1039/d2ra04611c

28. Ali I, Khan FG, Suri KA, Gupta BD, Satti NK, Dutt P, Afrin F, et al. *In vitro* antifungal activity of hydroxychavicol isolated from *Piper betle* L. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2010; 9: 7. doi: 10.1186/1476-0711-9-7

29. Lao RCC, Yabes AM, Tobias-Altura M, Panganiiban LCR, Makalinao IR. *In vitro* antibacterial and antibiofilm activities of *Piper betle* L. ethanolic leaf extract on *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. *Acta Med. Philipp.* 2023; 57(12): 53–60. doi: 10.47895/amp.vi0.6412

30. Jantorn P, Tipmanee V, Wanna W, Prapasarakul N, Visutthi M, Sotthibandhu DS. Potential natural antimicrobial and antibiofilm properties of *Piper betle* L. against *Staphylococcus pseudintermedius* and methicillin-resistant strains. *J. Ethnopharmacol.* 2023; 317: 116820. doi: 10.1016/j.jep.2023.116820

31. Pecková R, Doležal K, Sak B, Květoňová D, Kváč M, Petřík I, et al. Effect of selected Indonesian plants on *Giardia intestinalis* in an experimental *in vitro* model. *BMC Complement. Med. Ther.* 2025; 25(1): 1–8. doi: 10.1186/s12906-025-04755-8

32. Gundala S, Yang C, Mukkavilli R, Paranjpe R, Brahmbhatt M, Pannu V, et al. Hydroxychavicol, a Betel leaf component, inhibits prostate cancer through ROS-driven DNA damage and apoptosis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014; 280(1): 86–96. doi: 10.1016/j.taap.2014.07.012

33. Pin K, Chuan AL, Rashih AA, Mazura MP, Fadzreenea J, Vimala S, Rasadah MA. Antioxidant and anti-inflammatory activities of extracts of Betel leaves (*Piper betle*) from solvents with different polarities. *J. Trop. For. Sci.* 2010; 22(4): 448–455. URL: <https://www.jstor.org/stable/23616901> [date of access: 01.12.2024].

34. Lubis M, Syahfitri W. Antifertility Effect of *Sirih* leaf (*Piper betle* L.) ethanol extract on male Wistar Rats

spermatogenesis: Efek Antifertilitas Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) Pada Spermatogenesis Tikus Wistar Jantan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*. 2023; 9(1): 110–8. doi: 10.22487/j24428744.2023.v9.i1.16029

35. Biswal S. Phytochemical analysis and a study on the antiestrogenic antifertility effect of leaves of *Piper betle* in female albino rat. *Anc. Sci. Life.* 2014; 34(1): 16–22. doi: 10.4103/0257-7941.150770

36. Ratul A, Rokeya B, Tusher H. Elucidation of phytochemicals and antidiabetic activity of methanolic extract of *Piper betle* Leaves on nSTZ-induced Type 2 diabetic Model. *Eur. J. Med. Health Sci.* 2025; 7(1): 428–41. doi: 10.34104/ejmhs.025.04280441

37. Sen S, Chakraborti R. (Eds.) *Herbal Medicine in India* 2020. Springer Singapore. doi: 10.1007/978-981-13-7248-3

38. Gupta RK, Guha P. Effect of ages on yield and quality of essential oil of betel leaf (*Piper betle* L.): Antioxidant activity, GC-MS and SEM analysis. *Food and Humanity.* 2023; 1: 1494–1502. doi: 10.1016/j.foohum.2023.10.017

39. Alam B, Akter F, Parvin N, Pia RS, Akter S, Chowdhury J, et al. Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory activities of the methanolic extract of *Piper betle* leaves. *AJP.* 2013; 3(2): 112–125. doi: 10.22038/ajp.2013.16

40. Dasgupta N, De B. Antioxidant activity of *Piper betle* L. leaf extract *in vitro*. *Food Chem.* 2004; 88(2): 219–224. doi: 10.1016/j.foodchem.2004.01.036

41. Nguyen NH, Nhi TTY, Nhi NTV, Cuc TTT, Tuan PM, Nguyen DH. Comparative study of the silver nanoparticle synthesis ability and antibacterial activity of the *Piper Betle* L. and *Piper Sarmentosum Roxb* extracts. *J. Nanomaterials.* 2021; 5: 1-9. doi: 10.1155/2021/5518389

42. Peddapalli H, Boggula N, Ramya D, Rashi KN, Rao PV. Therapeutic potential of *Piper betle*: an amazing nature's medicinal reservoir. *Chem. Res. J.* 2020; 5: 62–75.

43. Sikdar B, Mukherjee S, Bhattacharya R, Raj A, Roy A, Banerjee D, et al. The anti-quorum sensing and biofilm inhibitory potential of *Piper betle* L. leaf extract and prediction of the roles of the potent phytocompounds. *Microb. Pathog.* 2024; 195: 106864. doi: 10.1016/j.micpath.2024.106864

44. Arambewela LSR, Arawwawala LDAM, Kumartunga KG, Dissanayake DS, Ratnasoorya WD, Kumarasingha SP. Investigations on *Piper betle* grown in Sri Lanka. *Pharmacogn. Rev.* 2011; 5(10): 159–163. doi: 10.4103/0973-7847.91111

45. Valle JR, Puzon DL, Juliana JJM, Cabrera EC, Rivera WL. Thin layer chromatography-bioautography and gas chromatography-mass of antimicrobial leaf extracts from Philippine *Piper betle* L. against multidrug-resistant bacteria. *Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2016; 2016: 4976791. doi: 10.1155/2016/4976791

46. San TT, Wang Y-H, Hu D-B, Yang J, Zhang D-D, Xia M-Y, et al. A new sesquineolignan and four new neolignans isolated from the leaves of *Piper betle*, a traditional medicinal plant in Myanmar. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020; 31: 127682. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127682

47. Wirasuta IMAG, Srinadi IGAM, Dwidasmara IBG, Ardiyanti NLPP, Trisnadewi IGAA, Paramita NLPV. Authentication of *Piper betle* L. folium and quantification of their antifungal-activity. *J. Tradit. Complement. Med.* 2016; 7(3): 288–295. doi: 10.1016/j.jtcme.2016.08.006

48. Seo J, Lee U, Seo S, Wibowo AE, Pongtuluran OB, Lee K, Han SB, Cho S. Anti-inflammatory and antioxidant activities of methanol extract of *Piper betle* Linn. (*Piper betle* L.) leaves and stems by inhibiting NF-κB/MAPK/Nrf2 signaling pathways in RAW 264.7 macrophages. *Biomed. Pharmacother.* 2022; 155: 113734. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113734

49. Xiao C-Y, Sun Z-L, Huang J, Li R-S, He J-M, Gibbons S, et al. Neolignans from *Piper betle* have synergistic activity against antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Org. Chem.* 2021; 86(16): 11072–11085. doi: 10.1021/acs.joc.0c02682

50. Tuan PM, Ngan NT. Exploring the volatileo compounds, pigments, phenolics and *in vitro* bioactivities of *Betel Leaves* from Vietnam. *TJNPR.* 2024; 30; 8(5): 7166–7122. doi: 10.26538/tjnpr/v8i5.18

51. Shah SK, Jhade DN. Evaluation of antifertility potential of *Piper betle* (Petiole) on female Wistar rats "rising approaches of herbal contraception". *Biochem. Biophys. Rep.* 2018; 15: 97–102. doi: 10.1016/j.bbrep.2018.08.001

52. Sonphakdi T, Tani A, Payaka A, Ungcharoenwiat P. Antibacterial and toxicity studies of phytochemicals from *Piper betle* leaf extract. *J. King Saud. Univ. Sci.* 2024; 36(10): 103430. doi: 10.1016/j.jksus.2024.103430

53. Tutu AKS, Guddun SSK, Kumari P, Dey SKD. An overview of *Betel vine* (*Piper betle* L.): Nutritional, pharmacological and economical promising natural reservoir. *Adv. Horticul. Sci.* 2022; 36(1): 63–80. doi: 10.36253/ahsc-12290

54. Charirak P, Prajantasan R, Premprayoon K, Sri-kacha N, Ratananikom K. *In vitro* antibacterial activity and mode of action of *Piper betle* extracts against soft rot disease-causing bacteria. *Scientifica (Cairo)* 2023; 2023: e5806841. doi: 10.1155/2023/5806841

55. Biswas P, Anand U, Saha SC, Kant N, Mishra T, Masih H, et al. *Betelvine* (*Piper betle* L.): A comprehensive insight into its ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacological, biomedical and therapeutic attributes. *J Cell Mol. Med.* 2022; 26(11): 3083–119. doi: 10.1111/jcmm.17323

Сведения об авторах

Заранайна Зизиелла Роз-Лис – аспирант кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии, Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы; e-mail: zaranainaroselys@gmail.com, <https://orchid.org/0009-0000-3444-7351>

Суслина Светлана Николаевна – доктор фармакологических наук, заведующий кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии, Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы; e-mail: suslina-sn@rudn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7333-2263>

Козлова Юлия Константиновна – ассистент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы; e-mail: kozlova-yuk@rudn.ru, <https://orcid.org/0009-0005-2437-6218>

Эбзееева Алимат Мусса-Алиевна – кандидат фармакологических наук, старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы; e-mail: ebzeeva-am@rudn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8201-4590>

Паевская Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: paevskajao@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4917-3992>

Лисова Полина Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: paolino31@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2009-8354>

Марусич Елена Ивановна – кандидат биологических наук, заместитель заведующего лабораторией, Институт Биофизики будущего, Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), e-mail: marusich.ei@mipt.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1943-6245>

Information about the authors

Ziziella Rose-Lys Zaranaïna – postgraduate student, Department of General Pharmaceutical and Biomedical Technology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; e-mail: zaranainaroselys@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-3444-7351>

Svetlana N. Suslina – Dr. Sc. (Pharm.), Head of the Department of General Pharmaceutical and Biomedical Technology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; e-mail: suslina-sn@rudn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7333-2263>

Julia K. Kozlova – Assistant, Department of General Pharmaceutical and Biomedical Technology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; e-mail: kozlova-yuk@rudn.ru, <https://orcid.org/0009-0005-2437-6218>

Alimat M.-A. Ebzeeva – Cand. Sc. (Pharm.), Senior Lecturer, Department of Pharmacy Management and Economics, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; e-mail: ebzeeva-am@rudn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8201-4590>

Olga A. Payevskaya – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); e-mail: paevskajao@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4917-3992>

Polina A. Lisova – Assistant, Department of Infectious Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); e-mail: paolino31@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2009-8354>

Elena I. Marusich – Cand. Sc. (Biol.), Deputy Head of Laboratory, Institute of Biophysics of the Future, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); e-mail: marusich.ei@mipt.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1943-6245>

ФТИЗИАТРИЯ PHthisiology

ТУБЕРКУЛЕЗ – НЕ ПРЕГРАДА ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Гордеева О.М.,
Тихонов А.М.,
Карпина Н.Л.

Федеральное Государственное
Бюджетное Научное Учреждение
«Центральный научно-
исследовательский институт
туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ») (107564
Москва, Яузская аллея, д.2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Гордеева Ольга Михайловна,
e-mail: hobbetxe@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Наблюдение за больными хронической болезнью почек в процессе подготовки к пересадке почки, в ближайшем послеоперационном периоде и далее в течение лет, является уникальной возможностью убедиться в эффективности противотуберкулезной терапии.

Цель исследования. Провести анализ длительного наблюдения за больными хронической болезнью почек (ХБП 5 ст.), прошедших курс противотуберкулезной терапии перед трансплантацией почки.

Методы. Проведен анализ результатов длительного наблюдения 7 больных хронической ХБП 5 ст., перенесших туберкулез (ТБ) во время получения заместительной почечной терапии (ЗПТ) методом программного гемодиализа и продолживших наблюдение у фтизиатра на этапах подготовки к трансплантации почки и в течение года после проведения пересадки почки.

Результаты. На момент диагностики туберкулеза наблюдаемые мультико-морбидные больные находились на программном гемодиализе в среднем 2,9 лет. Противотуберкулезная терапия проводилась по индивидуализированным режимам. Срок ожидания трансплантации почки для данных больных в среднем составил 3,6 лет. Трансплантация почки была выполнена всем 7 наблюдаемым больным успешно, после трансплантации почки все больные получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (такролимус, миофеномат, мофетил, метилпреднизолон). Контрольное обследование для исключения реактивации туберкулеза проводилось 1 раз в 6 месяцев в плановом порядке или по жалобам. Срок наблюдения за реципиентами почечного трансплантата в среднем составил 3,9 лет. Реактивация туберкулеза после пересадки почки была зафиксирована лишь у одного больного. Таким образом, у 6/7 (85,7 %) больных ХБП с туберкулезной инфекцией трансплантация почки и назначение иммуносупрессивной терапии выполнены без реактивации туберкулеза.

Заключение. Многолетнее отсутствие реактивации туберкулеза у большинства больных (85,7 %) на фоне не только почечной недостаточности, но и иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки достигнуто за счет индивидуального подхода к лечению и ведению каждого больного ХБП и междисциплинарного взаимодействия врачей.

Ключевые слова: туберкулез, хроническая болезнь почек, гемодиализ, трансплантация почки, противотуберкулезная терапия

Статья поступила: 28.05.2025

Статья принята: 07.10.2025

Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Гордеева О.М., Тихонов А.М., Карпина Н.Л. Туберкулез – не преграда для трансплантации почки. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 215-223. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.23

TUBERCULOSIS IS NOT AN OBSTACLE TO KIDNEY TRANSPLANTATION

**Gordeeva O.M.,
Tikhonov A.M.,
Karpina N.L.**

Central Tuberculosis Research Institute
(Yauzskaya Alley, 2, 107564 Moscow,
Russian Federation)

Corresponding author:
Olga M. Gordeeva,
e-mail: hobbetxe@mail.ru

RESUME

Background. Monitoring patients with chronic kidney disease during preparation for kidney transplantation, in the immediate postoperative period and then over the years is a unique opportunity to verify the effectiveness of anti-tuberculosis therapy.

The aim. To analyse the results of long-term observation of patients with chronic kidney disease stage 5 (CKD stage 5), who received a course of anti-tuberculosis therapy before kidney transplantation.

Materials and methods. The analysis of the results of long-term observation of 7 patients with CKD stage 5 who had tuberculosis (TB) while receiving renal replacement therapy (RRT) using the method of programmed hemodialysis and continued observation by a phthisiatrician at the stages of preparation for kidney transplantation and for a year after, was carried out.

Results. At the time of tuberculosis diagnosis, the observed multicomorbid patients had been on programmed hemodialysis for an average of 2.9 years. Anti-tuberculosis therapy was administered according to individualized regimens. The average waiting period for kidney transplantation for these patients was 3.6 years. Kidney transplantation was performed successfully in all 7 observed patients, after that all patients received three-component immunosuppressive therapy (tacrolimus, mycophenolate mofetil, methylprednisolone). Control examination to exclude reactivation of tuberculosis was carried out once every 6 months on a planned basis or upon complaints. The average follow-up period for recipients was 3.9 years. Reactivation of tuberculosis after kidney transplantation was recorded in only one patient. Thus, in 6/7 (85.7 %) patients with CKD with tuberculosis infection, kidney transplantation and administration of immunosuppressive therapy were performed without reactivation of tuberculosis.

Conclusions. The long-term absence of tuberculosis reactivation in the majority of patients (85.7 %) against the background of not only renal failure, but also immunosuppressive therapy after kidney transplantation was achieved through an individual approach to the treatment and management of each patient with CKD and interdisciplinary interaction of doctors.

Key words: tuberculosis, chronic kidney disease, hemodialysis, kidney transplantation antituberculosis therapy

Received: 28.05.2025

Accepted: 07.10.2025

Published: 26.11.2025

For citation: Gordeeva O.M., Tikhonov A.M., Karpina N.L. Tuberculosis is not an obstacle to kidney transplantation. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 215-223. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.23

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекционные процессы — наиболее грозные потенциальные осложнения после выполненной трансплантации органов, особенно на фоне проведения иммуносупрессивной терапии [1]. В ряду инфекционных процессов одним из наиболее тяжелых является туберкулез, т.к. его реактивация возможна на любом этапе, как до трансплантации, так и после [2]. Наличие активной туберкулезной инфекции определено как абсолютное противопоказание к операции трансплантации почки, а наличие латентной туберкулезной инфекции или остаточных посттуберкулезных изменений требует назначения курса химиопрофилактики [1]. Более высокая заболеваемость туберкулезом у больных ХБП 5 ст. в посттрансплантационном периоде, чем в основной популяции (2700 случаев на 100 тыс. чел.), очевидно, связана с приемом иммуносупрессивной терапии (метилпреднизолон, микофенолата мофетил или микофеноловая кислота, таクロлимус/таクロлимус) продолженного действия. С момента постановки диагноза туберкулеза отменяется микофенолата мофетил/микофеноловая кислота. Пациенты получают двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию [3]. Согласно клиническим рекомендациям ВОЗ по превентивной ПТТ больным ХБП 5 стадии, получающим заместительную почечную терапию (ЗПТ) и ожидающим трансплантацию почки, показан курс химиопрофилактики ТБ. В качестве схем предложено применение изониазида, рифампицина и их различные комбинации по дозам и срокам приема [4]. Однако в реальной клинической практике невозможно назначить эти препараты [5].

При этом, по результатам обзора опубликованных исследований касательно результатов химиопрофилактики туберкулеза у больных ХБП 5 стадии, методы контроля эффективности таких курсов превентивной терапии у больных на гемодиализе описаны редко, чаще всего эта задача не была включена в исследования [6, 7, 8, 9], а имеющиеся данные посвящены применению стандартных схем химиопрофилактики [10, 11]. Не встречаются данные об эффективности индивидуализированных курсов противотуберкулезной терапии по результатам отдаленных наблюдений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ длительного наблюдения за больными ХБП 5ст., прошедших курс противотуберкулезной терапии по поводу туберкулезной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 7 больных ХБП 5 стадии, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) методом программного гемодиализа, находившимся под наблюдением ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2016 по 2024 год и получивших курс противотуберкулезной терапии

по поводу туберкулезной инфекции. Специалистами ФГБНУ «ЦНИИТ» проводился мониторинг активности туберкулезной инфекции до и после трансплантации почки. Среди наблюдавшихся больных 4 женщины и 3 мужчин. Возраст больных варьировал от 35 до 50 лет, средний возраст составил 39,86 лет ($SD = 6,09$). Всем больным в ФГБНУ «ЦНИИТ» по результатам комплексного обследования был впервые установлен диагноз туберкулез. Больным, включенным в исследование, был применен пациенториентированный подход к тактике лечения, основанный на тщательном выявлении оптимального соотношения риска/польза при назначении противотуберкулезных препаратов, совместного мониторинга со стороны профильных специалистов (нефролога, кардиолога и др.). Контрольные осмотры врача-фтизиатра с анализом результатов КТ ОГК (в том числе, учитывая экспертное заключение рентгенолога) проводились 1 раз в 6 месяцев.

Проект был одобрен этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ» (протокол № 1/2 от 31.03.2015 г.) при строгом соблюдении принципов Хельсинкской декларации ВОЗ 1964 года в редакции 2013 года, а также норм и правил клинической практики в Российской Федерации (приказ Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016 г.). Исследование проводилось с получения информированного согласия всех участников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе анализа клинико-анамнестических данных наблюдавшихся больных определены исходные причины развития хронической болезни почек и выявлено, что у 5/7 чел. этиологией хронической болезни почек являлся хронический гломерулонефрит (гистологически верифицированный), у 1 больного – диабетическая нефропатия, еще у 1 больного – природа ХБП была неизвестна.

Сроки ЗПТ на момент обращения к фтизиатру у наблюдавшихся больных варьировали от 2 месяцев до 11 лет, в среднем составили 2,886 лет ($SD = 3,736$). Никто из больных не получал иммуносупрессивную терапию на момент диагностики туберкулезной инфекции. Все пациенты имели 2 и более сопутствующих заболевания помимо болезни почек и ее осложнений. Сопутствующие заболевания, которые встречались у наблюдавшихся больных: гепатит С (у 3 больных), асептический некроз головки бедренной кости, неспецифический остеомиелит нижней челюсти, хронический эрозивный гастрит и другие.

Проведен анализ исходных клинических форм туберкулеза, диагностированных у наблюдавшихся больных, на этапе заместительной почечной терапии (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, большинство больных наблюдалось с остаточными посттуберкулезными изменениями органов дыхания – 5/7 чел. (71,4 %), у двоих больных имел место активный туберкулезный процесс. В соответствии с активностью туберкулезного

процесса наблюдавшие больные ХБП 5 стадии на этапе заместительной почечной терапии получали противотуберкулезную терапию: 5 человек – профилактический курс, 3 человека – основной курс противотуберкулезной химиотерапии.

Наблюдавшие больные не имели бактериовыделения, возбудитель туберкулеза был идентифицирован лишь у одной пациентки с инфильтративным туберкулезом по результатам культурального исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа, где была определена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ). У других больных ХБП возбудитель туберкулеза не был найден, и в соответствии с клиническими рекомендациями, было показано лечение по режиму лекарственно чувствительного туберкулеза. Однако с учётом ряда факторов (сопутствующими заболеваниями, проводимой терапией осложнений почечной недостаточности и других) стандартные режимы химиотерапии и химиопрофилактики туберкулеза были не применимы для наблюдавших больных. Противотуберкулезная терапия в большинстве случаев проводилась по индивидуализированным режимам.

Анализ фактических и рекомендованных схем ПТТ у больных ХБП 5 стадии представлен в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, среди больных, получавших курс химиопрофилактики (ХП) туберкулеза, стандартный режим получал лишь 1 пациент (комбинацию Н, Е в течение 3 месяцев ежедневно), остальные больные ХБП получали индивидуализированные схемы. Больные активным туберкулезом на фоне заместительной почечной терапии также получали индивидуализированные схемы противотуберкулезной терапии как с выявленной МЛУ МБТ, так и при режиме лекарственно-чувствительного туберкулеза.

Срок профилактической терапии в большинстве случаев составлял 2 месяца применения комбинации 2-х противотуберкулезных препаратов.

Срок лечения инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) составил

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1
CLINICAL FORMS OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

Клинические формы туберкулеза	Число больных
Остаточные посттуберкулезные изменения органов дыхания	5
Очаговый туберкулез легких	1
Инфильтративный туберкулез легких	1

12 месяцев, а длительность лечения больного с очаговым туберкулезом по режиму лечения лекарственно чувствительного ТБ составила 8 месяцев.

Проведен анализ причин такой индивидуализации противотуберкулезной терапии у наблюдавших больных (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, 5/6 больных, которым был показан прием рифампицина, имели противопоказания к назначению этого препарата исходно (нарушение функции печени, у одного больного в сочетании с нежелательными лекарственными взаимодействиями с противогрибковыми препаратами) или выявлены при первичном назначении препарата (гематоксические реакции) – 3/6 чел. Имели противопоказания к применению изониазида в виде декомпенсации сердечной недостаточности: у одной пациентки в сочетании с психиатрическим заболеванием. Четверо из семи больных, которым было рекомендовано назначение пиразинамида в схеме лечения, имели противопоказания к данному препарату, в основном исходно – нарушение функции печени и прием противоподагрических

ТАБЛИЦА 2
АНАЛИЗ ФАКТИЧЕСКИХ И РЕКОМЕНДОВАННЫХ СХЕМ ПТТ У БОЛЬНЫХ ХБП 5 СТАДИИ

TABLE 2
ANALYSIS OF ACTUAL AND RECOMMENDED ANTI-TB TREATMENT REGIMENS IN CKD STAGE 5 PATIENTS

Вариант курса противотуберкулезной терапии	Рекомендованная схема ПТТ	Фактическая схема ПТТ
Профилактический <i>n</i> = 5 чел.	Н 6–9 мес. ежедневно R, Н 3 мес. ежедневно Н, Е 3 мес. ежедневно Н, Р 3 мес. 1 раз в неделю Н, Р 1 мес. ежедневно Н, З 3 месяца ежедневно	R, Е 2 мес. ежедневно Е, Mfx 2 мес. ежедневно Н, Е 2 мес. ежедневно Н, Е 3 мес. ежедневно З, Е 2 мес. ежедневно
Лечебный <i>n</i> = 2 чел.	Н, R, Z, E/S (1 чел.) 6–7 мес. Bq, Lzd, Fq, Cs\Ter, E\Z\Cm (1 чел.) 12 мес. при ограниченном процессе	H, Z, E 8 мес. ежедневно Bq, Imp, Z, Mfx, Ter 12 мес.

Примечания: Н – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, Е – этамбутол, S – стрептомицин, Р – рифапентин, Mfx – моксифлоксацин, Bq – бедаквиллин, Lzd – линезолид, Fq – фторхинолоны, Cs – циклосерин, Ter – теризидон, Cm – капреомицин.

ТАБЛИЦА 3

АНАЛИЗ ПРИЧИН ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ СХЕМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХБП 5 СТАДИИ

TABLE 3

ANALYSIS OF THE REASONS FOR INDIVIDUALIZATION OF ANTI-TUBERCULOSIS THERAPY REGIMENS IN CKD 5 STAGE PATIENTS

Рекомендованный препарат	Причины назначения индивидуальных схем противотуберкулезной терапии	Число случаев	Число больных, имевших противопоказания к назначению препарата
			Состояние
изониазид	психопатия	1	3 чел.
	сердечная недостаточность	3	
пиразинамид	лекарственная непереносимость	1	4 чел.
	нарушение функции печени	2	
рифампицин	нежелательные лекарственные взаимодействия (противоподагрические препараты)	1	5 чел.
	нежелательные лекарственные взаимодействия (противогрибковые препараты)	1	
лиnezолид	нарушение функции печени	2	1 чел.
	гематоксические реакции	3	
лиnezолид	полинейропатия	1	1 чел.

средств; и 1 больной – вследствие лекарственной непереносимости, выявленной после первичного приема. Пациентке с МЛУ туберкулезом согласно клиническим рекомендациям был показан прием линезолида, однако с учетом выраженной полинейропатии применение препарата было невозможно.

После завершения ПТТ все больные ХБП 5 стадии ожидали пересадку почки различное время: от 2 месяцев до 15,5 лет, в среднем срок ожидания трансплантации составил 3,63 лет (SEM = 2,09, SD = 5,54, median = 1,2 года). Трансплантация почки была выполнена всем 7 наблюдаемым больным успешно: 6 больным от трупного донора и 1 пациенту – от матери. После трансплантации почки все больные получали трехкомпонентную иммunoупрессивную терапию (такролимус, миофенолата мофетил, метилпреднизолон). Срок наблюдения после операции трансплантации почки варьировал от 1 до 6,5 лет (в среднем = 3,85 лет, SD = 2,23).

Все больные наблюдались у врача-нефролога и одновременно у врача-физиатра. Контрольное обследование для исключения реактивации туберкулеза проводилось 1 раз в 6 месяцев в плановом порядке или по жалобам. Реактивация туберкулеза после пересадки почки была зафиксирована лишь у одного больного – у пациента был диагностирован туберкулезный лимфаденит через 13 месяцев после аллотрансплантации почки от матери. Данный больной получил противотуберкулезную терапию по индивидуализированному режиму и перенес лимфаденэктомию. Функция трансплантата осталась удовлетворительной, и пациент продолжил наблюдение. Таким образом, у 6/7 больных ХБП с туберкулезной инфекцией трансплантация почки

и назначение иммunoупрессивной терапии выполнены без реактивации туберкулеза.

Наглядно оценить портрет представляемой категории больных ХБП 5 стадии с туберкулезной инфекцией до и после трансплантации почки позволяет клинический пример из практики.

Пациентка К., 1976 г.р. (44 года на момент обращения) была направлена в ФГБНУ «ЦНИИТ» нефрологом для решения вопроса о возможности допуска к трансплантации.

Из анамнеза жизни. Пациентка жительница Московской области. Наследственность и аллергоанамнез не отягощены.

Физиатрический анамнез. Пациентка ранее в 2006 году наблюдалась в противотуберкулезном диспансере (ПТД) по месту жительства, однако документация не сохранилась, а сама пациентка не помнит, чтобы принимала противотуберкулезные препараты, достоверный контакт с больным туберкулезом не установлен. Ежегодно проходила флюорографическое обследование ОГК, без патологии.

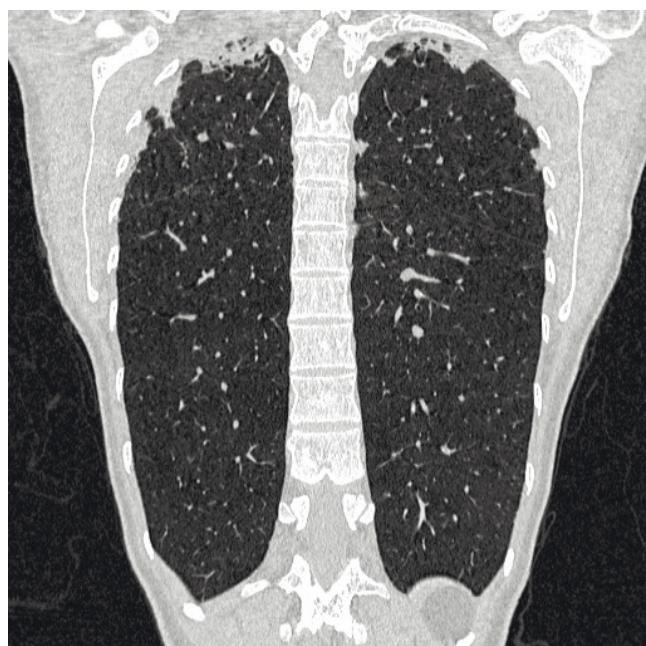
Анамнез заболевания. Манифестация заболевания почек в ноябре 2019 года, когда появились отеки ног на фоне повышенного артериального давления. При обследовании в поликлинике выявлена протеинурия. Госпитализирована в стационар, где установлена пятая стадия ХБП. 20.11.2019 г. сформирована артериовенозная fistula (АВФ). С 29.06.2020 г. начата ЗПТ программным гемодиализом. Процедуры переносила неудовлетворительно, отмечала повышение цифр АД во время сеанса, похудела до 39 кг.

В октябре 2020 года выявлено осложнение в виде тромбоза АВФ, гемодиализ продолжен через

центральный венозный катетер. Пациентка постоянно получала дезагрегантную, гипотензивную терапию (лозартан, бисопролол, амлодипин), препарат Мирцера® в качестве стимулятора эритропоэза, альфакальцидол в качестве регулятора обмена кальция и фосфора.

С учетом анамнеза и рекомендаций нефролога, а также с учетом пандемии коронавирусной инфекции, 26.09.2020 г. выполнила КТ ОГК самостоятельно в связи с планируемой трансплантацией почки, выявлены фиброзно-очаговые изменения в верхних отделах легких.

15.12.2020 г. при обращении в консультативное отделение Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» пациентка предъявила жалобы на общую слабость, перепады АД. На момент осмотра выражены признаки анемизации и истощения – кожные покровы и видимые слизистые бледные, пациентка с выраженным дефицитом массы тела (вес 39 кг, ИМТ – 14,7). Отеков нет. При аусcultации дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ритм правильный. ЧСС 100 ударов в минуту, артериальное давление 100/80 мм. рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Стул 1 раз в день, оформленный, коричневого цвета. Пациентка получает заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа 3 раза в неделю по 3 часа через центральный венозный катетер. Проведен анализ данных клинико-лабораторного обследования пациентки: выраженный дефицит массы тела, симптомы астении, тромбоз вен в анамнезе, неудовлетворительную переносимость процедур гемодиализа, признаки анемии средней степени тяжести – уровень гемоглобина снижен до 68 г/л. Также отмечен пограничный уровень лейкоцитов – $4,9 \times 10^9 / \text{л}$ ($4,8-9,0 \times 10^9 / \text{л}$).



A

РИС. 1.

Данные КТ ОГК пациентки К. на момент обращения: А – в коронарной проекции, Б – в аксиальной проекции

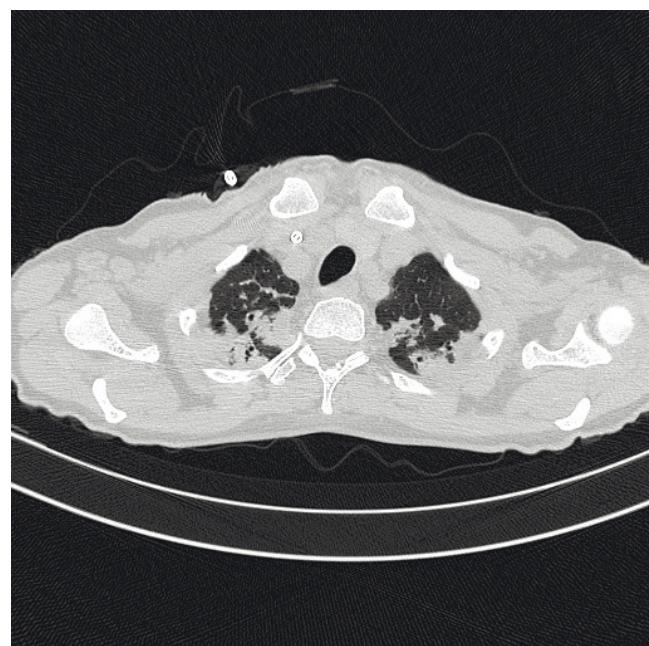
По данным КТ ОГК от 15.12.2020 года: апикальные наслоения, распространяющиеся по дорсальным отделам до междолевой щели в виде участков консолидации с частично сохраненной бронхограммой, единичное субплевральное уплотнение в С9 левого легкого размером до 6 мм. Просветы верхнедолевых бронхов неравномерно расширены (рис.).

Результаты кожных иммунологических проб (проба с АТР и проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л) показали полную анергию – реакция на обе пробы – уколочные.

По данным функциональных исследований: вентиляционная способность легких в норме, однако при анализе картины ЭКГ от 12.01.2021 года: ритм синусовый. ЧСС 80 в мин. Нормальное положение ЭОС. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии левого желудочка.

С целью уточнения активности изменений в легких и верификации диагноза 14.01.2021 г. выполнена бронхоскопия с взятием бронхальвеолярного лаважа (БАЛ) с цитологическим и микробиологическим комплексным исследованием БАЛ. При осмотре трахеобронхиального дерева выявлены эндоскопические признаки диффузного двустороннего деформирующего атрофического бронхита. При исследовании БАЛ на МБТ – кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ) и ДНК МБТ не выявлены. В цитограмме БАЛ преобладали альвеолярные макрофаги (89 %), нейтрофилы – 3 %, лимфоциты – 8 %, атипичные клетки и КУМ при цитологическом исследовании не найдены.

При исследовании БАЛ методом посева на жидющую питательную среду в тест системе BACTEC MGIT 960 – рост микобактерий туберкулезного комплекса не выявлен. Учитывая результаты обследования, был



Б

FIG. 1.

Data of the CT-scan chest of patient K. at the time of admission: А – in the coronal projection, Б – in the axial projection

установлен диагноз: остаточные посттуберкулезные изменения легких в виде фиброзных плевроапикальных наслоений, плотных очагов в легких. Хронический деформирующий атрофический бронхит вне обострения. Бронхоэктазы верхних отделов легких. МБТ (-). ХБП 5 стадии в исходе тубулоинтерстициального нефрита. Программный гемодиализ с 29.06.2020 г. Вторичная анемия средней степени. Вторичная артериальная гипертензия 3 ст., риск ССО 4. Гипертрофия левого желудочка. ХСН 2 по NYHA, ФК 2. Тромбоз АВФ от 25.10.20 г. Имплантация ЦВК от 27.10.20 г. Выраженный дефицит массы тела.

Пациентке с целью профилактики реактивации туберкулезной инфекции был показан курс химиопрофилактики и согласно клиническим рекомендациям основными препаратами выбора должны были стать изониазид и рифампицин/рифампин.

Однако, учитывая наличие сердечной недостаточности и признаков истощения, прием изониазида оказался нежелателен, а также с учетом лекарственных взаимодействий (рифампицин снижает активность бета-адреноблокаторов и блокаторов «медленных» кальциевых каналов), а также с учетом высокого риска гематоксических реакций при одновременном приеме рифампицина с изониазидом при исходно измененной картине крови, пациентке был показан подбор индивидуализированного режима химиопрофилактики. После исключения патологии зрительного нерва и сетчатки глаза окулистом пациентке была назначена комбинация пиразинамида 1000 мг в сутки и этамбутол 400 мг в сутки. Пациентка принимала препараты в течение двух месяцев ежедневно, в диализные дни – после процедуры гемодиализа. Переносимость противотуберкулезных препаратов была удовлетворительной клинически и лабораторно (пациентка регулярно проходила обследование в диализном центре и в поликлинике). По окончании двухмесячного курса превентивной противотуберкулезной терапии консилуумом врачей было дано разрешение на трансплантацию почки и вскоре (через 2 месяца после завершения курса ХП), весной 2021 года, пациентке была выполнена аллотрансплантация трупной почки.

Далее пациентка получала иммуносупрессивную трехкомпонентную терапию (адваграф, мофетила миофенолат, метипред), регулярно наблюдалась у фтизиатра. В течение трехлетнего периода признаков реактивации туберкулезной инфекции не выявлено. Более того, пациентка отметила улучшение самочувствия, повышение толерантности к физической нагрузке, прибавила в весе 10 кг, уровень гемоглобина крови достиг нормальных значений, качество жизни значительно улучшилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема туберкулеза среди кандидатов на трансплантацию органов, в том числе на трансплантацию почки, известна давно. Данная инфекция является

частой причиной ренального трансплантата и/или гибели самого реципиента почки. С годами ученые РФ и других стран изучали особенности течения туберкулеза среди реципиентов почечного трансплантата, подбирали оптимальную стратегию лечения туберкулеза. Индийскими учеными в 1999 году, а затем и отечественными специалистами, были предприняты попытки назначения схем ПТТ без применения рифампицина ввиду нежелательных межлекарственных взаимодействий данного препарата с циклоспорином А, эверолимусом. На замену рифампицина были предложены офлоксацин, протионамид. Однако высокая летальность сохранялась, а успехи лечения были продемонстрированы по результатам ближайших наблюдений, и все авторы отмечали необходимость раннего выявления туберкулеза со своевременным началом адекватной терапии [12-15].

Несомненно, решение проблемы назначения противотуберкулезной терапии больным ХБП 5 стадии до и после пересадки почки не лежит в плоскости одной специальности, а требует постоянного взаимодействия врачей различных профилей, преимущественно фтизиатров, нефрологов, гастроэнтерологов, терапевтов и трансплантологов. В настоящее время большинство исследований сосредоточено на коротких наблюдениях, затрагивающих период подготовки к пересадке почки или первый год после операции. Данная публикация принципиально отличается тем, что отражает результаты длительного наблюдения за больными ХБП 5ст., включающего период жизни до трансплантации почки и после операции. Столь продолжительные сроки ведения больных позволяют врачам различных специальностей убедиться в правильности выбранной тактики: врачам-фтизиатрам отметить высокую эффективность противотуберкулезной терапии на основании не только отсутствия рецидива туберкулеза в течение лет, но и на фоне иммуносупрессивной терапии; врачам-нефрологам и трансплантологам оценить эффективность лечения, в том числе возможность пересадки почки, назначения иммуносупрессивной терапии и существенного улучшения качества жизни больных ХБП, перенесших туберкулез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные с хронической болезнью почек, получающие ЗПТ с туберкулезной инфекцией – сложная мультикоморбидная категория пациентов, нуждающаяся в длительном наблюдении с постоянным междисциплинарным взаимодействием различных специалистов.

Высокая эффективность индивидуального подхода к лечению и ведению каждого больного ХБП, выражаясь в многолетнем отсутствии реактивации туберкулеза у большинства больных на фоне не только почечной недостаточности, но и иммуносупрессивной терапии после операции.

Представленные результаты лечения и ведения больных ХБП с туберкулезной инфекцией до и после

трансплантации почки дают понять, что туберкулезная инфекция не препрода для трансплантации почки, а лишь повод для объединения усилий врачей различных специальностей.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ватазин А.В., Дутов В.В., Зулькарнаев А.Б., Федулкина В.А., Крстич М. Инфекционные осложнения после трансплантации почки. *Урология*. 2013; (3): 107-113. [Vatazin AV, Dutov VV, Zulkarnaev AB, Fedulkina VA, Krstic M. Infectious complications after kidney transplantation. *Urology*. 2013; (3): 107-113. (In Russ.)].
2. Волынчик Е.П., Богомолова Н.С., Горяйнов В.А. Спектр возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений у реципиентов родственных почек на фоне иммуносупрессивной терапии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016; (5): 4551. [Volynchik EP, Bogomolova NS, Goriajnov VA. Types of infectious complications excitors in recipients of related kidneys. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016; (5): 4551. (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia2016545-51
3. Alemu A, Bitew ZW, Diriba G, et al. Tuberculosis incidence in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022; 122: 188-201. doi: 10.1016/j.ijid.2022.05.046 1201-9712
4. WHO. *Consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization; 2020.
5. Гордеева О.М. Тактика ведения больных на гемодиализе с туберкулезом органов дыхания различной степени активности. *Вестник ЦНИИТ. Спец. Выпуск №1*. 2023; 161-163. [Gordeeva OM. Tactics of management of patients on hemodialysis with tuberculosis organs of varying degrees of activity. *Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis. Special.N1*. 2023; 161-163. (In Russ.)]. doi: 10.57014/2587-6678-2023-5-161-163
6. Adamu B, Abdu A, Abba AA, Borodo MM, Tleyjeh IM. Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(3): CD008597. doi: 10.1002/14651858.CD008597.pub2
7. Vikrant S, Agarwal SK, Gupta S, Bhowmik D, Tiwari SC, Dash SC, et al. Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. *Transpl Infect Dis*. 2005; 7(3-4): 99-108. doi: 10.1111/j.1399-3062.2005.00103.x
8. Yuan Z, Chao S, Xu Y, Niu Y. Chemoprophylaxis for the prevention of tuberculosis in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1022579. doi: 10.3389/fphar.2023.1022579
9. Prasad P, Sharma S, Mohanasundaram S, Agarwal A, Verma H. Tuberculosis in kidney transplant candidates and recipients. *World J Transplant*. 2024; 14(3): 96225. doi: 10.5500/wjt.v14.i3.96225
10. Grijota-Camino MD, Montero N, Luque MJ, Díaz-Jurado M, Sabé N, Pérez-Recio S, et al. Tuberculosis prevention in patients undergoing kidney transplantation: A nurse-led program for screening and treatment. *Transpl Infect Dis*. 2021; 23(4): e13603. doi: 10.1111/tid.13603
11. Naqvi A, Aziz T, Naqvi R, Naseem A, Kumar S, Rizvi A. INH Prophylaxis in Renal Transplant Recipients: A Follow-up of 5 Years. *Transplantation*. 2018; 102: S56. doi: 10.1097/01.tp.0000542624.40067.c1
12. Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Агафонова С.Г., Ватазин А.В., Круглов Е.Е., Будникова Н.Е., и др. Диагностика и лечение туберкулеза у больных с почечным аллорансплантатом: одноцентровое ретроспективное исследование. *Нефрология и диализ*. 2004; 6(3): 247-253. [Prokopenko EI, Shcherbakova EO, Agafonova SG, Vatazin AV, Kruglov EE, Budnikova NE, et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with renal allograft: a single-center retrospective study. *Nephrology and Dialysis*. 2004; 6(3): 247-253. (In Russ.)].
13. Chenhsu RY, Loong CC, Chou MH, et al. Renal allograft dysfunction associated with rifampin-tacrolimus interaction. *Ann Pharmacother*. 2000; 1: 27-31. doi: 10.1345/aph.19069
14. Naqvi R, Akhtar S, Noor H, et al. Efficacy of isoniazid prophylaxis in renal allograft recipients. *Transplant Proc*. 2006; 38: 2057-2058. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.06.010
15. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurthy KV. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplant Infect Dis*. 2007; 9: 97-101. doi: 10.1111/j.1399-3062.2006.00182.x

Сведения об авторах

Гордеева Ольга Михайловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; e-mail: hobbetxe@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7219-003X>

Карпина Наталья Леонидовна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; e-mail: natalya-karpina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9337-3903>

Тихонов Алексей Михайлович – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; e-mail: alex13ft@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Information about the authors

Olga M. Gordeeva – Cand. Sc. (Med.), senior researcher, Central Tuberculosis Research Institute; e-mail: hobbetxe@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7219-003X>

Natalya L. Karpina – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Research, Central Tuberculosis Research Institute; e-mail: natalya-karpina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9337-3903>

Alexey M. Tikhonov – Cand. Sc. (Med.), Deputy Chief Physician, Central Tuberculosis Research Institute; e-mail alex13ft@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8603-68024>

ХИРУРГИЯ SURGERY

ПРИМЕНЕНИЕ МЕМБРАНОПРОТЕКТОРОВ В ПРОЦЕССЕ ПОВЫШЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ АУТОЛОГИЧНОГО ЖИРОВОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Колесник В.Я.,
Пахомова Р.А.,
Колесник А.А.

ФГБОУ ВО «Российский
биотехнологический университет
(РОСБИОТЕХ)» (125080, г. Москва,
Волоколамское шоссе, д. 11, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Колесник Василий Ярославович,
e-mail: v.kolesnik@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Трансплантация аутологичной жировой ткани становится все более популярна в реконструктивной хирургии, однако основной нерешенной проблемой на текущий момент является высокий процент частичной потери объема из-за резорбции аутотрансплантата.

Цель исследования. Оценка жизнеспособности адипоцитов в условиях инкубации в растворах различного биохимического состава и клиническая апробация эффективности оптимизированного жирового трансплантата.

Методы. Производился сравнительный спектральный анализ содержания ионов (преимущественно кислорода) в цитоплазме жировых клеток, высаженных из образцов растворов на твердую подложку при помощи растворового электронного микроскопа в низком вакууме. Исследовался состав в 3 образцах, которые провели 6 часов в искусственных растворах. Для анализа данных энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии использовалась программа EDAX TEAM.

Результаты. Статистический и морфологический анализ полученных результатов выявил различия в составе жизнеспособных клеток в исследуемых образцах, варьирующиеся в пределах до 50 %. Наиболее эффективным оказался раствор с диметилоксобутилфосфонилдиметилатом, продемонстрировавший оптимальный уровень содержания ионов кислорода (O), а также выраженную целостность клеточной мембраны по сравнению с другими образцами в ходе проведения электронной микроскопии, а также гистологического исследования.

Заключение. Одним из ключевых факторов является медикаментозная поддержка жировой ткани на начальных этапах приживления после трансплантации. Путем измерения содержания ионов во внутриклеточном матриксе мы смогли рассмотреть в лабораторных условиях влияние растворов различных веществ для достижения данной цели. Для сохранения аутотрансплантата лучшим вариантом является раствор с мембранопротектором диметилоксобутилфосфонилдиметилата по способности сохранения гомеостаза клетки.

Ключевые слова: реконструктивная хирургия, ионный состав, электронная микроскопия, гипоксия, липофилинг

Статья поступила: 08.06.2025
Статья принята: 09.10.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Колесник В.Я., Пахомова Р.А., Колесник А.А. Применение мембранопротекторов в процессе повышения жизнеспособности аутологичного жирового трансплантата. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 224-232. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.24

APPLICATION OF MEMBRANE-PROTECTANT IN THE PROCESS OF INCREASING THE VIABILITY OF AUTOLOGOUS FAT GRAFT

**Kolesnik V.Ya.,
Pakhomova R.A.,
Kolesnik A.A.**

Russian Biotechnological University
(Volokolamskoe highway, 11, 125080
Moscow, Russian Federation)

Corresponding author:
Vasiliy Ya. Kolesnik,
e-mail: v.kolesnik@bk.ru

RESUME

Background. Autologous adipose tissue transplantation is becoming increasingly popular in reconstructive surgery, but the main unsolved problem at the moment is the high percentage of partial volume loss due to autograft resorption.

The aim. Evaluation of the viability of adipocytes under incubation in solutions of different biochemical compositions, and clinical testing of the effectiveness of an optimized fat graft.

Materials and methods. The comparative spectral analysis of the content of ions (mainly oxygen) in the cytoplasm of fat cells grown from solution samples on a solid substrate using a scanning electron microscope in low vacuum was performed. The composition in 3 samples that spent 6 h in artificial solutions was investigated. The EDAX TEAM program was used to analyze the energy dispersive X-ray spectroscopy data.

Results. Statistical and morphological analysis of the obtained results revealed differences in the composition of viable cells in the studied samples, varying up to 50 %. The most effective was the solution with dimethyloxobutylphosphonyldimethylate, which demonstrated an optimal level of oxygen ion content (O), as well as pronounced integrity of the cell membrane compared to other samples during electron microscopy and histological examination.

Conclusion. One of the key factors is the medication support of the autograft during the initial stages of engraftment after transplantation. By measuring the ionic content of the intracellular matrix, we were able to examine *in vitro* the effect of solutions of different substances to achieve this goal. For autograft preservation, the best option is a solution with a membrane protector dimethyloxobutylphosphonyldimethylate for its ability to preserve cell homeostasis.

Keywords: reconstructive surgery, ionic composition, electron microscopy, hypoxia, lipofilling

Received: 08.06.2025
Accepted: 09.10.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Kolesnik V.Ya., Pakhomova R.A., Kolesnik A.A. Application of membrane-protectant in the process of increasing the viability of autologous fat graft. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 224-232. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.24

ВВЕДЕНИЕ

Пересадка аутологичной жировой ткани становится все более популярной – статистика указывает на 10 % ежегодный прирост количества проведенных операций с участием липофилинга в России [1]. Помимо эстетических коррекций данная ткань все чаще начинает использоваться в различных реконструктивных методиках, в частности, выступая заменой синтетических имплантов или препаратов с объемообразующими функциями (например, на основе гиалуроновой кислоты) [2, 3, 4]. Либо в комплексе имплант-аутотрансплантат для получения лучших результатов [5].

Особое внимание обращено на закрытие глубоких дефектов мягких тканей при помощи аутотрансплантации жировой ткани. Данный способ является предпочтительным на фоне длительно незаживающих ран с дном в виде кости, имея преимущества в виде простоты выполнения и хорошего эстетического результата после дальнейшей дермопластики [6].

Вследствие этого можно говорить о все большей популярности использования жировой ткани. К сожалению, как и у любого метода, у липофилинга имеются собственные недостатки. Ключевыми осложнениями липофилинга являются ишемия, гипоксия и некроз пересаженной жировой ткани. Эти состояния развиваются вследствие недостаточного неоангиогенеза и ограниченного диффузионного снабжения трансплантата кислородом и питательными веществами. Нарушение микроциркуляции приводит к каскаду ишемических изменений, которые проявляются прогрессирующей клеточной гипоксией и гибелью адипоцитов. В клинической практике это выражается частичной резорбцией трансплантата, формированием кистозных полостей и очагов жирового некроза, что существенно снижает прогнозируемость и стабильность результата. Резорбция жировой ткани после пересадки периодически может достигать 80 % [7]. И на текущий момент имеются исследования по увеличению жизнеспособности клеток при помощи добавления собственных мезенхимальных стволовых клеток или обработкой липоаспираата радиочастотной гелиевой плазмой [8, 9].

В связи с этим, в ходе данного исследования были рассмотрены растворы, повышающие выживаемость клеток трансплантата. Создание оптимального микроокружения необходимо для потенцирования антиоксидантного эффекта, ускорения приживления, сокращения сроков реваскуляризации, увеличения стабильности мембран клеток за счет цитопротекторных свойств.

Для этого необходимо понимание механизмов питания жировой ткани после трансплантации, включая источники веществ и пути их доставки к клеточным структурам.

Изначально считалось, что пересаженная ткань ускоренно реваскуляризируется за счет формирования сосудистых анастомозов между капиллярами жирового трансплантата и сосудистой сетью реципиентной зоны [10]. То есть выживаемость определялась

их реваскуляризацией и обеспечением адекватного кровоснабжения из сосудистой сети реципиентной зоны. Было показано, что только поверхностный слой липографта толщиной около 300 мкм доступен микроциркуляции из капилляров реципиентной зоны, с дальнейшим восстановлением кровотока за счет неоангиогенеза. В связи с этим как раз лучшую выживаемость показывают небольшие жировые конгломераты, а не крупные объемные участки трансплантируемой ткани, вводимые в реципиентную зону единым массивом без равномерного распределения [11]. По генетическим исследованиям свободные трансплантаты жировой ткани подвергаются метаболическому пере-программированию в сторону гликолитического пути [12]. Переход с аэробного энергетического обмена на гликолитический позволяет клеткам выживать в условиях дефицита кислорода. В результате гликолитической утилизации глюкозы формируются 2 молекулы АТФ, а не 36, как при аэробном пути. Что при недостаточном кровоснабжении приводит к быстрому опустошению собственных клеточных запасов. Также при недостатке кислорода прерывается превращение лактата в пируват, что приводит к накоплению лактата и последующему развитию локального тканевого ацидоза [13].

Оптимизация микроокружения трансплантата путем применения специализированных растворов, обеспечивающих клеточный гомеостаз и метаболическую активность (антиоксиданты (глутатион, маннитол), мембранопротекторы (Диметилоксобутилфосфонилдиметилат) [14], субстраты энергетического обмена (аденозин) и другие), является ключевым подходом к предотвращению или компенсаторной коррекции данных патологических механизмов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексная оценка жизнеспособности адипоцитов в условиях инкубации в растворах различного биохимического состава и клиническая апробация эффективности оптимизированного жирового трансплантата в реконструкции дефектов мягких тканей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках настоящего исследования была проведена количественная оценка внутриклеточного ионного состава, в частности содержания кислорода и других элементов, в цитоплазме клеток жировой ткани, подвергнутой воздействию различных сред хранения. В качестве биологического материала использовали жировую ткань, полученную у 3 пациентов (женский пол, 30–35 лет, без хронических заболеваний) в ходе плановой эстетической верхней блефаропластики. Все образцы были отобраны в асептических условиях и не подвергнуты дополнительной обработке. После получения материал был разделен на три идентичных по объему и массе части (Образцы № 1–3), каждая

из которых подвергалась воздействию одной из исследуемых сред хранения.

Характеристика экспериментальных групп:

Образец № 1 (контроль) — хранился в стандартном растворе для инъекций без дополнительных ионных добавок. Использовался в качестве контрольной среды с минимальным ионным воздействием.

Образец № 2 — инкубировался в 0,9 % растворе натрия хлорида (физиологический раствор), что имитирует наиболее часто применяемую среду в клинической практике.

Образец № 3 — помещён в 15 % раствор диметилоксобутилфосфонилдиметилата, обладающего потенциальными антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами.

Все образцы хранились при температуре $+22 \pm 1^{\circ}\text{C}$ в течение строго фиксированного времени — 6 часов.

По завершению данного периода каждая проба подвергалась анализу методом сканирующей электронной микроскопии в условиях низкого вакуума (Low Vacuum Scanning Electron Microscopy, LVSEM). Для количественной оценки ионного состава использовался энергодисперсионный рентгеновский спектральный анализ (EDX), реализованный с применением программного обеспечения EDAX TEAM™. Путём количественного элементного анализа, проведённого методом энергетически-дисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDX) с использованием алгоритма eZAF (ZAF-коррекция), была осуществлена проверка на наличие характерных пиков на спектральном графике, которые могли бы свидетельствовать об увеличении концентрации дополнительных ионов, не включенных в программу данного исследования.

Количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) \pm стандартной ошибки среднего (m), а также медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения использовали t -критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни (в зависимости от распределения). При анализе более двух групп применялся дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорной проверкой по Тьюки. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Измерения проводились на репрезентативных участках цитоплазмы диаметром 25 микрометров. Повторные сканирования ($n = 3$ на образец) позволили определить средние значения содержания ключевых ионов, включая кислород, натрий, калий и хлор. Полученные данные подвергались сравнительному анализу с целью выявления изменений ионного профиля в зависимости от состава среды хранения.

Было проанализировано 103 иностранных и отечественных источников литературы, индексированных в РИНЦ, PubMed, Scopus, SSCI. Для статьи использовано 22 источника, из них 18 — опубликованные за последние 5 лет.

Далее у пациента получено информированное согласие на использование данных в виде фотографий,

публикацию клинического случая, пациент предупрежден о возможных рисках и осложнениях и проведено клиническое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью являлась оценка влияния химического состава среды на сохранность внутриклеточного ионного состава, который может служить индикатором клеточной жизнеспособности в трансплантируемой жировой ткани и может существенно меняться в ходе их хранения, обработки и трансплантации [15, 16]. Уровень кислорода может служить диагностическим маркером при оценке жизнеспособности клеток [17, 18], который может быть исследован при помощи электронной микроскопии со спектральным анализом адипоцитов.

В каждом образце были выбраны визуально интактные клетки (рис. 1):

Поверхностные контуры клеток: клетка имеет правильную округлую или овальную форму, контур чёткий, без разрывов, складок и деформации.

Клеточная мембрана: гладкая или с равномерной мелкозернистой структурой, отсутствуют дефекты — трещины, поры, зоны деструкции.

Артефакты плазмолиза/повреждения: отсутствуют морщинистые и коллапсированные клетки, нет признаков «расплывания» мембраны или её фрагментации.

Равномерность поверхности: интактные клетки имеют однородную поверхность.

На фото отмечены:

1. Волокна твердой подложки (целлюлоза);
2. Остатки соединительной ткани;
3. Капли раствора;
4. Адипоцит.

Визуальный анализ путем электронной микроскопии был взят в качестве метода оценки морфологии [19, 20]. И показал, что наилучшее сохранение клеточной структуры продемонстрировал Образец № 3, инкубированный в течение 6 часов в растворе, содержащем диметилоксобутилфосфонилдиметилат (рис. 1С). При исследовании методом сканирующей электронной микроскопии отмечается равномерность и целостность поверхностных контуров клеток, отсутствие значимых признаков плазмолиза и мембранный деструкции, что может свидетельствовать о мембраностабилизирующем действии компонента раствора.

В отличие от него, Образцы № 1 и № 2, находившиеся соответственно в растворе для инъекций и физиологическом растворе NaCl (0,9 %), соответственно, демонстрировали очаговые изменения морфологии клеточных оболочек с локальными зонами деформации и неровностями периметра. Подобные изменения могут указывать на снижение структурной целостности клеточных мембран в условиях отсутствия специфического мембранопротектора, которым, вероятно, обладает диметилоксобутилфосфонилдиметилат.

Далее в ходе исследования проведен анализ количественного содержания ионов (рис. 2) и спектральный анализ (табл.) в образцах. Полученные данные позволили сопоставить влияние различных растворов на уровень ионного гомеостаза в адипоцитах и выявить предпочтительную среду для кратковременного хранения жировой ткани с целью трансплантации.

Анализ спектрального состава клеточной среды показал, что в Образцах № 2 и № 3 регистрируется достоверное повышение концентрации ионов кислорода по сравнению с Образцом № 1 (контроль). Повышенная доля О по данным EDX может отражать более

высокую метаболическую активность или улучшенные условия тканевого дыхания в результате воздействия компонентов исследуемых растворов, в частности — физиологического раствора NaCl и диметилоксобутилфосфонилдиметилата. Однако одновременно с этим выявлено повышение концентрации ионов натрия, особенно в растворе NaCl. Данный факт требует особого внимания, так как натрий является основным внеклеточным катионом, и его внутриклеточное накопление может служить маркером нарушения ионного гомеостаза. Избыточное поступление Na^+ в клетку способно приводить к осмотическому дисбалансу,

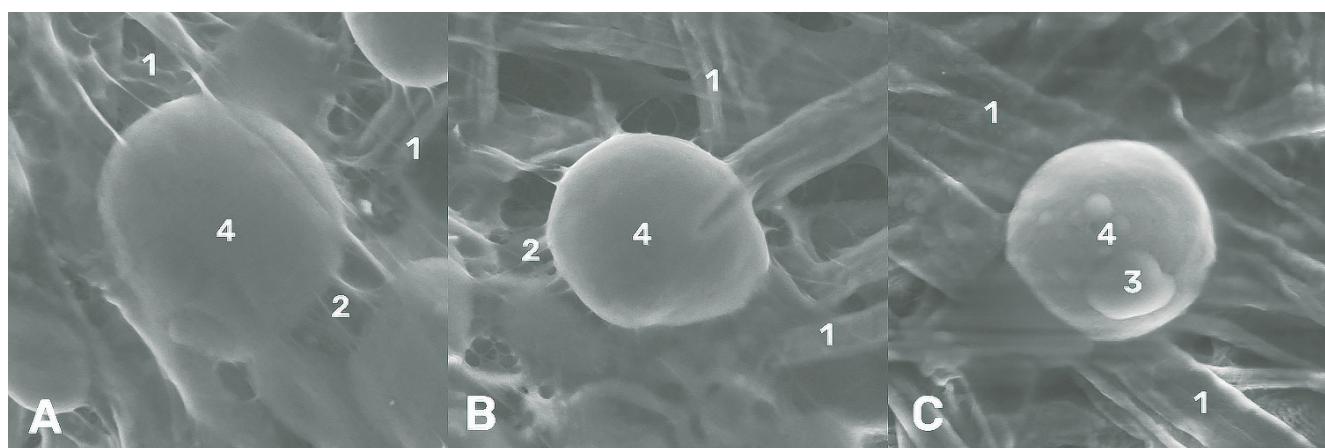


РИС. 1.

Исследование адипоцитов посредством растровой электронной микроскопии в режиме низкого вакуума (A – раствор для инъекций, B – 0,9 % NaCl, C – 15 % Диметилоксобутилфосфонилдиметилат)

FIG. 1.

Study of adipocytes by electron microscopy (A – solution for injection, B – 0.9 % NaCl, C – 15 % Dimethyloxobutylphosphonyldimethylate)

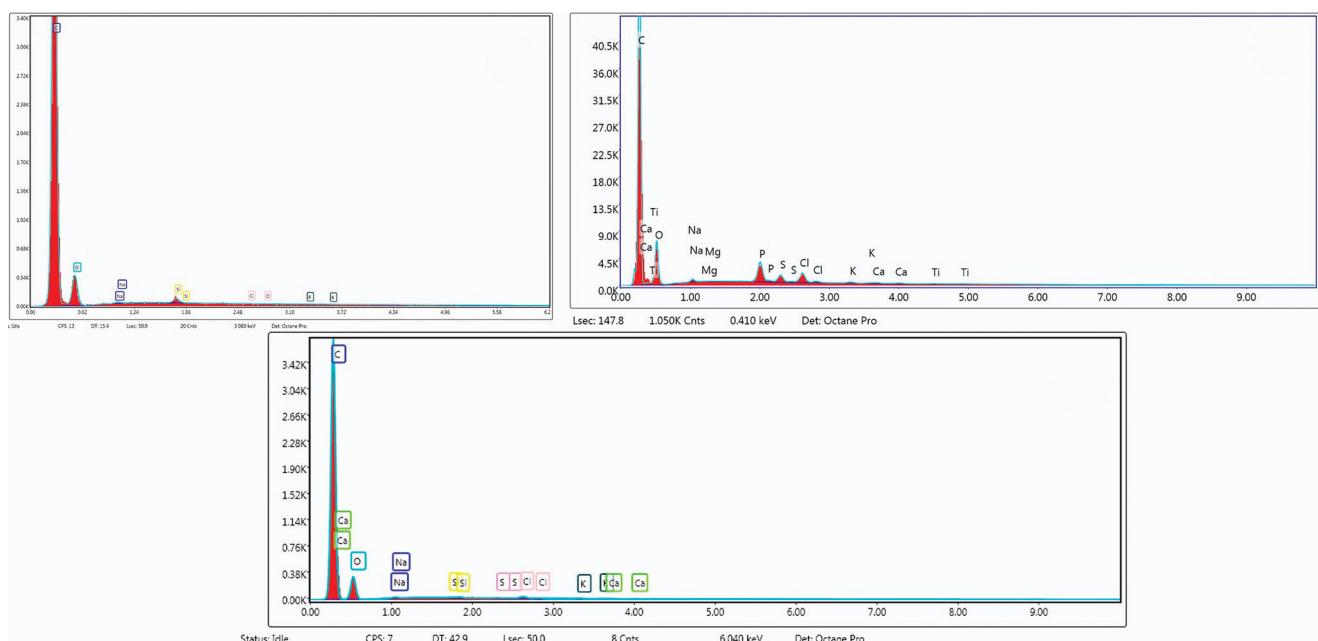


РИС. 2.

eZAF Smart Quant Results. (A – раствор для инъекций, B – 15 % диметилоксобутилфосфонилдиметилат, C – 0,9 % NaCl)

FIG. 2.

eZAF Smart Quant Results. (A – injectable solution, B – 15 % dimethyloxobutylphosphonyldimethylate, C – 0.9 % NaCl)

дестабилизации мембранныго потенциала и активации каскадов, связанных с нарушением клеточной функции и гибелю [21, 22, 23]. Это указывает на важность подбора среды, обеспечивающей как мембранныую стабильность, так и физиологически сбалансированное ионное окружение для сохранения жизнеспособности трансплантируемых клеток.

В ходе исследования для поиска «пиков» ионов, не входящих в структуру исследования, но которые могут повлиять на жизнеспособность, отмечалось только появление ионов фосфора в образце с Диметилоксобутилфосфонилдиметилатом, что происходит из-за состава самого препарата.

В рамках клинического наблюдения (одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РОСБИО-ТЕХ» (Москва, Волоколамское шоссе, дом 11) протокол № 9/4-6 от 28 апреля 2025 г.) дополнительно была проведена пересадка жирового аутотрансплантата с подтверждением лабораторных результатов (рис. 3).

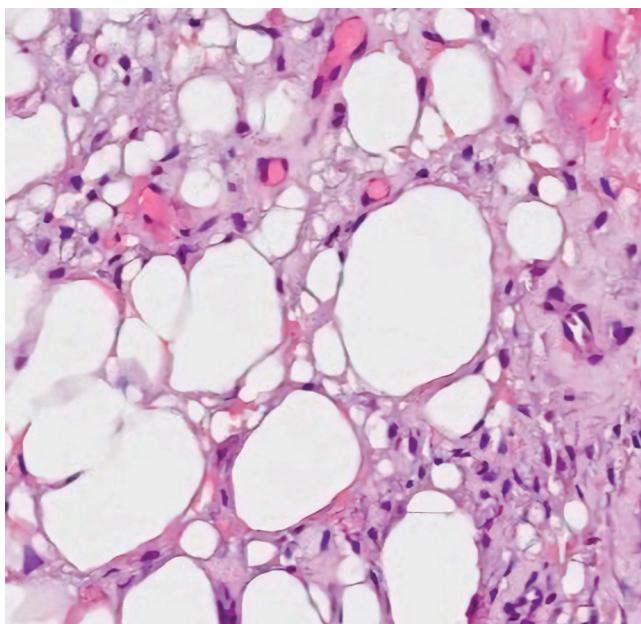
Объективный статус пациента: дефект мягких тканей размером 5 × 3 см с обнажением мышечных волокон, с умеренными признаками воспаления. Периферический отёк и гиперемия кожи, наличие фибрин. Общие показатели крови в пределах умеренного воспалительного ответа.

Ход лечения: после проведения хирургической обработки раны был получен жировой трансплантат из области передней брюшной стенки, с соблюдением стандартной методики липоаспирации, проведённой с применением инфильтрационного раствора (0,9 % NaCl с добавлением лидокаина и адреналина). Полученный липоаспират был разделён на две равные части: одна часть трижды промывалась стандартным изотоническим раствором, вторая – трижды раствором с 15 % содержанием диметилоксобутилфосфонилдиметилата. И далее добавление исследуемых растворов в соотношении 1:10 – 1 часть раствора к 10 частям промытого липоаспирата (добавление производится

ТАБЛИЦА
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИОНОВ
(SUM SPECTRUM)

TABLE
QUANTITATIVE ION CONTENT (SUM SPECTRUM)

Element	Образец	Repeats (n=3)	M ± m	Me (Q1–Q3)
C	1	83,9; 84,7; 85,2	84,60±0,38	84,70 (83,90–85,20)
C	2	79,1; 80,2; 81,0	80,10±0,48	80,20 (79,10–81,00)
C	3	75,5; 76,4; 77,5	76,47±0,59	76,40 (75,50–77,50)
O	1	14,3; 14,9; 15,4	14,87±0,33	14,90 (14,30–15,40)
O	2	18,5; 19,2; 20,0	19,23±0,37	19,20 (18,50–20,00)
O	3	21,8; 22,5; 23,0	22,43±0,33	22,50 (21,80–23,00)
Na	1	0,10; 0,13; 0,16	0,13±0,03	0,13 (0,10–0,16)
Na	2	0,22; 0,28; 0,34	0,28±0,06	0,28 (0,22–0,34)
Na	3	0,15; 0,19; 0,23	0,19±0,04	0,19 (0,15–0,23)
S	1	0,08; 0,11; 0,16	0,12±0,04	0,11 (0,08–0,16)
S	2	0,02; 0,05; 0,08	0,05±0,02	0,05 (0,02–0,08)
S	3	0,45; 0,55; 0,65	0,55±0,10	0,55 (0,45–0,65)
Cl	1	0,01; 0,03; 0,05	0,03±0,02	0,03 (0,01–0,05)
Cl	2	0,15; 0,24; 0,32	0,24±0,09	0,24 (0,15–0,32)
Cl	3	0,18; 0,21; 0,25	0,21±0,04	0,21 (0,18–0,25)
K	1	0,02; 0,04; 0,06	0,04±0,02	0,04 (0,02–0,06)
K	2	0,05; 0,07; 0,09	0,07±0,02	0,07 (0,05–0,09)
K	3	0,10; 0,16; 0,18	0,15±0,04	0,16 (0,10–0,18)
Ca	1	0,04; 0,05; 0,06	0,05±0,01	0,05 (0,04–0,06)
Ca	2	0,03; 0,05; 0,08	0,05±0,02	0,05 (0,03–0,08)
Ca	3	0,07; 0,10; 0,11	0,09±0,02	0,10 (0,07–0,11)



A

РИС. 3.

Гистологическое исследование. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 20$. (А – липоаспират, обработанный 15 % раствором диметилоксобутилфосфонилдиметилатом, Б – липоаспират, обработанный 0,9 % NaCl)

к тому образцу, который промывался тем же раствором). После подготовки трансплантаты были распределены по всей глубине дефекта. Обе зоны пересадки были покрыты сетчатой асептической повязкой с использованием раневого средства «Воскопран», после чего наложена система вакуумной терапии (VAC) для повышения приживаемости и создания контролируемой среды заживления.

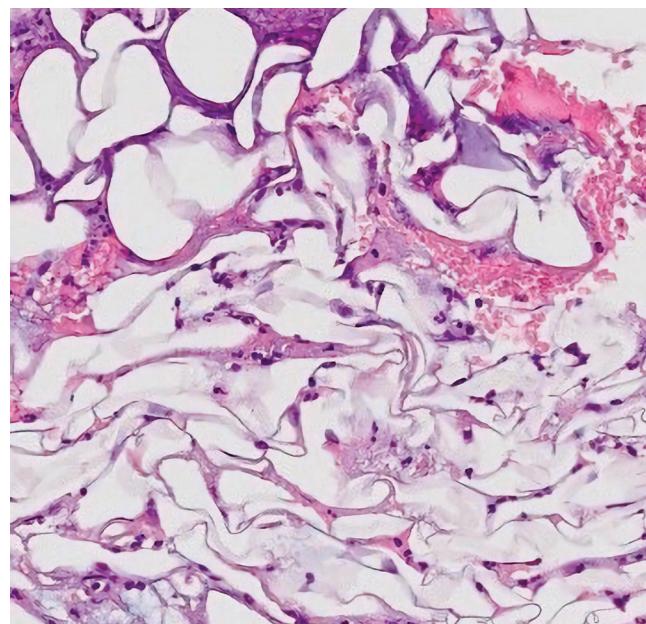
На 5-е сутки проведена перевязка с визуальной оценкой состояния трансплантата и динамики заживления. Также произведен забор образцов ткани для гистологического исследования (рис. 3).

Результаты гистологии продемонстрировали наличие зрелых адипоцитов с сохраненной морфологической структурой в зоне, где применялся Димефосфон. В контрольной зоне 0,9 % NaCl отмечалась фрагментарность клеточных структур, признаки частичной деструкции мембран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо технических аспектов трансплантации жировой ткани (объем инъекции, анатомические особенности реципиентной области, высокое давление при введении), ключевым фактором является подготовка аутотрансплантата. В настоящем исследовании изучалось влияние различных методов обработки забранной ткани на жизнеспособность адипоцитов.

Наиболее благоприятные результаты были получены для Образца № 3, инкубированного в растворе



Б

FIG. 3.

Histological examination. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 20$. (A – lipoaspirate treated with 15 % dimethylxobutyrylphosphonyldimethylate, B – lipoaspirate treated with 0.9 % NaCl)

с диметилоксобутилфосфонилдиметилатом, что проявлялось как в высоком уровне кислородного насыщения, так и в сохранности клеточных мембран. Образец № 2, находившийся в изотоническом растворе NaCl, демонстрировал удовлетворительные показатели кислородной концентрации, однако отличался повышенным содержанием внутриклеточных ионов натрия и хлора и меньшей стабильностью мембран.

Гистологическое исследование подтвердило преимущество использования специализированного раствора: в группе с диметилоксобутилфосфонилдиметилатом преобладали зрелые адипоциты с интактной морфологической структурой и минимальными признаками липонекроза, тогда как в группе с NaCl наблюдалась выраженная фрагментация клеток и обширные зоны некроза, что свидетельствует о снижении жизнеспособности трансплантата.

Полученные данные подтверждают положительное влияние специализированных растворов на сохранение жизнеспособности адипоцитов и подчеркивают необходимость дальнейших исследований с различными составами, включая клиническую оценку раствора с диметилоксобутилфосфонилдиметилатом как перспективного мембраностабилизирующего средства.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воблай И.Н., Королева Н.В., Мореева Е.Г. Маркетинговый анализ рынка пластической хирургии в России. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020; 28(2): 227-233. [Voblai IN, Koroleva NV, Moreeva EG. Marketing analysis of the plastic surgery market in Russia. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2020; 28(2): 227-233. (In Russ.)]. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-2-227-233
2. Мартюшева А.С., Солдаткина Д.А. Перспективы пластической хирургии в 2020 году. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2021; 1(32): 30-33. [Martyusheva AS, Soldatkina DA. Prospects of plastic surgery in 2020. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*. 2021; 1(32): 30-33. (In Russ.)].
3. Лаврентьева Э.А., Хлысталов М.В., Мороз С.Е., Ходорович О.С., Королев А.Г., Ибадуллаева С.С., и др. Гистологическое сравнение липофилинга и препарата на основе гиалуроновой кислоты после введения крысам через 30 дней. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2025; 520(1): 57-62. [Lavrentyeva EA, Khlystalov MV, Moroz SE, Khodorovich OS, Korolev AG, Ibadullaeva SS, et al. Histological comparison of lipofilling and a hyaluronic acid-based drug after administration to rats after 30 days. *Reports of the Russian Academy of Sciences. Life Sciences*. 2025; 520(1): 57-62. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S2686738925010101
4. Brébant V, Weiherer M, Noisser V, Seitz S, Prantl L, et al. Implants Versus Lipograft: Analysis of Long-Term Results Following Congenital Breast Asymmetry Correction. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2022; 46: 2228-2236. doi: 10.1007/s00266-022-02843-5
5. Marinicheva Е.В., Marinicheva И.Г., Manturova Н.Е., Ганьшин И.Б. Липофилинг или силиконовые имплантаты: композитная пластика нижних конечностей. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2022; 4: 10-17. [Marinicheva EV, Marinicheva IG, Manturova NE, Ganshin IB. Lipofilling or silicone implants: composite plasty of the lower limbs. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2022; 4: 10-17. (In Russ.)]. doi: 10.17116/plast.hirurgia202204110
6. Марков С.Н., Спиридовон А.А., Слепов А.В. Возможность применения жировой аутоткани для этапного закрытия раны голени. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костючёнка*. 2021; 8(3): 48-53. [Markov SN, Spiridonov AA, Slepov AV. Possibility of fat autotissue application for stage closure of the shin wound. *Wounds and wound infections. Journal of Prof. B.M. Kostyuchyonok*. 2021; 8(3): 48-53. (In Russ.)]. doi: 10.25199/2408-9613-2021-8-3-46-51
7. Храмцова Н.И., Плаксин С.А., Соцков А.Ю., Пономарев Д.Н. Применение методики аутотрансплантации жировой ткани у пациентов с контурными деформациями, дефектами кожи и мягких тканей. *Пермский медицинский журнал*. 2022; 39(4): 97-107. [Khramtsova NI, Plaksin SA, Sotskov AY, Ponomarev DN. Application of the technique of autotransplantation of adipose tissue in patients with contour deformities, skin and soft tissue defects. *Perm Medical Journal*. 2022; 39(4): 97-107. (In Russ.)]. doi: 10.17816/permj39497-107
8. Даштоян Г.Э., Старцева О.И. Исследование влияния мезенхимальных стволовых клеток на приживаемость жировых аутотрансплантатов: актуальность, эффективность, онконастороженность. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки*. 2022; 08: 164-173. [Dashtoyan GE, Startseva OI. Investigation of the influence of mesenchymal stem cells on the engraftment of fat autotransplants: relevance, efficiency, oncologic precaution. *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2022; 08: 164-173. (In Russ.)]. doi: 10.37882/2223-2966.2022.08.12
9. Sterodimas A. Helium Plasma Effect on Breast Stromal-Enriched Lipograft: A Case Report. *Aesthetic Surgery Journal Open Forum*. 2024; 6: ojae087. doi: 10.1093/asjof/ojae087
10. Peer LA. Cell survival theory versus replacement theory. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1955; 16(3): 161-168.
11. Eto H, Kato H, Suga H, Aoi N, Doi K, Kuno S, et al. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2012; 129(5): 1081-1092. doi: 10.1097/PRS.0b013e31824a2b19
12. Lee K, Jeong W, Choi J, Kim J, Son D, Jo T. Fat graft survival requires metabolic reprogramming toward the glycolytic pathway. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2023; 83: 23-31. doi: 10.1016/j.bjps.2023.04.010
13. Богданова Н.М., Новикова В.П., Хавкин А.И., Декхярева Н.С. Лактат и лактоацидоз: основные патогенетические механизмы в развитии заболеваний. *Вопросы диетологии*. 2020; 10(1): 45-52. [Bogdanova NM, Novikova VP, Khavkin AI, Dekhtyareva NS. Lactate and lactic acidosis: the main pathogenetic mechanisms in the development of diseases. *Voprosy Dietologii*. 2020; 10(1): 45-52. (In Russ.)]. doi: 10.20953/2224-5448-2020-1-45-52
14. Визель А.А., Визель А.О., Щукина Л.И. Диметилоксобутилфосфонилдиметилат (Димефосфон): применение в пульмонологии и фтизиатрии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; 3: 40-44. [Vizel AA, Vizel AO, Shchukina LI. Dimethyl oxobutylphosphonyl dimethylate (Dimephosphon): application in pulmonology and phthisiology. *Atmosfera. Pulmonologiya i allergologiya*. 2013; 3: 40-44 (In Russ.)].
15. Yang H, Acker J, Chen A, McGann L. In situ assessment of cell viability. *Cell Transplant*. 1998; 7(5): 443-51. doi: 10.1177/096368979800700503
16. Luze H, Einsiedler J, Nischwitz SP, Winter R, Kolb D, Kamolz LP, et al. Quality and Vitality of Autologous Fat Grafts Harvested by Different Techniques: A Clinical Comparison Study. *Aesthet Surg J*. 2022; 42(12): 1416-1424. doi: 10.1093/asj/sjac192
17. Urakov AL, Urakova AL, Shabanov PD. Hypoxic irreversible brain cells damage, associated risk factors and antihypoxants. *Reviews on Clinical Pharmacology*

and Drug Therapy. 2024; 22(3): 277-288. doi: 10.17816/RCF629408

18. Игнатенко Г.А., Бондаренко Н.Н., Туманова С.В. Факторы, индуцируемые гипоксией: детали создают «картину». Часть I. HIF-1. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023; 8(3): 93-106. [Ignatenko GA, Bondarenko NN, Tumanova SV. Hypoxia-Inducible Factors: Details Create a "Picture". Part I. HIF-1. *Fundamentalnaia i klinicheskaiia meditsina*. 2023; 8(3): 93-106. (In Russ.)]. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-3-93-106

19. Артамонов А.А., Иванов А.М. Сканирующая электронная микроскопия в гематологии. *Лабораторная служба*. 2025; 14(1): 38-47. [Artamonov AA, Ivanov AM. Scanning electron microscopy in hematology. *Laboratornaia sluzhba*. 2025; 14(1): 38-47. (In Russ.)]. doi: 10.17116/labs20251401138

20. Максимова В.Д., Шакирова С.М. Особенности сканирующей микроскопии. *Студент и аграрная наука: материалы XVIII Всероссийской студенческой научной конференции 2024 года*. 2024: 318-321. [Maksimova VD, Shakirova SM. Features of scanning microscopy. *Student and agricultural science: Proceedings of the XVIII All-Russian student scientific conference of 2024*. 2024: 318-321. (In Russ.)].

21. Юрова Е.В., Растиоргueva Е.В., Белобородова Е.А. Пептидный токсин, нацеленный на натриевые каналы, в модели ишемически-реперфузионной клеточной гибели. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2025; 1: 93-103. [Yurova EV, Rastorgueva EV, Beloborodova EA. Peptide toxin targeting sodium channels in a model of ischemia-reperfusion cell death. *Ulianovskii mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 1: 93-103. (In Russ.)]. doi: 10.34014/2227-1848-2025-1-93-103

22. Козлова М.И., Бушмакин И.М., Беляева Ю.Д. Экспансия «Натриевого мира» сквозь эволюционное время и таксономическое пространство. *Биохимия*. 2020; 85(12): 1788-1815. [Kozlova MI, Bushmakin IM, Belyaeva YuD. Expansion of the "Sodium World" through evolutionary time and taxonomic space. *Biochemistry*. 2020; 85(12): 1788-1815. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0320972520120052

23. Плахотняя В.М., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е. Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и других заболеваний и потенциальная мишень для терапевтического воздействия. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18(2): 42-54. [Plakhotnaya VM, Martynova EY, Poteshkin YuE. Sodium-glucose cotransporter 1: role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and other diseases and a potential target for therapeutic intervention. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2022; 18(2): 42-54. (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-2-42-54

Сведения об авторах

Колесник Василий Ярославович – аспирант, Российский Биотехнологический Университет; e-mail: v.kolesnik@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6572-2392>

Пахомова Регина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, руководитель кафедры пластической хирургии Российского Биотехнологического Университета; e-mail: pra5555@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3681-4685>

Колесник Анастасия Андреевна – аспирант, Российский Биотехнологический Университет; e-mail: bonfv802@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-9999-4107>

Information about the authors

Vasily Ya. Kolesnik – graduate student of the Russian Biotechnological University; e-mail: v.kolesnik@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6572-2392>

Regina A. Pakhomova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Plastic Surgery, Russian Biotechnological University; e-mail: pra5555@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3681-4685>

Anastasia A. Kolesnik – graduate student of the Russian Biotechnological University; e-mail: bonfv802@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-9999-4107>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL RESEARCHES

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФОНОВОЙ ЭКСПРЕССИИ ИНТЕРФЕРОНА БЕТА В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК СИБИРСКОЙ НОЧНИЦЫ (*MYOTIS SIBIRICUS*)

Ляпунова Н.А.,
Хаснатинов М.А.,
Данчинова Г.А.,
Соловаров И.С.

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

Автор, ответственный за переписку:
Ляпунова Наталья Андреевна,
e-mail: nataly2193@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Рукокрылые являются хозяевами и переносчиками широкого спектра зоонозов. Исследование иммунного ответа этих млекопитающих на вирусные инфекции необходимо для раскрытия фундаментальных механизмов циркуляции зоонозных инфекций в природе. Существует гипотеза о постоянно «включенной» активности белков интерферонового пути у рукокрылых для противодействия вирусным инфекциям. В этом исследовании мы оценили уровень активности системы врожденного иммунитета в клеточной линии почки сибирской ночницы (*Myotis sibiricus*, Kastschenko, 1905) *MdbK3-14*, взяв в качестве маркера экспрессию интерферона бета.

Цель исследования. Оценить фоновый уровень экспрессии гена интерферона бета (*IFN-β*) в неинфицированных клетках *Myotis sibiricus*.

Методы. Культуру клеток *MdbK3-14* выращивали в 24-луночных планшетах. Монослои клеток открепляли раствором трипсина и выделяли суммарную РНК. Концентрацию мРНК транскриптов гена *IFN-β* и референтных генов бета-актина (*ACTB*) и субъединицы А сукцинатдегидрогеназного комплекса (*SDHA*) определяли с помощью одностадийной мультиплексной ОТ-рвПЦР и подтверждали с помощью ОТ-цПЦР.

Результаты. Разработаны специфичные праймеры с зондом для детекции мРНК гена *IFN-β* в клетках рукокрылых. Выявлена стабильная детекция транскриптов генов *SDHA* и *IFN-β* как в ОТ-рвПЦР ($CV = 0,5\%$ и $CV = 0,2\%$ соответственно), так и в ОТ-цПЦР ($CV = 0,8\%$ и $CV = 1,4\%$ соответственно). Детекция мРНК *ACTB* в ОТ-цПЦР также проходила равномерно во всех образцах ($CV = 0,8\%$), однако в ОТ-рвПЦР выявлена некоторая нестабильность для бета-актина ($CV = 3,6\%$). Результаты количественного определения в ОТ-рвПЦР и ОТ-цПЦР коррелировали между собой. Установлено, что уровень экспрессии *IFN-β* в клетках *MdbK3-14* сопоставим (в ОТ-рвПЦР в среднем $0,97 \pm 0,15$ отн.ед.) или несколько ниже (в ОТ-цПЦР в среднем $0,13 \pm 0,05$ отн.ед.), чем экспрессия белков домашнего хозяйства *ACTB* и *SDHA*.

Заключение. При отсутствии иммунной стимуляции в клетках почки *M. sibiricus* наблюдается фоновая экспрессия *IFN-β*.

Ключевые слова: *Myotis sibiricus*, клеточные линии, экспрессия, мРНК, *SDHA*, *ACTB*, *IFN-β*, гены «домашнего хозяйства», количественная ОТ-ПЦР, цифровая ОТ-ПЦР

Статья поступила: 10.09.2025
Статья принята: 24.10.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Ляпунова Н.А., Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Соловаров И.С. Количественное определение фоновой экспрессии интерферона бета в культуре клеток сибирской ночницы (*Myotis sibiricus*). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 233-243. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.25

QUANTIFICATION OF BACKGROUND EXPRESSION OF INTERFERON BETA IN CELL CULTURE OF SIBERIAN BAT (*MYOTIS SIBIRICUS*)

**Liapunova N.A.,
Khasnatinov M.A.,
Danchinova G.A.,
Solovarov I.S.**

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

Corresponding author:
Natalia A. Liapunova,
e-mail: nataly2193@mail.ru

RESUME

Background. The study of the immune response of these mammals to viral infections is necessary to reveal the fundamental mechanisms of the circulation of zoonotic infections in nature. There is a hypothesis about the constantly "on" activity of the interferon pathway proteins, developed evolutionarily in bats to counteract viral infections. We assessed the expression of interferon beta as a marker of the innate immune system in kidney cells of the Siberian bat (*Myotis sibiricus*, Kastschenko, 1905) MdbK3-14.

The aim. Evaluation of the background level of interferon beta (IFN- β) gene expression in bat cells as a marker of the activity of the mammalian innate immune system.

Materials and methods. MdbK3-14 cells were grown in 24-well plates. Cell monolayers were detached with trypsin solution and total RNA was isolated. The concentration of mRNA of IFN- β gene transcripts and reference genes beta actin (ACTB) and succinate dehydrogenase subunit A (SDHA) was determined by one-step multiplex RT-qPCR and confirmed by RT-dPCR.

Results. Specific primers with a probe for detecting mRNA of the IFN- β gene in bat cells were designed. The detection of SDHA and IFN- β gene transcripts was stable both in RT-qPCR (CV = 0.5 % and CV = 0.2 %, respectively) and in RT-dPCR (CV = 0.8 % and CV = 1.4 %, respectively). In addition, stable detection of ACTB mRNA was achieved using RT-dPCR (CV = 0.8 %), but the average variability value for actin using RT-qPCR exceeded the permissible value (CV = 3.6 % with an acceptable CV \leq 2 %). The results of quantitative determination in RT-qPCR and RT-dPCR correlated with each other. The expression levels of IFN- β in MdbK3-14 cells averaged 0.97 ± 0.15 relative units in RT-qPCR and 0.13 ± 0.05 relative units in RT-dPCR.

Conclusions. In the absence of immune stimulation, background expression of IFN- β occurs in the *M. sibiricus* kidney cell line.

Key words: *Myotis sibiricus*, cell lines, expression, mRNA, SDHA, ACTB, IFN- β , house-keeping genes, quantitative RT-PCR, digital PCR

Received: 10.09.2025
Accepted: 24.10.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Liapunova N.A., Khasnatinov M.A., Danchinova G.A., Solovarov I.S. Quantification of background expression of interferon beta in cell culture of Siberian bat (*Myotis sibiricus*). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 233-243. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.25

ОБОСНОВАНИЕ

Рукокрылые являются хозяевами и переносчиками широкого спектра зоонозных инфекций [1]. Исследование иммунного ответа этих млекопитающих на вирусные инфекции необходимо для раскрытия фундаментальных механизмов циркуляции зоонозных инфекций в природе и поможет понять процесс возникновения новых заболеваний человека. Первой линией защиты у млекопитающих является система врожденного иммунитета, которая состоит из различных клеток и молекул, способных распознавать и уничтожать патогены вирусной и бактериальной природы, защищая организм от развития иммунопатологических процессов.

Одним из ключевых звеньев активации врожденного иммунного ответа является интерферон бета (IFN- β). Этот цитокин относится к интерферонам I типа, которые индуцируются непосредственно в ответ на вирусную инфекцию [2]. Описана экспрессия и противовирусная активность IFN- β в клетках почки китайской летучей мыши, *Myotis davidii*, при заражении вирусом Сендей, который относится к семейству *Paramyxoviridae* [3]. Установлено, что экспрессия гена *IFN- β* , индуцированная вирусом, выше в клетках рукокрылых, чем в клетках мышевидных грызунов [4]. Считается, что именно противовирусные интерфероны I типа (IFN- α/β) ответственны за высокую толерантность летучих мышей к зоонозным вирусам [5]. Существует гипотеза о постоянно «включенной» системе интерферона у рукокрылых [6]. Вероятно, новые вирусы, попадая в организм летучей мыши, не вызывают иммунопатологию из-за постоянной активности белков интерферонового пути, выработанной эволюционно. Можно предположить, что эта особенность характерна для всех представителей рукокрылых, однако до сих пор этот вопрос исследован слабо. Например, зарубежными авторами показано, что IFN- α конститутивно экспрессируется во всех органах здоровых особей австралийской черной летучей лисицы *Pteropus alecto* и малайского коротконосого крыланы *Cynopterus brachyotis*, а IFN- β , напротив, едва обнаруживается [7]. Но оба этих вида рукокрылых относятся к семейству *Pteropodidae*, подотряда *Megachiroptera* (крыланы или летучие лисицы). В то же время, другие авторы выявили фоновое присутствие IFN- β и подтипов IFN типа I в клетках почки *Myotis daubentonii*, которая относится к подотряду *Microchiroptera* (летучие мыши) [5]. Кроме того, в отличие от результатов по крыланам, авторами данного исследования не обнаружено ни различных подтипов IFN- α , ни необычно высокой базовой экспрессии IFN в клетках *Myotis daubentonii*, что указывает на явные различия между интерфероновыми системами летучих мышей и летучих лисиц, и, конечно, требует целенаправленного изучения каждой группы рукокрылых.

Ранее нами была создана перевиваемая линия MdbK3-14, являющаяся линией клеток почки сибирской ночницы (*Myotis sibiricus*, Kastschenko, 1905) – широко распространенного и многочисленного вида рукокрылых. Было установлено, что репликация

флавивирусов, в частности, вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), в этой клеточной линии снижена по сравнению с клеточными линиями резервуарных (восточноазиатская лесная мышь) и лабораторных (свинья) хозяев вируса [8]. Это проявлялось в затрудненном проникновении вируса внутрь клеток MdbK3-14, пониженной эффективности репликации РНК и продукции инфекционного вируса, замедлением репродукции и снижением итоговых титров инфекционного вируса [9]. Также оказалось, что по сравнению с клетками лабораторного и резервуарного хозяев, культура клеток MdbK3-14 является наименее чувствительной к заражению ВКЭ, цитопатическое действие вируса не выражено, гибели клеток вследствие заражения ВКЭ не происходит [10]. Для выяснения механизмов, обуславливающих клеточную резистентность к вирусной инфекции, мы попытались оценить фоновый уровень врожденного иммунитета в неинфицированных клетках MdbK3-14.

Цель данной работы состояла в оценке фонового уровня экспрессии гена *IFN- β* , кодирующему интерферон бета в клетках сибирской ночницы как маркера активности системы врожденного иммунитета.

Основным методом количественного анализа профиля экспрессии генов выбрана полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени (OT-рвПЦР), а в качестве референтов выбраны гены, кодирующие бета-актин (*ACTB*) и субъединицу А сукцинатдегидрогеназного комплекса (*SDHA*). Бета-актин — это белок, который играет важную роль в обеспечении подвижности, поддержании структуры и целостности клеток эукариот [11]. Субъединица А сукцинатдегидрогеназного комплекса интегрируется в белковый комплекс, который встраивается в митохондриальную мембрану и принимает участие в функционировании цикла Кребса и дыхательной цепи [12]. Критическая роль этих белков в поддержании жизнеспособности клетки обуславливает постоянство и стабильность экспрессии кодирующих их генов в широком диапазоне внешних условий. Помимо этого, методика оценки экспрессии *ACTB* и *SDHA* ранее была успешно апробирована нами на культурах клеток грызунов и птицопытных [13]. Предположительно, в клетках рукокрылых экспрессия этих генов также будет стабильной. В качестве дополнительного метода оценки концентрации мРНК целевого и референтных генов мы использовали цифровую ОТ-ПЦР (ОТ-цПЦР). Несмотря на то, что ОТ-цПЦР количественно определяет абсолютное значение концентрации целевого фрагмента в каждом образце, для нормализации реакции также рекомендуется использовать референтные гены [14], поскольку на образцы могут влиять другие факторы, такие как обратная транскрипция.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка праймеров

Набор зонда с праймерами для выявления мРНК интерферона бета рукокрылых был разработан на основе

данных о последовательностях *IFN-β* рода *Myotis* sp., опубликованных в базе данных GenBank (номера доступа XM_005853023 и XM_036329120). Выравнивание последовательностей выполняли в программе BioEdit 7.0.5.3 с помощью встроенного алгоритма CLUSTAL W с итоговой ручной корректировкой. В работе также применялся веб-инструмент OligoCalc¹ для проектирования олигонуклеотидных последовательностей. Проверку специфичности праймеров и зондов проводили с помощью поиска BLAST² и с помощью ПЦР с визуализацией ампликонов в агарозном геле. Разработка, структура и валидация праймеров и зондов для референтных генов *ACTB* и *SDHA* опубликованы нами ранее [13].

Культура клеток

Перевиваемая адгезивная клеточная линия почки *Myotis sibiricus* (Kastschenko, 1905) MdbK3-14 была разработана в лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ [9]. В данной работе использовали сток клеток на 64 пассаже. Поддержание культуры клеток осуществляли на среде RPMI1640 с добавлением антибиотиков и 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) HyClone (Thermo Scientific, UK).

Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, протокол № 2 от 18.02.2020 г.

Подготовка клеток

Монослой клеток с 90–100 % конфлюэнтностью открепляли от флякона с помощью трипсина с добавлением 0,5 mM ЭДТА (T\Е). После этого клетки ресуспенсировали в ростовой среде (RPMI1640 с добавлением L-глутамина, пенициллина, 100 U\мл, стрептомицина, 100 мкг/мл, ЭТС, 10 %) и определяли концентрацию клеток с помощью камеры Горяева. Полученную клеточную супензию приводили к концентрации 1×10^5 клеток/мл и сеяли в 24-луночные планшеты в количестве 1 мл супензии на лунку. Планшеты с клетками инкубировали в течение 16–18 часов при 37°C в условиях 5 % CO₂, после чего ростовую среду удаляли и заменяли 1 мл среды поддержки (RPMI1640 с добавлением L-глутамина, антибиотиков и 2 % ЭТС). Через 24 часа инкубации среду поддержки удаляли, клетки трижды промывали бессывороточной средой и открепляли 0,25 мл T\Е. После этого в каждую лунку добавляли 0,25 мл среды поддержки, клетки ресуспенсировали и переносили в 1,5 мл пробирки «Эппендорф». Клетки осаждали центрифугированием (центрифуга Eppendorf MiniSpin, 13400 об/мин в течение 5 мин) при +4°C, ресуспенсировали в 1 мл стерильного фосфатно-солевого буфера (PBS, pH = 7,4), определяли концентрацию клеток и переносили в криопробирки в аликовтах, содержащих по 5×10^4 клеток для каждого образца. Клетки осаждали центрифугированием при +4°C, надклеточную жидкость удаляли, а осадок клеток хранили при -70°C и использовали целиком однократно для выделения РНК. Все этапы работы по сбору образцов клеток проводились на льду.

Выделение РНК

Для оценки экспрессии генов *SDHA*, *ACTB* и *IFN-β* в клетках MdbK3-14 получали образцы РНК с использованием наборов HiPure Total RNA Kit (Magen Biotechnology, Гуанчжоу) и RNase Free DNaseI Set (Magen Biotechnology, Гуанчжоу) согласно инструкции производителя. Итоговый объем очищенного препарата РНК составлял 100 мкл. Качество очистки РНК от геномной ДНК контролировали путем проведения дополнительного ПЦР без ОТ-реакции с праймерами к исследуемым генам. Препарат РНК считали пригодным для дальнейших исследований при отсутствии накопления специфической флуоресценции в рвПЦР, а также при отсутствии целевого фрагмента в гель-электрофорезе после рутинной ПЦР. В каждой постановке использовали отрицательные контрольные образцы выделения РНК.

Одностадийная ОТ-ПЦР

Одностадийные мультиплексные тесты ОТ-рвПЦР и ОТ-цПЦР проводили с помощью набора реагентов Luna Universal Probe One-Step RT qPCR (New England Biolabs, США) согласно инструкции производителя. Реакцию проводили в объеме 30 мкл. В реакционную смесь добавляли два специфичных праймера до рабочей концентрации 400 нМ каждого праймера, соответствующий зонд до концентрации 200 нМ и 3 мкл РНК-матрицы. Условия проведения реакции как для ОТ-рвПЦР, так и для цПЦР включали обратную транскрипцию при 55°C в течение 10 мин, инактивацию ревертазы при 95°C в течение 1 мин и 45 циклов ПЦР: 95°C – 10 сек; Тa°C – 1 сек; 60°C – 20 сек. Интенсивность флуоресценции измеряли на стадии 60°C каждого цикла ПЦР по каналам FAM, ROX и Су5. За цикл количественного определения (Cq) для ОТ-рвПЦР принимали первый цикл, при котором интенсивность флуоресцентного сигнала превышала 10 стандартных отклонений от фона. Флуоресценцию считали фоновой с 1 по 10 цикл. Расчеты для ОТ-рвПЦР выполняли с помощью программы BioRad CFX Manager v3.1 (Bio-Rad Laboratories Inc., США).

Проведение ОТ-цПЦР выполняли с помощью автоматической системы цифровой ПЦР SCI Digital S500 (TurtleBiotech, Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Данная платформа основана на распределении образца более чем на 20000 независимых микрокапель одинакового размера в микрополости (ячейки) цифрового ПЦР-чипа с помощью автоматического устройства системы. Каждая микрокапля имеет свой флуоресцентный сигнал, который детектируется и подсчитывается после завершения реакции. Концентрацию специфичных молекул РНК в исходном образце определяли на основе принципа распределения Пуассона с помощью программы SCI Digital v1.0.0.0P1.7 (TurtleBiotech, Китай).

Оценка линейности и эффективности ПЦР

Для каждого образца РНК готовили серию из трех десятикратных разведений в свободной от РНКаз воде от 10^{-2} до 10^{-5} .

1 <http://biotools.nubic.northwestern.edu/OligoCalc.html>

2 <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>

Для полученных в ходе теста ОТ-рвПЦР значений C_q каждого из разведений рассчитывали среднее и стандартное отклонение. По средним значениям строили стандартную кривую. Эффективность ОТ-рвПЦР (E) рассчитывали по формуле $\{(10[-1/k] - 1) \times 100\}$, где k – угловой коэффициент (slope) стандартной кривой и выражали в процентах. Эффективность реакции считали приемлемой при $\{90\% \leq E \leq 110\% \}$.

Для оценки линейности ОТ-цПЦР сравнивали ожидаемые концентрации разведений РНК с наблюдаемыми значениями. Для этого, концентрацию РНК в образце с разведением 1×10^{-2} считали стартовой. Ожидаемые значения концентрации РНК в образцах с разведением 1×10^{-3} и 1×10^{-4} рассчитывали путем деления стартовой концентрации на 10 и на 100 соответственно. Для полученных в ходе теста ОТ-цПЦР концентраций каждого из разведений рассчитывали среднее значение, которое использовали в качестве наблюдаемой концентрации, и стандартное отклонение.

Оценка повторяемости ОТ-рвПЦР и ОТ-цПЦР

Внутритестовую повторяемость теста определяли как коэффициент вариации (CV, %) и выражали в десятичных логарифмах (\log_{10}) концентрации в трех независимых повторах ОТ-рвПЦР каждого разведения РНК в ходе одного теста, выполненного в один день и на одном и том же приборе. Значение CV ОТ-цПЦР определяли по двум независимым воспроизведениям каждого разведения образца РНК.

Статистическая обработка

Линейность ОТ-ПЦР оценивали с помощью регрессионного анализа калибровочных кривых. Зависимость C_q от степени разведения образца для ОТ-рвПЦР и зависимость наблюдаемой концентрации РНК от ожидаемой для ОТ-цПЦР считали линейными при коэффициенте детерминации $R^2 > 0,8$. Чтобы оценить вариабельность наблюдений, определяли стандартное отклонение средних значений. Выпадающие значения C_q РНК исключали с помощью квартильного метода [15]. Для выявления корреляции между концентрацией РНК, полученной при ОТ-цПЦР, и показателями C_q , полученными при ОТ-рвПЦР, использовали коэффициент корреляции r -Пирсона. Относительную экспрессию $IFN-\beta$ по результатам ОТ-рвПЦР рассчитывали с помощью метода $\Delta\Delta C_q$ и нормализовали по референтным генам *SDHA* и *ACTB*. Нормализованную экспрессию $IFN-\beta$ по результатам ОТ-цПЦР рассчитывали как отношение концентрации мРНК $IFN-\beta$ к среднему геометрическому значению концентрации референтных генов. Расчеты производили с помощью программ MS Office EXCEL 2003, MaxStat Lite v.3.06 и CFX Manager.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Специфичность ПЦР

Выбранные пары праймеров для генов *ACTB*, *SDHA* и *IFN-β* показали высокую специфичность и синтезировали ампликоны ожидаемого размера без дополнительных или неспецифических полос при температуре

отжига 55°C (рис. 1.) Идентичные для всех генов условия проведения ПЦР позволили нам осуществить мультиплексирование реакции, повысив сопоставимость получаемых данных.

Результаты ОТ-рвПЦР показали четко выраженную симмоидную форму кривых амплификации целевых мРНК изучаемых генов и незначительную фоновую составляющую флуоресценции. На всех графиках кривые флуоресценции серийных десятикратных разведений РНК в диапазоне от 10^{-2} до 10^{-4} пересекали

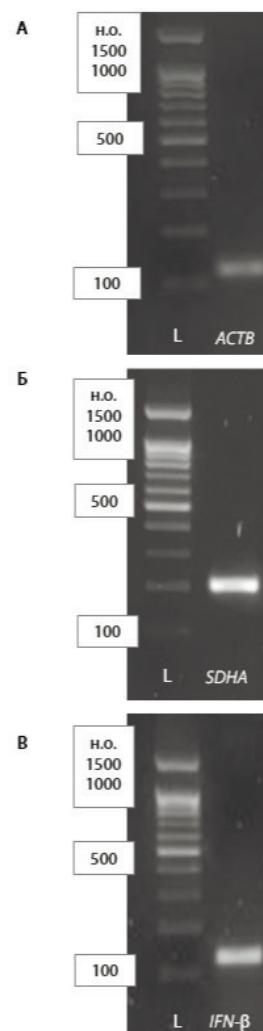


РИС. 1.

Специфичность ПЦР к фрагментам мРНК-транскриптов *ACTB*, *SDHA* и *IFN-β* рукокрылых при температуре отжига 55°C. А – ген *ACTB*, ожидаемая длина фрагмента 120 н.о.; Б – ген *SDHA*, ожидаемая длина фрагмента 209 н.о.; В – ген *IFN-β*, ожидаемая длина фрагмента 119 н.о. L – маркер молекулярного веса ДНК, фрагменты длиной 100, 500, 1000 и 1500 н.о. обозначены по краям электрофорерограмм

FIG. 1.

Specificity of PCR for fragments of *ACTB*, *SDHA* and *IFN-β* mRNA transcripts of bats at an annealing temperature of 55°C. A – *ACTB* gene, expected fragment length 120 bp; B – *SDHA* gene, expected fragment length 209 bp; B – *IFN-β* gene, expected fragment length 119 bp. L – DNA size ladder, the bands of 100, 500, 1000 and 1500 base pairs are labeled aside of the gel

пороговую линию с интервалом три цикла, что соответствует десятикратному разведению образцов. Образцы в разведении 10^{-5} для генов *ACTB* и *SDHA* на основе квартильного теста были отнесены к выпадающим значениям, и в дальнейшем анализе это разведение не учитывалось. В отрицательных контрольных образцах нарастание флуоресцентного сигнала не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии ДНК-контаминации и о специфичности детекции мРНК генов *ACTB*, *SDHA* и *IFN-β* в клетках рукокрылых. Общий динамический диапазон теста составил 10000:1.

Линейность и эффективность ПЦР

Значение коэффициента детерминации R^2 (линейность) в ОТ-рвПЦР превышало 0,99 для всех калибровочных кривых (рис. 2). Это позволяет утверждать, что во всех исследованных вариантах ОТ-рвПЦР зависимость Cq от концентрации целевой РНК соответствует регрессионной линейной модели и хорошо описывает наблюдаемые данные. Средние значения эффективности ОТ-рвПЦР попадали в диапазон оптимальных значений от 90 % до 110 % включительно [16, 17] и составили 105 % (*ACTB*), 92 % (*SDHA*) и 101 % (*IFN-β*) с угловыми коэффициентами калибровочных кривых 3,22, 3,53 и 3,31 соответственно.

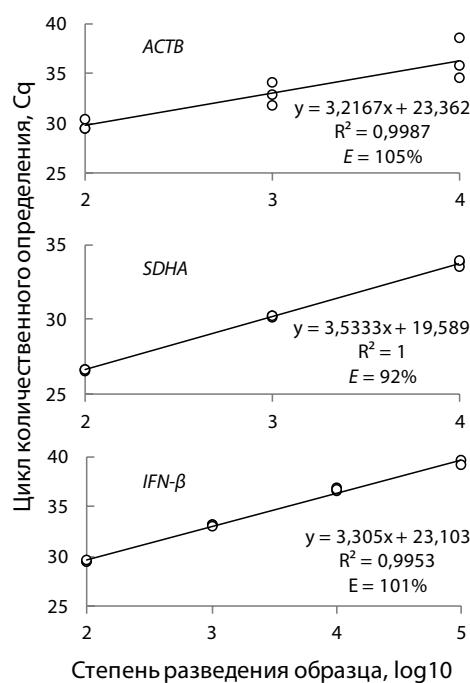


Рис. 2.

Оценка линейности (R^2) и эффективности (E) ОТ-рвПЦР с праймерами к генам рукокрылых: бета-актина (*ACTB*), субъединицы А сукцинатдегидрогеназного комплекса (*SDHA*) и интерферона бета (*IFN-β*). Планки погрешностей отражают стандартное отклонение по результатам трех повторов ОТ-рвПЦР

FIG. 2.

*Evaluation of the linearity (R^2) and efficiency (E) of RT-qPCR targeting bat genes for beta-actin (*ACTB*), succinate dehydrogenase subunit A (*SDHA*) and interferon beta (*IFN-β*). Error bars indicate standard deviations of three replicates of RT-qPCR*

В ОТ-цПЦР, при высоких нагрузках матрицы (разведение 1:100), положительные ячейки по поверхности чипа распределялись неравномерно с очевидным истощением к правому краю изображения. Визуально, погрешность занимала порядка 10–20 % емкости чипа (рис. 3, ряд « 1×10^{-2} »). Поскольку подобная картина воспроизводилась и во втором повторе ОТ-цПЦР (изображение доступно по запросу), можно предположить, что это явление не связано с дефектом одного конкретного чипа. Для установления природы и возможных последствий наблюдаемого неравномерного распределения положительных сигналов необходимы дополнительные исследования и оптимизация платформы SCI Digital S500 для работы с высокими (вплоть до насыщения) концентрациями мРНК. При разведениях матрицы РНК 1:1000 и 1:10000 распределение положительных ячеек на чипе было случайным и равномерным (рис. 3, ряды « 1×10^{-3} » и « 1×10^{-4} »), что позволило провести дальнейший анализ.

Теоретически, в серии десятикратных разведений суммарной матрицы, концентрация целевой мРНК должна изменяться также десятикратно с каждым разведением. Для оценки достоверности анализа ОТ-цПЦР на платформе SCI Digital S500 мы рассчитали ожидаемые концентрации мРНК, используя данные по разведению 1:100 в качестве исходных. Далее мы провели регрессионный анализ соответствия наблюдаемого изменения концентрации мРНК ожидаемым значениям.

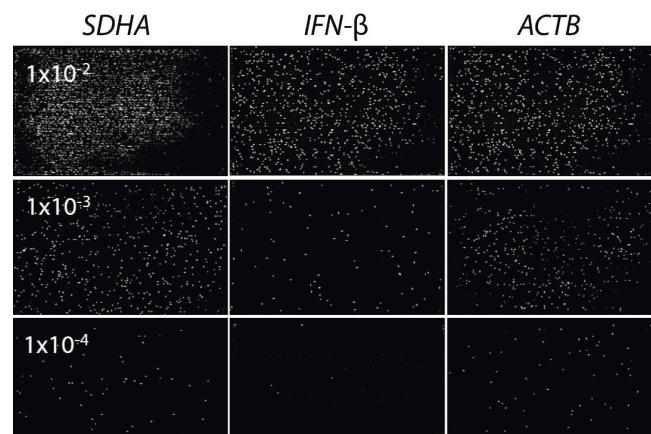


Рис. 3.

*Распределение положительных ячеек в чипах ОТ-цПЦР « 1×10^{-2} », « 1×10^{-3} » и « 1×10^{-4} » с мультиплексными ОТ-цПЦР-реакциями по каналам флуоресценции FAM (для детекции транскриптов *SDHA*), ROX (*IFN-β*) и Cy5 (*ACTB*). Степень разведения образца РНК в каждом чипе составляет 1:100, 1:1000 и 1:10000 соответственно. Белые точки означают положительный сигнал ПЦР-амплификации по соответствующему каналу*

FIG. 3.

*Positive droplets distribution in the chips « 1×10^{-2} », « 1×10^{-3} » and « 1×10^{-4} » with triple RT-dPCR reactions in the FAM (for detection of *SDHA* transcripts), ROX (*IFN-β*), and Cy5 (*ACTB*) fluorescence channels. The RNA template dilution in each chip was 1:100, 1:1000, and 1:10000, respectively. White dots indicate a positive PCR-amplification signal in the corresponding channel*

Оказалось, что реально наблюдаемые данные по всем генам-мишениям соответствуют ожидаемым и хорошо соответствуют линейной модели ($R^2 > 0,98$, рис. 4). Это позволяет предположить, что, несмотря на неравномерность распределения сигнала при высокой концентрации матрицы, полученные данные достоверно отображают реальную концентрацию мРНК и могут быть использованы для оценки экспрессии *IFN-β*.

Повторяемость ОТ-рвПЦР и ОТ-цПЦР-тестов

Коэффициенты вариации при оценке внутритестовой сходимости определения *SDHA*, *ACTB* и *IFN-β* приведены в таблице 1.

В клетках сибирской ночницы *MdbK3-14* детекция мРНК *IFN-β* была более стабильна при ОТ-рвПЦР, чем при ОТ-цПЦР ($CV = 0,2\%$ против $CV = 1,4\%$), хотя оба значения CV укладываются в оптимальный диапазон ($CV \leq 2\%$). Отмечена более высокая чувствительность ОТ-рвПЦР при детекции мРНК *IFN-β* – в разведении 10^{-5} мРНК стабильно детектировалась в ОТ-рвПЦР ($Cq = 39,9$, $CV = 0,3\%$), хотя в ОТ-цПЦР получены воспроизводимо отрицательные результаты (табл. 1). Поскольку и реакционные смеси и подготовка препаратов РНК были идентичны в обоих тестах, очевидно, требуется оптимизация условий эксперимента с учетом особенностей платформы цПЦР.

Стабильность детекции транскриптов гена *SDHA* при ОТ-цПЦР и ОТ-рвПЦР была сопоставимой ($CV = 0,8\%$ и $CV = 0,5\%$ соответственно) и соотносилась

с диапазоном приемлемых значений внутритестовой вариабельности.

Детекция мРНК *ACTB* при ОТ-цПЦР происходила равномерно во всех образцах ($CV = 0,8\%$), мало отклоняясь от среднего количественного значения. В то же время, при ОТ-рвПЦР была выявлена некоторая нестабильность детекции бета-актина ($CV = 3,6\%$). В настоящее время считается, что для получения валидных результатов количественной ПЦР, внутритестовая сходимость результатов должна соответствовать значениям $CV \leq 2\%$ [17]. Превышение допустимых значений коэффициента вариации указывает на более высокую изменчивость данных в исследуемой совокупности, что в случае с *ACTB*, вероятно, обусловлено техническими погрешностями при проведении ОТ-рвПЦР. Это сигнализирует о необходимости оптимизации условий ОТ-рвПЦР для повышения стабильности детекции мРНК *ACTB* на всех этапах эксперимента путем автоматизации большинства ручных процедур, таких как приготовление разведений образца РНК и внесение проб в ПЦР-смесь, что, вероятно, снизит вариабельность получаемых количественных данных.

Анализ согласованности результатов ОТ-рвПЦР и ОТ-цПЦР

Корреляционный анализ по Пирсону показал, что для всех исследованных генов значение Cq в ОТ-рвПЦР имеет очень сильную отрицательную корреляционную связь с концентрацией мРНК в ОТ-цПЦР

ТАБЛИЦА 1

ПОВТОРЯЕМОСТЬ ОТ-РВПЦР И ОТ-ЦПЦР ПРИ ДЕТЕКЦИИ МРНК ГЕНОВ *ACTB*, *SDHA* И *IFN-β* В КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ *MdbK3-14*

TABLE 1

REPEATABILITY OF RT-qPCR AND RT-dPCR ASSAYS FOR mRNA OF *ACTB*, *SDHA* AND *IFN-β* GENES IN *MdbK3-14* CELL LINE

Ген	Разведение РНК	Цифровая ОТ-ПЦР, мРНК-транскрипты, log ₁₀ копий/мкл			ОТ-ПЦР в реальном времени, Сq		
		log ₁₀ копий/мкл	SD	CV, %	в.т.*Сq	SD	CV, %
<i>IFN-β</i>	10^{-2}	2,8	1,5	0,8	30,2	0,1	0,1
	10^{-3}	1,6	0,8	1,2	34,1	0,1	0,1
	10^{-4}	0,5	0	1,5	37,1	0,6	0,3
	10^{-5}	0	0	0	39,9	0,6	0,3
Средняя внутритестовая повторяемость детекции <i>IFN-β</i> , %: 1,4				Средняя внутритестовая повторяемость детекции <i>IFN-β</i> , %: 0,2			
<i>SDHA</i>	10^{-2}	3,5	1,8	0,3	26,7	0,02	0,1
	10^{-3}	2,6	1,5	0,8	30,2	0,05	0,2
	10^{-4}	1,6	0,8	1,3	33,7	0,23	0,7
Средняя внутритестовая повторяемость детекции <i>SDHA</i> , %: 0,8				Средняя внутритестовая повторяемость детекции <i>SDHA</i> , %: 0,5			
<i>ACTB</i>	10^{-2}	3,4	2,4	1	29,9	0,51	1,7
	10^{-3}	2,6	1,1	0,5	32,9	1,11	3,4
	10^{-4}	1,6	0,7	1	36,3	2,03	5,6
Средняя внутритестовая повторяемость детекции <i>ACTB</i> , %: 0,8				Средняя внутритестовая повторяемость детекции <i>ACTB</i> , %: 3,6			

Примечание: * – «в.т. Сq» – средние циклы количественного определения четырех внутритестовых повторов.

(рис. 5). Таким образом, количественные оценки концентрации мРНК, полученные на основе ОТ-рвПЦР и ОТ-цПЦР анализов, хорошо согласуются друг с другом и описываются обратной линейной зависимостью, при которой увеличение концентрации молекул мРНК в ОТ-цПЦР соответствует уменьшению значений Сq.

Оценка фоновой экспрессии *IFN-β* в клеточной линии *MdbK3-14*

Полученные результаты позволяют предположить, что в клеточной линии *MdbK3-14* идет непрерывная фоновая экспрессия бета-интерферона (рис. 6). Можно отметить, что при измерении с помощью ОТ-цПЦР уровень экспрессии оказался примерно в 10 раз ниже, чем экспрессия генов домашнего хозяйства (в среднем $0,13 \pm 0,05$ отн.ед.), тогда как в ОТ-рвПЦР экспрессия *IFN-β* и референтных генов была сопоставима ($0,97 \pm 0,15$ отн.ед.).

Наблюдаемые различия в относительных уровнях экспрессии *IFN-β* можно объяснить двумя фактами. С одной стороны, показатели экспрессии *IFN-β* в ОТ-цПЦР возможно несколько занижены за счет технических проблем. Действительно, наблюдаемая

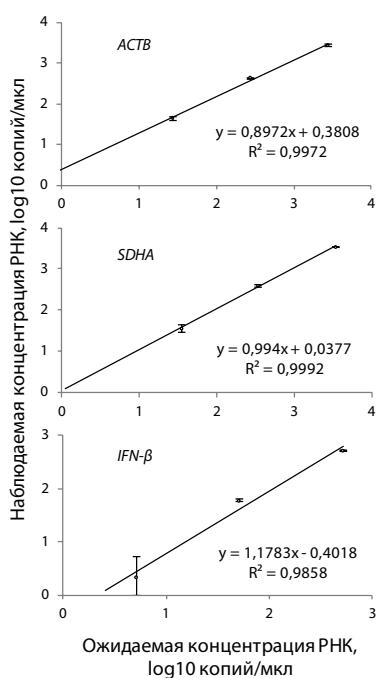


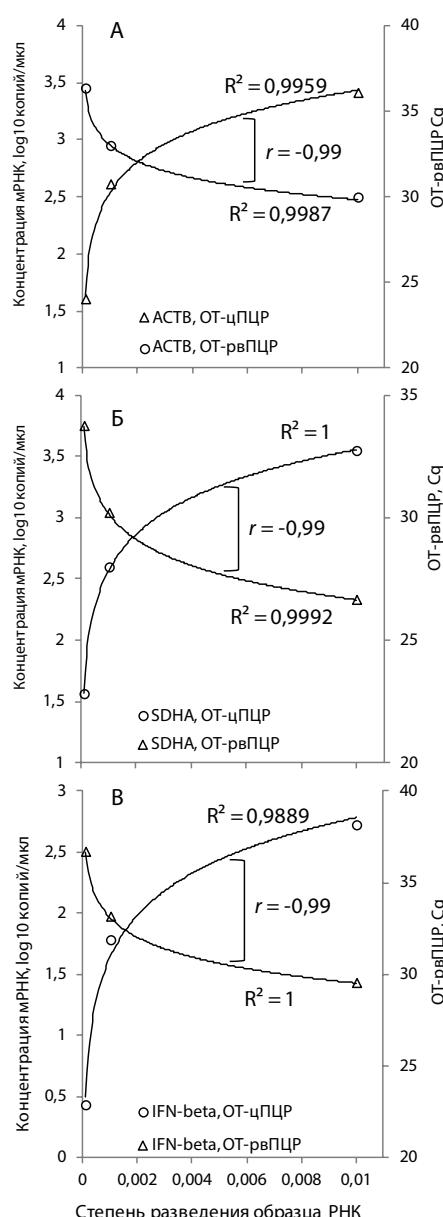
Рис. 4.

Линейность ОТ-цПЦР (R^2) оценивали с помощью линейной регрессии на основе изменения наблюдаемых концентраций мРНК в сравнении с изменением расчётных ожидаемых концентраций. Концентрации РНК выражали в логарифмической форме (log10). Планки погрешностей отражают стандартное отклонение по результатам двух повторов ОТ-цПЦР

FIG. 4.

The linearity (R^2) of the RT-dPCR was evaluated using linear regression model of observed changes in mRNA concentrations in comparison to the changes in estimated expected concentrations. RNA concentrations were expressed in log10. Error bars represent the standard deviation of two RT-dPCR replicates

неравномерность в распределении положительных ячеек на чипе (рис. 3) может существенно влиять на точность измерения мРНК. С другой стороны, высокая вариабельность уровней экспрессии *IFN-β* в ОТ-рвПЦР



Зависимость средних значений Сq и концентрации транскриптов мРНК генов рукокрылых: А – бета-актина (ACTB), Б – субъединицы А сукцинатдегидрогеназного комплекса (SDHA), В – интерферона бета (IFN-β). Сплошной чертой обозначены линии тренда (логарифмическая аппроксимация); R^2 – достоверность аппроксимации; r – коэффициент корреляции Пирсона

FIG. 5.

There are strong negative correlation between mean Cq values and mRNA transcripts targeting bat genes. A –beta-actin (ACTB), B – succinate dehydrogenase subunit A (SDHA), B –interferon beta (IFN-β). Solid lines reflect the logarithmic trend model; R^2 reflects the goodness of fit of logarithmic model; r – Pearson's correlation coefficient between two datasets (brackets)

делает диапазон реальных значений довольно широким – от 0,4 до 1,6 отн. ед. (рис. 6). Комбинируя оба подхода, можно предположить, что реальный фоновый уровень экспрессии *IFN-β* находится в диапазоне от 0,2 до 1.

В целом, фоновый уровень экспрессии *IFN-β* сопоставим или несколько ниже, чем экспрессия белков домашнего хозяйства, в частности бета-актина и субъединицы А сукцинатдегидрогеназного комплекса. Возможно, это свидетельствует о наличии функциональной роли интерферона бета в поддержании жизнеспособности клеток почек *M. sibiricus*, либо о непрерывной активации системы врождённого иммунного ответа в организме сибирской ночницы.

Таким образом, показатели линейности, чувствительности и повторяемости ОТ-рвПЦР и ОТ-цПЦР указывают на то, что для достоверной оценки врожденного иммунного ответа необходимо повысить чувствительность ОТ-цПЦР *IFN-β* и повысить воспроизводимость ОТ-рвПЦР в отношении АСТВ. Количественное определение мРНК *SDHA* проходит корректно в обоих вариантах ОТ-ПЦР и не требует оптимизации.

Ранее было установлено, что результаты, полученные с помощью ОТ-цПЦР, сопоставимы с ОТ-рвПЦР, при этом цПЦР демонстрирует более высокую чувствительность при оценке концентрации РНК [18], детектируя следовые количества матрицы в образце. В указанном исследовании анализ ОТ-цПЦР позволял количественно определить РНК вируса гепатита В (ВГВ, HBV) в образцах сыворотки с концентрацией всего лишь 10^2 копий/мл. Показано также, что ОТ-цПЦР улучшает интерпретацию значений Сq ОТ-ПЦР в диагностике коронавируса SARS-CoV-2, поэтому может применяться как вспомогательный метод для повышения точности и достоверности количественного определения концентрации РНК и более корректной интерпретации результатов ОТ-ПЦР [19]. Полученные нами результаты хорошо согласуются с опубликованными данными, и мы полагаем, что в исследованиях экспрессии генов ОТ-цПЦР является очень ценным инструментом, особенно перспективным при необходимости изучения малых различий в уровнях экспрессии целевых генов. Однако, такие особенности как высокая стоимость расходных материалов (прежде всего, чипов), относительно большие затраты труда и времени при подготовке и проведении цПЦР, необходимость дополнительной оптимизации и валидации ОТ-ПЦР для конкретной технологической платформы цПЦР, затрудняют исследования больших наборов образцов. Следует отметить, что для проведения валидации процедуры ОТ-цПЦР необходимо использовать минимум три синтетических положительных контрольных образца РНК с заведомо известной концентрацией, моделирующих высокую (10000–10000000 копий на реакцию), среднюю (100–10000) и низкую (1–100) нагрузку целевых фрагментов. Результаты ОТ-цПЦР можно будет считать достоверными в том случае, если в каждом из диапазонов наблюдаемые концентрации РНК совпадут с ожидаемыми. Такое осложнение процедуры ПЦР особенно существенно

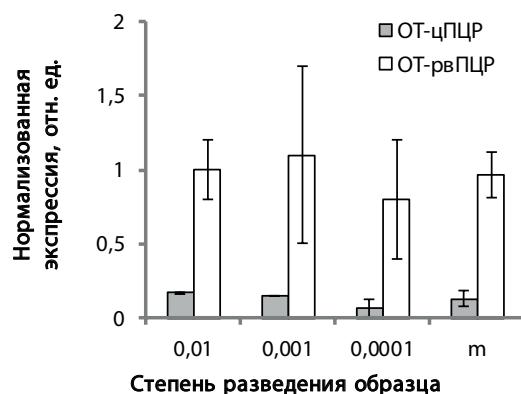


РИС. 6.

Относительная нормализованная экспрессия *IFN-β* в клеточной линии *MdbK3-14*. Планки погрешностей отражают стандартное отклонение средних значений; *m* – средний уровень экспрессии *IFN-β* в трех разведениях образцов РНК. Значения экспрессии нормализованы относительно референс-генов *ACTB* и *SDHA* и отображены относительно нулевого уровня экспрессии

FIG. 6.

Relative normalized expression of *IFN-β* in the *MdbK3-14* cell line. Error bars represent the standard deviation of the mean values; *m* – the mean expression level of *IFN-β* in three dilutions of RNA samples. Expression values are normalized to the reference genes *ACTB* and *SDHA* and are shown relative to the zero expression level

в случае использования нескольких целевых и референтных генов с учетом полноценного набора контрольных тестов в последующих рутинных постановках ОТ-цПЦР. Это подразумевает использование в каждом запуске ОТ-цПЦР отрицательного контрольного образца (без матрицы) для контроля контаминации при очистке образца РНК, подготовке реакционной смеси и загрузке чипа, и одного положительного контрольного образца с известной концентрацией каждой из целевых матриц для подтверждения эффективности реакции. Кроме того, желательно в каждой индивидуальной реакции использовать внутренний контрольный образец РНК с известной концентрацией для оценки реальной эффективности ОТ-ПЦР и наличия ингибиторов в каждом исследуемом образце РНК. В связи с этим, на данном этапе развития технологии, для масштабных скрининговых исследований научного или медицинского назначения более предпочтительными, по нашему мнению, являются рутинные тесты в формате ОТ-рвПЦР, а ОТ-цПЦР целесообразно использовать в качестве вспомогательного подтверждающего метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования двумя независимыми методами (количественная ОТ-ПЦР и цифровая ОТ-ПЦР) показано, что в клеточной линии почки сибирской ночницы наблюдается не индуцированная фоновая экспрессия бета-интерферона. Уровень экспрессии сопоставим или несколько ниже, чем экспрессия белков

домашнего хозяйства, в частности, бета-актина и субъединицы А сукцинатдегидрогеназного комплекса.

Разработанные наборы праймеров и зондов пригодны для детекции мРНК генов *ACTB*, *SDHA* и *IFN-β* в клетках рукокрылых. Оба использованных в работе подхода – как ОТ-рвПЦР, так и ОТ-цПЦР – продемонстрировали сопоставимую линейность и дали статистически сходные результаты. Проведение ОТ-рвПЦР требует более тщательной оптимизации для снижения технических погрешностей и вариабельности определения концентрации мРНК, однако ОТ-рвПЦР имеет меньшее время выполнения и является более экономичным подходом, чем ОТ-цПЦР.

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, Иркутск.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ботвинкин А.Д. Вирусы и летучие мыши: междисциплинарные проблемы. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(4): 259-268. [Botvinkin AD. Viruses and bats: interdisciplinary problems. *Voprosy virusologii*. 2021; 66(4): 259-268. (In Russ.)]. doi: 10.36233/0507-4088-79
2. Baker ML, Schountz T, Wang LF. Antiviral immune responses of bats: a review. *Zoonoses Public Health*. 2013; 60(1): 104-16. doi: 10.1111/j.1863-2378.2012.01528.x
3. Liang YZ, Wu LJ, Zhang Q, et al. Cloning, expression, and antiviral activity of interferon β from the Chinese microbat, *Myotis davidii*. *Virol Sin.* 2015; 30(6): 425-32. doi: 10.1007/s12250-015-3668-2
4. Li J, Zhang G, Cheng D, Ren H, et al. Molecular characterization of RIG-I, STAT-1 and IFN-beta in the horseshoe bat. *Gene*. 2015; 561(1): 115-23. doi: 10.1016/j.gene.2015.02.013
5. Hölzer M, Schoen A, Wulle J, et al. Virus- and Interferon Alpha-Induced Transcriptomes of Cells from the Microbat *Myotis daubentonii*. *iScience*. 2019; 19: 647-661. doi: 10.1016/j.isci.2019.08.016
6. Schountz T, Baker ML, Butler J, Munster V. Immunological Control of Viral Infections in Bats and the Emergence of Viruses Highly Pathogenic to Humans. *Front Immunol.* 2017; 8: 1098. doi: 10.3389/fimmu.2017.01098
7. Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113(10): 2696-701. doi: 10.1073/pnas.1518240113
8. Ляпунова Н.А., Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А. Оптимизация методики количественной ОТ-ПЦР для оценки концентрации геномной +РНК вируса клещевого энцефалита. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 116-121. [Liapunova NA, Khasnatinov MA, Danchinova GA. Optimization of a Quantitative Real-Time RT-PCR Technique for Evaluation of Concentration of Genomic +RNA of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4(5): 116-121. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.18
9. Ляпунова Н.А., Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А. Особенности репродукции вируса клещевого энцефалита в новой перевиваемой линии клеток сибирской ночной Myotis sibiricus (Kastschenko, 1905). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 271-275. [Liapunova NA, Khasnatinov MA, Danchinova GA. Features of Reproduction of Tick-Borne Encephalitis Virus in a New Cell Line of the Siberian Bat Myotis sibiricus (Kastschenko, 1905). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(6): 271-275. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.36
10. Ляпунова Н.А. Особенности репродукции вируса клещевого энцефалита в перевиваемых линиях клеток диких млекопитающих – резервуарных и случайных хозяев вируса. Автореф. дис. канд. биол. наук. Кольцово: ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»; 2021. [Liapunova NA. Features of reproduction of tick-borne encephalitis virus in transplantable cell lines of wild mammals – reservoir and accidental hosts of the virus. Avtoref. dis. kand. biol. nauk. Kol'tsovo: FBUN GNTS VB «Vektor»; 2021. (In Russ.)].
11. Gu Y, Tang S, Wang Z, et al. A pan-cancer analysis of the prognostic and immunological role of β -actin (ACTB) in human cancers. *Bioengineered*. 2021; 12(1): 6166-6185. doi: 10.1080/21655979.2021.1973220
12. Higuera A, Muñoz M, López MC, et al. Succinate dehydrogenase gene as a marker for studying *Blastocystis* genetic diversity. *Helion*. 2020; 6(11): e05387. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05387
13. Ляпунова Н.А., Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Соловаров И.С. Разработка ОТ-рвПЦР для оценки экспрессии генов «домашнего хозяйства» *ACTB* и *SDHA* в культурах клеток млекопитающих-хозяев зоонозных инфекций. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(5): 84-95. [Liapunova NA, Khasnatinov MA, Danchinova GA, Sоловаров IS. Development of RT-qPCR assay for assessing the expression of ACTB and SDHA housekeeping genes in the cell cultures of mammalian hosts of zoonotic infections. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(5): 84-95. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.9
14. Taylor SC, Laperriere G, Germain H. Droplet digital PCR versus qPCR for gene expression analysis with low abundant targets: from variable nonsense to publication quality data. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 2409. doi: 10.1038/s41598-017-02217-x
15. Walpole RE, Myers RH, Myers SL, et al. *Probability and statistics for engineers and scientists*, 8th ed. Upper Saddle River: Pearson Education. 2007: 791.
16. Rogers-Broadway KR, Karteris E. Amplification efficiency and thermal stability of qPCR instrumentation: Current landscape and future perspectives. *Exp Ther Med.* 2015; 10(4): 1261-1264. doi: 10.3892/etm.2015.2712
17. Hays A, Islam R, Matys K, et al. Best Practices in qPCR and dPCR Validation in Regulated Bioanalytical Laboratories. *AAPS J.* 2022; 24(2): 36. doi: 10.1208/s12248-022-00686-1

18. Limothai U, Chuaypen N, Poovorawan K, et al. Reverse transcriptase droplet digital PCR vs reverse transcriptase quantitative real-time PCR for serum HBV RNA quantification. *J. Med. Virol.* 2020; 92(12): 3365-3372. doi: 10.1002/jmv.25792

19. Whale AS, von der Heide EK, Kohlenberg M, et al. Digital PCR can augment the interpretation of RT-qPCR Cq values for SARS-CoV-2 diagnostics. *Methods.* 2022; 201: 5-14. doi: 10.1016/j.ymeth.2021.08.006

Сведения об авторах

Ляпунова Наталья Андреевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: nataly2193@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6039-0854>

Хаснатинов Максим Анатольевич – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории трансмиссивных инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: khasnatinov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8441-3640>

Данчинова Галина Анатольевна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: dan-chin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6705-3970>

Соловаров Иннокентий Сергеевич – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: keschass@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9936-5330>

Information about the authors

Natalia A. Liapunova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: nataly2193@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6039-0854>

Maxim A. Khasnatinov – Dr. Sc. (Biol.), Chief Researcher, Head of the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: khasnatinov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8441-3640>

Galina A. Danchinova – Dr. Sc. (Biol.), Chief Researcher at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: dan-chin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6705-3070>.

Innokentii S. Solovarov – Cand. Sc. (Biol.), Junior Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: keschass@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9936-5330>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

СОСТОЯНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПО ОТДЕДЬНЫМ ВАКЦИНОУПРАВЛЯЕМЫМ ИНФЕКЦИЯМ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

Баянова Т.А.

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

Автор, ответственный за переписку:
Баянова Татьяна Александровна,
e-mail: bayanova_tanya@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Успехи вакцинопрофилактики на современном этапе неоспоримы. Однако эпидемиологические особенности отдельных инфекций диктуют необходимость оптимизации этого профилактического мероприятия. Данное исследование посвящено эпидемиологическому анализу заболеваемости корью и коклюшем, как инфекциям с доказанной эпидемиологической эффективностью проводимой вакцинопрофилактики, но при этом, характеризуется ростом уровня заболеваемости на протяжении последних лет. Ветряная оспа и менингококковая инфекция – нозологические формы, несмотря на сохраняющуюся эпидемиологическую, социальную и экономическую значимость, характеризуются селективным подходом к вакцинации населения.

Цель исследования. Изучение интенсивности эпидемического процесса инфекций с разными стратегиями вакцинации на примере коклюша, кори, ветряной оспы, менингококковой инфекции для обоснования оптимизации тактики вакцинопрофилактики в регионе.

Материалы и методы. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости коклюшем, корью, ветряной оспой, менингококковой инфекцией проведен по ранее опубликованным данным и отчетным формам Управления Роспотребнадзора по Иркутской области за период 1955–2023 гг.

Результаты. Внедрение массовой вакцинации против коклюша и кори в Национальный календарь профилактических прививок способствовало снижению заболеваемости. Период 2014–2023 гг. в регионе характеризовался неравномерным распределением показателей с тенденцией к росту по данным инфекциям (Тпр. составил 15,1 и 18,7 % соответственно). Показано, что на фоне селективной стратегии вакцинации против менингококковой инфекции и ветряной оспы отмечается снижение заболеваемости до 2021 г. При этом между числом привитых и уровнями заболеваемости прослеживаются прямые корреляционные зависимости ($\rho = 0,952$, $p = 0,842$ при $p < 0,05$ соответственно).

Заключение. Полученные результаты исследования необходимы для оптимизации имеющейся программы вакцинопрофилактики в регионе. Внедрение ревакцинации детей, подростков и взрослых против коклюша, когортной вакцинации детей против ветряной оспы и менингококковой инфекции позволяют снизить бремя инфекций с разными стратегиями вакцинации на уровне субъекта Российской Федерации.

Ключевые слова: вакциноуправляемые инфекции, региональный календарь профилактических прививок, эпидемиологический анализ, состояние заболеваемости, вакцинопрофилактика, стратегия вакцинации

Статья поступила: 14.03.2025

Статья принята: 17.09.2025

Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Баянова Т.А. Состояние заболеваемости по отдельным вакциноуправляемым инфекциям в Иркутской области в разные периоды вакцинопрофилактики. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 244–253. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.26

MORBIDITY STATUS FOR SELECTED VACCINE-PREVENTABLE INFECTIONS IN THE IRKUTSK REGION IN DIFFERENT PERIODS OF VACCINE PREVENTION

Bayanova T.A.

Irkutsk State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian
Federation (Krasny Vosstaniya str., 1,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana A. Bayanova,
e-mail: bayanova_tanya@mail.ru

RESUME

Background. The success of vaccination prevention at the present stage is undeniable. However, the epidemiological features of individual infections dictate the need of optimizing this preventive measure. This study is devoted to the epidemiological analysis of measles and whooping cough morbidity as infections with proven epidemiological effectiveness of the conducted vaccination, but at the same time, characterized by an increase in the incidence rate over the past years. Chickenpox and meningococcal infection are nosological forms, despite the continuing epidemiological, social and economic significance, characterized by a selective approach to vaccination of the population.

The aim. Study intensity of the epidemic process of infections with different vaccination strategies using the example of whooping cough, measles, chickenpox, meningococcal infection to justify the optimization of vaccination prevention tactics in the region.

Materials and methods. A retrospective epidemiological analysis of the incidence of whooping cough, measles, chickenpox, and meningococcal infection was conducted using previously published data and reporting forms from the Office of Rospotrebnadzor for the period 1955–2023 in the Irkutsk region.

Results. The introduction of mass vaccination against whooping cough and measles in the National Immunization Schedule has contributed to a decrease in morbidity. The period 2014–2023 in the region was characterized by an uneven distribution of indicators with an upward trend for these infections ($T_{grow.}$ was 15.1 and 18.7 %, respectively). It has been shown that against the background of a selective vaccination strategy against meningococcal infection and chickenpox, a decrease in morbidity is observed until 2021. At the same time, direct correlations are observed between the number of vaccinated and morbidity levels ($\rho = 0.952$, $p = 0.842$ at $p < 0.05$, respectively).

Conclusion. The obtained results of the study are necessary for optimization of the existing vaccination prevention program in the region. The introduction of revaccination of children, adolescents and adults against whooping cough, cohort vaccination of children against chickenpox and meningococcal infection will reduce the burden of infections with different vaccination strategies at the level of the subject of the Russian Federation.

Key words: vaccine-preventable diseases, regional calendar of preventive vaccinations, epidemiological analysis, morbidity status, vaccination prevention, vaccination strategy

Received: 14.03.2025

Accepted: 17.09.2025

Published: 26.11.2025

For citation: Bayanova T.A. Morbidity status for selected vaccine-preventable infections in the Irkutsk region in different periods of vaccine prevention. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 244-253. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.26

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе вакцинопрофилактика является приоритетной частью охраны здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, для отдельных инфекций – единственным эффективным мероприятием для предупреждения возникновения инфекционных болезней, их снижения и ликвидации. На территории Российской Федерации (РФ) вакцинопрофилактика прошла путь от первого отечественного списка рекомендуемых прививок «О сроках проведения предохранительных прививок детям» разработанного в 1958 г. до календаря профилактических прививок с присвоением статуса «Национального» в 2001 г. с постепенным его расширением и включением инфекций, против которых государство гарантирует защиту [1].

Благодаря успешной реализации программ вакцинопрофилактики достигнуто устойчивое эпидемиологическое благополучие по ряду инфекций: дифтерия, краснуха, вирусный гепатит В, столбняк [2].

В настоящее время в соответствии с Приказом Минздрава России № 1122н от 06.12.2021 г. (с изм. 2023 г.) «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» проводится плановая вакцинация детей и взрослых, а также для отдельных категорий граждан предусмотрена вакцинация по эпидемическим показаниям от достаточно большого числа инфекционных заболеваний. Кроме того, распоряжением Правительства РФ от 18.09.2020 г. № 2390-р утверждена Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г., предполагающая поэтапное расширение Национального календаря профилактических прививок (НКПП).

Ряд субъектов с учетом особенностей эпидемиологии инфекционных заболеваний активно разрабатывают и внедряют в практику региональные календари профилактических прививок. Такая мера позволяет дополнительно прививать население от инфекций, вакцинация против которых в данный момент не входит в НКПП или осуществляется по эпидемическим показаниям [3-6]. Развитие региональных программ вакцинации отвечает ключевым целям Стратегии развития иммунопрофилактики в РФ [7].

На территории Иркутской области, как и в целом по РФ, на протяжении ряда лет не регистрируются дифтерия, столбняк, эпидемический паротит, краснуха, на спорадическом уровне регистрируется число заболевших острым гепатитом В [8]. Кроме того, в регионе накоплен достаточно успешный опыт вакцинации по эпидемическим показаниям [9, 10].

Несмотря на то, что эпидемиологическая ситуация по вакциноуправляемым инфекциям в регионе на протяжении ряда лет благополучная, существует объективная необходимость дополнительного изучения заболеваемости и оптимизации вакцинопрофилактики

инфекций с универсальной и селективной стратегиями вакцинации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение интенсивности эпидемического процесса инфекций с разными стратегиями вакцинации на примере коклюша, кори, ветряной оспы, менингококковой инфекции для обоснования оптимизации тактики вакцинопрофилактики в регионе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с одобрения этического комитета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 07.03.2022 г.). Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости глубиной более 60-ти лет. Динамика заболеваемости корью и коклюшной инфекцией совокупного населения области реконструирована за период 1955–2023 гг.; динамика заболеваемости ветряной оспой и менингококковой инфекцией – за период 1980–2023 гг. на основе данных, опубликованных ранее [11] и текущих данных официальной медицинской статистики. Более подробно проведен анализ заболеваемости по изучаемым инфекциям совокупного населения и детей разных возрастных групп в 2014–2023 гг. по данным федерального государственного статистического наблюдения (форма 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Объемы вакцинации против ветряной оспы и менингококковой инфекции с 2014 г. по 2023 г. представлены по данным федерального государственного статистического наблюдения (форма 5 «Сведения о профилактических прививках»).

Показатели заболеваемости в разных возрастных группах изучены за последние 10 лет (2014–2023 гг.), где были выделены следующие периоды: 2014–2019 гг. (период до распространения инфекции COVID-19); 2020–2022 гг. (период распространения инфекции COVID-19); 2023 г. (последний год анализа). По кори данный анализ проведен за период с 2011 г. до 2023 г. (10 лет наблюдения), поскольку в 2014 г., 2021 г. и в 2022 г. случаев кори в регионе не было зарегистрировано.

Описательные эпидемиологические методы были применены для выявления особенностей многолетней динамики заболеваемости по изучаемым инфекциям и распределения заболеваемости по возрастным группам. Анализ динамического ряда (расчет интенсивных и экстенсивных показателей, среднегодовых темпов прироста/снижения (Тпр./сниж.), коэффициентов корреляции Спирмена, уравнений регрессии), графическое представление данных выполнены в программе Microsoft Office Excel 2011. Рассчитаны доверительные интервалы с уровнем значимости 95% (95% ДИ) для оценки статистической значимости различий относительных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После введения массовой вакцинации против коклюша в РФ в 1957 г. отмечалось повсеместное снижение заболеваемости [12]. В Иркутской области за 10 лет применения вакцины уровень заболеваемости снизился в 10 раз с 450 на 100 тыс. до 41,5 на 100 тыс. и на протяжении последующих 50-ти лет среднемноголетний показатель (СМП) находился на уровне 8,2 [6,0÷10,4] на 100 тыс. ($T_{\text{сниж.}}$ – 2,2 %, коэффициент регрессии – -3,5). При этом период 2014–2023 гг. характеризовался неравномерным распределением показателей заболеваемости, уровень заболеваемости варьировал от 0,79 [0,49÷1,1] до 3,4 [1,8÷5,0] на 100 тыс. с тенденцией к росту (коэффициент регрессии составил 1,8, $T_{\text{пр.}}$ – 15,1 %). В 2023 г. зарегистрировано рекордное число больных коклюшем – 834 случая, с показателем 36,2 [33,5÷38,9] на 100 тыс. среди совокупного населения и 136,9 [129,5÷144,3] на 100 тыс. среди детей до 17 лет (рис. 1). Данные изменения происходили на фоне достижения регламентированных показателей охвата профилактическими прививками среди детей – 97,0–98,0 % и выше [8].

В возрастной структуре заболевших преобладали дети до 17 лет, удельный вес которых в разные годы составлял от 90,2 до 93,3 %. Доля лиц старше 18 лет менялась незначительно – от 6,7 до 9,8 %. Среди детей разных возрастных групп преобладали дети до 2-х лет и 7–14 лет: 33,1 [29,4÷36,8] и 37,1 [29,8÷44,4] %, соответственно.

Динамика заболеваемости корью совокупного населения также имела выраженную тенденцию к снижению в изучаемом периоде, коэффициент регрессии

составил -19,0 (рис. 2). Период элиминации кори (с 2001 г.) характеризовался регистрацией единичных случаев заболевания в разные годы с максимальным числом заболевших в 2023 г. – 59, показатель 2,5 [2,0÷3,0] на 100 тыс., $T_{\text{пр.}}$ за 2014–2023 гг. составил 18,7 %. Показатели охвата профилактическими прививками среди детей и взрослых поддерживались на регламентированных уровнях – 98,0 % и выше [8].

В структуре заболевших преобладали дети до 17 лет, удельный вес которых варьировал от 56,4 до 62,7 %. Исключение составил период 2020–2022 гг., когда случаи кори были зарегистрированы только в 2020 г. и только среди взрослых (2 случая с показателем 0,1 на 100 тыс.).

Уровень заболеваемости менингококковой инфекцией (МИ) за период наблюдения имел неуклонную тенденцию к снижению, показатели регистрировались в пределах 7,6 [6,4÷8,8]–0,42 [0,22÷0,62] на 100 тыс. (рис. 3). Поскольку в статистических отчетных формах об инфекционных заболеваниях с 2020 г. учету подлежат только генерализованные формы МИ (ГФМИ), более подробно представлена динамика заболеваемости ГФМИ за период 2014–2023 гг. Так, СМП заболеваемости ГФМИ среди совокупного населения составил 0,4 [0,25÷0,55] на 100 тыс., уровень заболеваемости варьировал от 0,13 [0,03÷0,23] до 0,87 [0,57÷1,17] на 100 тыс. Период 2020–2022 гг. характеризовался выраженным снижением показателей, как при большинстве инфекций с воздушно-капельным путем передачи, в 2023 г. был зарегистрирован рост уровня заболеваемости в 2,3 раза. В возрастной структуре заболевших удельный вес детей до 17 лет преобладал – 79,0 %.

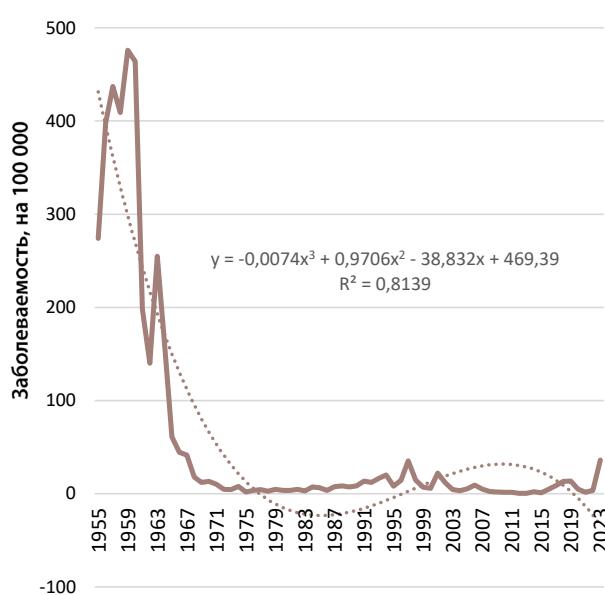


РИС. 1.

Многолетняя динамика заболеваемости коклюшем совокупного населения Иркутской области за период с 1955 г. по 2023 г. (слева) и за период с 2014 г. по 2023 г. (справа)

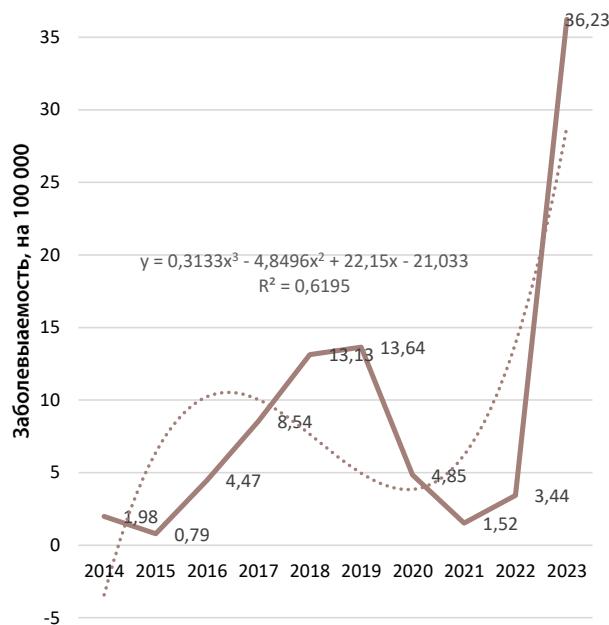


FIG. 1.

Long-term dynamics of whooping cough incidence in the total population of the Irkutsk region for the period from 1955 to 2023 (left) and for the period from 2014 to 2023 (right)

Несмотря на относительно невысокие показатели заболеваемости МИ и ГФМИ, показатель летальности оставался достаточно высоким. Средняя летальность за период наблюдения составила 21,4 %, по годам варьировала от 10,0 до 42,5 %.

Данные изменения заболеваемости и летальности происходили на фоне проведения выборочной (секретивной) вакцинации населения по эпидемическим

показаниям. Период 2014–2023 гг. характеризовался статистически значимым снижением уровня заболеваемости в 2,9 раза ($p < 0,05$). При этом между числом привитых и уровнем заболеваемости МИ и ГФМИ отмечена прямая корреляционная связь (0,952, $p < 0,05$).

Уровень заболеваемости ветряной оспой (ВО) за период наблюдения оставался стабильно высоким, СМП составил 573,2 [563,6÷582,8] на 100 тыс. В многолетней

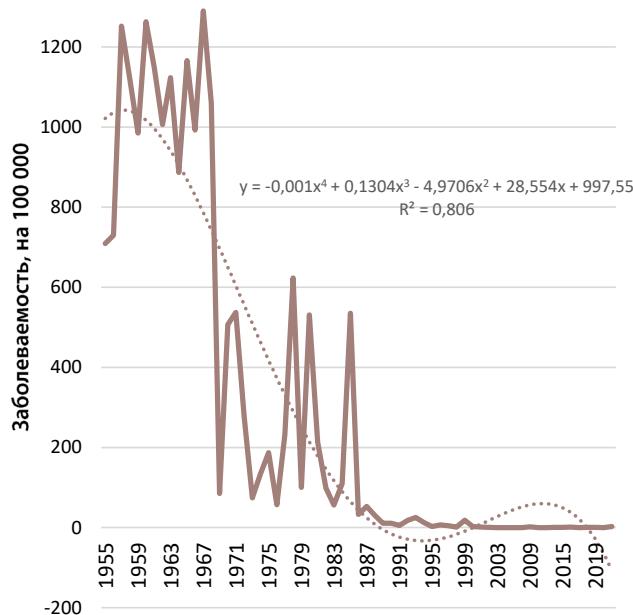


РИС. 2.

Многолетняя динамика заболеваемости корью совокупного населения Иркутской области за период с 1955 г. по 2023 г. (слева) и за период с 2011 г. по 2023 г. (справа)

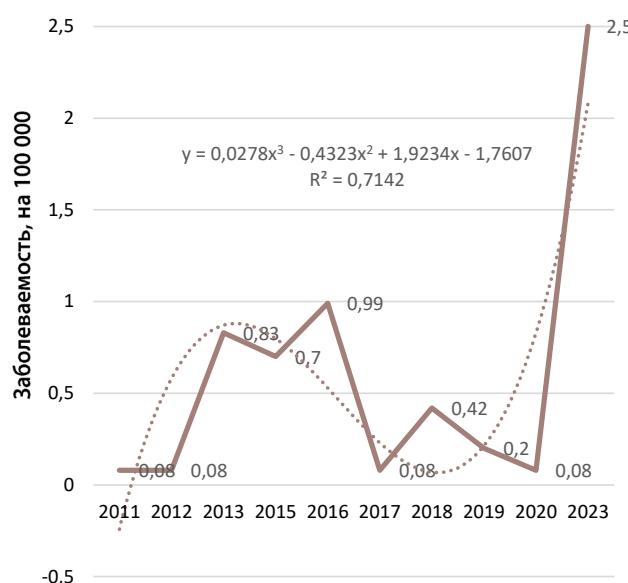


FIG. 2.

Long-term dynamics of measles incidence in the total population of the Irkutsk region for the period from 1955 to 2023 (left) and for the period from 2011 to 2023 (right)

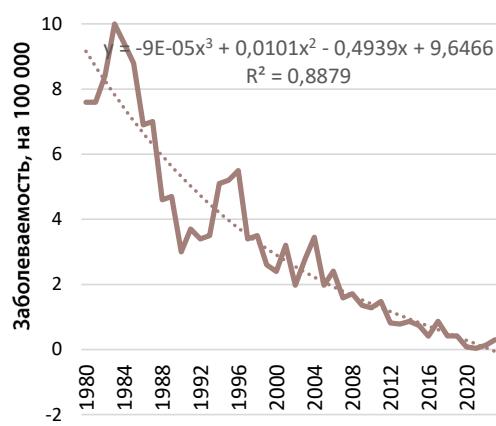


РИС. 3.

Многолетняя динамика заболеваемости менингококковой инфекцией совокупного населения Иркутской области за период с 1980 г. по 2019 г. (период 2020–2023 гг. динамика заболеваемости ГФМИ слева и динамика заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции и число привитых за период с 2014 г. по 2023 г. (справа)

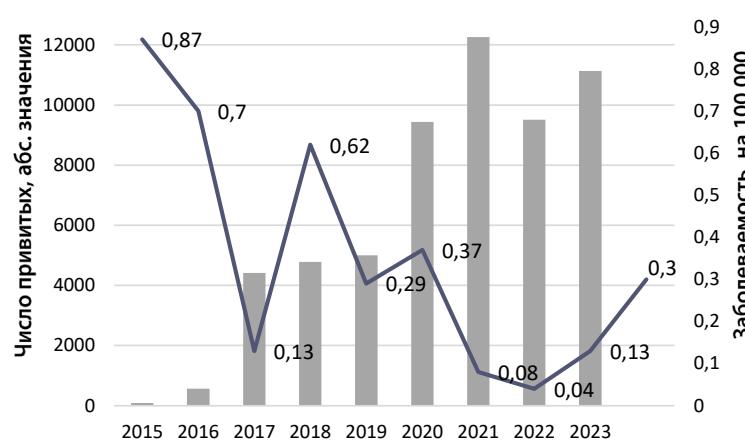


FIG. 3.

Long-term dynamics of meningococcal infection incidence in the total population of the Irkutsk region for the period from 1980 to 2019 (period 2020–2023 dynamics of GFMI incidence) on the left and dynamics of generalized meningococcal infection incidence and the number of vaccinated for the period from 2014 to 2023 (on the right)

динамике заболеваемости периоды роста сменялись периодами снижения заболеваемости. Так, период 1982–1998 гг. характеризовался выраженным снижением заболеваемости (коэффициент регрессии = -40,8, $T_{\text{сниж.}} = -2,8\%$) (рис. 4). Далее отмечался рост показателей (коэффициент регрессии = 21,9, $T_{\text{пр.}} = 2,7\%$). С 2013 г. регистрировалось очередное снижение уровня заболеваемости (коэффициент регрессии = -44,3, $T_{\text{сниж.}} = -2,8\%$), которое происходило на фоне селективной вакцинации населения в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (преимущественно контактные в эпидемических очагах призывники). Объемы вакцинации в регионе ежегодно увеличивались, общее число привитых составило более 22 тысяч человек, в том числе детей более 13 тысяч. При этом между числом привитых и уровнем заболеваемости ВО отмечена прямая корреляционная связь ($0,842, p < 0,05$).

Период 2020–2022 гг. характеризовался статистически значимым снижением уровня заболеваемости по изучаемым инфекциям (табл. 1). Так, заболеваемость коклюшем среди детей до 17 лет снизилась в 2,3 раза, взрослых – в 1,5 раза. В 2023 г. был зарегистрирован рост заболеваемости в 11,2 раза и в 10,7 раз среди сравниваемых групп соответственно. Корь в 2014–2019 гг. регистрировалась на уровне 0,9 и 0,2 на 100 тыс. у детей и взрослых, 2020–2022 гг. регистрировались единичные случаи у взрослых. В 2023 г. показатели заболеваемости в сравниваемых группах составили 6,5 и 1,2 на 100 тыс. соответственно. Заболеваемость ГФМИ в 2023 г. находилась на уровне СПМ 2014–2019 гг.

Эпидемиологическая ситуация по ВО была аналогична коклюшной инфекции: резкое снижение в 2020–2022 гг. с ростом в 2023 г., статистически не отличавшемся от уровней 2014–2019 гг.

Анализ заболеваемости в разные периоды наблюдения среди разных возрастных групп населения показал, что наиболее высокие показатели заболеваемости коклюшем, корью и ГФМИ регистрировались среди детей, возрастной группой риска среди которых являлись дети до года и 1–2-х лет. При ВО наибольшие показатели регистрировались у детей 3–6 лет. Причем в 2023 г. наибольший рост заболеваемости (в 1,7 раза) произошел среди детей 7–17 лет (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекционные болезни по-прежнему остаются одним из важнейших вызовов общественному здравоохранению во всем мире. История борьбы с «зарядными болезнями (морами, поветриями)» насчитывает несколько столетий [13]. На современном этапе эффективная реализация программ вакцинопрофилактики способна сохранить достигнутые успехи и обеспечить поддержание санитарно-эпидемиологического благополучия населения. В мировой практике показано, что при снижении охвата населения профилактическими прививками незамедлительно регистрируется рост заболеваемости вакциновыми инфекциями, переходящий в крупные вспышки и эпидемии [14–16].

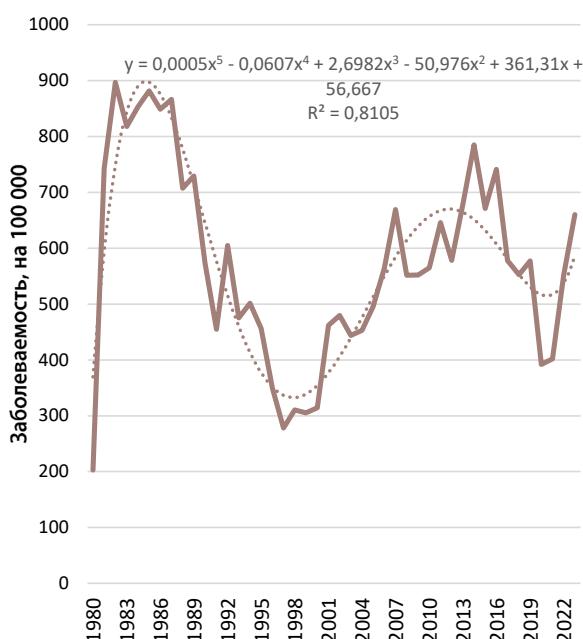


Рис. 4.

Многолетняя динамика заболеваемости ветряной оспой со-всокупного населения Иркутской области за период с 1980 г. по 2023 г. (слева); динамика заболеваемости ветряной оспой и число привитых за период с 2014 г. по 2023 г. (справа)

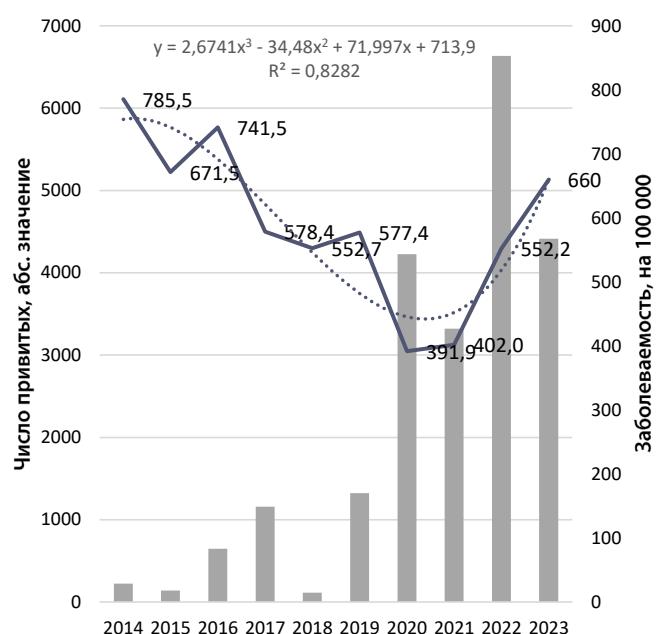


FIG. 4.

Long-term dynamics of chickenpox incidence in the total population of the Irkutsk region for the period from 1980 to 2023 (left); dynamics of chickenpox incidence and the number of vaccinated for the period from 2014 to 2023 (right)

ТАБЛИЦА 1
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОКЛЮШЕМ, КОРЬЮ, ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ
И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ МЕННИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ
СРЕДИ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ (НА 100 ТЫСЯЧ
СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ГРУППЫ)

TABLE 1

INCIDENCE OF WHOOPING COUGH, MEASLES, CHICKENPOX AND
 GENERALIZED FORMS OF MENINGOCOCCAL INFECTION AMONG
 DIFFERENT AGE GROUPS OF THE POPULATION (PER 100 THOUSAND
 OF THE CORRESPONDING GROUP)

Период	2014-2019 гг.				2020-2022 гг.				2023 г.			
	Возраст / заболевание	Коклюш	Корь	ГФМИ	Ветряная оспа	Коклюш	Корь	ГФМИ	Ветряная оспа	Коклюш	Корь	ГФМИ
до 1 года	67,4 [63,7÷71,1]	8,5 [7,2÷9,8]	9,5 [8,1÷10,9]	1241,0 [1225,4÷1256,7]	31,5 [28,9÷34,0]	Не регистрировалась	3,8 [2,9÷4,7]	896,8 [888,5÷910,1]	596,4 [585,5÷607,3]	36,8 [34,1÷39,5]	12,5 [10,9÷14,1]	1397,1 [1380,5÷1413,7]
1-2 года	36,0 [33,3÷38,7]	2,0 [1,4÷2,6]	6,6 [5,5÷7,7]	2855,7 [2832,2÷2879,2]	26,0 [23,7÷28,3]	Не регистрировалась	2217,0 [2196,2÷2237,8]	163,5 [157,8÷169,2]	13,3 [11,7÷14,9]	1,9 [1,3÷2,5]	3632,1 [3605,7÷3658,5]	
3-6 лет	23,4 [21,2÷25,6]	1,6 [1,0÷2,2]	1,2 [0,7÷1,7]	6315,0 [6280,6÷6349,4]	16,7 [14,9÷18,5]	Не регистрировалась	4376,1 [4347,2÷4405,0]	66,6 [62,9÷70,3]	6,4 [5,3÷7,5]	0,8 [0,4÷1,2]	6256,5 [6222,3÷6290,7]	
7-17 лет	25,1 [22,9÷27,3]	0,3 [0,06÷0,5]	0,04 [0÷0,13]	1056,1 [1041,7÷1070,6]	6,4 [5,3÷7,5]	Не регистрировалась	0,03 [0÷0,1]	727,6 [715,6÷739,6]	126,4 [121,4÷131,4]	3,6 [2,8÷4,5]	Не регистрировалась	1255,9 [1240,2÷1271,6]
0-17 лет	28,3 [25,9÷30,7]	0,9 [0,5÷1,3]	1,9 [1,3÷2,5]	2634,3 [2611,7÷2656,9]	12,2 [10,6÷13,8]	Не регистрировалась	0,2 [0÷0,4]	1758,1 [1739,5÷1776,7]	137,0 [131,8÷142,2]	6,5 [5,4÷7,6]	0,9 [0,5÷1,3]	2580,3 [2557,9÷2602,7]
18 лет и старше	0,6 [0,3÷1,0]	0,2 [0÷0,4]	0,1 [0÷0,24]	51,7 [48,5÷54,9]	0,4 [0,1÷0,7]	0,1 [0÷0,2]	0,1 [0÷0,2]	29,3 [26,9÷31,7]	4,3 [3,4÷5,2]	1,2 [0,7÷1,7]	0,1 [0÷0,2]	46,9 [43,8÷49,9]

В Иркутской области на протяжении ряда лет заболеваемость инфекционными (заразными) болезнями была на высоком уровне [11, 17].

На территории РФ на фоне реализации программ массовой вакцинации достигнуто эпидемиологическое благополучие по инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики [2]. Об этом свидетельствуют и результаты проведенного исследования. Снижение в десятки раз таких заболеваний как корь и коклюш за более чем 50-летний период свидетельствует о необходимости поддержания вакцинации среди населения на высоких уровнях [15, 18, 19]. При этом последние 10-15 лет характеризуются несколько иными тенденциями и проявлениями эпидемического процесса по данной группе инфекций: неравномерное распределение показателей заболеваемости в динамике и среди разных возрастных групп населения [12, 18-20]. Так, в 2023 г. было зарегистрировано рекордное число заболевших коклюшем в РФ и в Иркутской области. Объективными причинами такого феномена явились внедрение новых методов диагностики, вследствие чего выявлялись легкие, атипичные формы [2, 8]. Заболеваемость в регионе превышала таковую в РФ [8]. Несмотря на проводимую рутинную вакцинацию среди детей, коклюш по-прежнему остается актуальной «недоуправляемой» инфекцией [12] с регистрацией летальных случаев [2]. Это диктует необходимость изменения подходов к организации вакцинопрофилактики, в том числе среди детей 3-6 лет, подростков и взрослых [19, 20].

Период элиминации кори характеризовался единичными случаями заболеваний, регистрируемыми повсеместно [16, 18]. В Иркутской области в разные годы число заболевших детей и взрослых варьировало от 2 до 24, с максимальным числом в 2023 г. (59 случаев). В рамках исполнения Постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 08.02.2023 г. № 1 «О проведении подчищающей иммунизации против кори на территории РФ» были привиты более 80 тысяч человек [8]. Таким образом, особое внимание должно быть направлено на своевременную вакцинацию детей и взрослых в рамках НКПП. Для достижения целей Программы действий в области иммунизации на период до 2030 г. (ПДИ-30) необходимо поддерживать охват профилактическими прививками среди населения и учитывать результаты серологического мониторинга оценки уровня популяционного иммунитета.

Менингококковая инфекция занимает особое место в группе аэрозольных антропонозов, сохраняя статус смертельно опасного и трудно контролируемого инфекционного заболевания [21, 22]. В регионе, несмотря на единичные случаи заболеваний, показатель летальности остается на высоком уровне (21,4 %).

Ветряная оспа является массовым инфекционным заболеванием. По величине экономического ущерба лидирует на протяжении ряда лет, уступая острым инфекциям верхних дыхательных путей [2, 6]. Результаты проведенного исследования демонстрируют сохраняющийся стабильно высокий уровень заболеваемости

среди населения (573,2 и 2366,1 на 100 тыс. совокупного населения и детей до 17 лет соответственно).

Проводимая вакцинация по эпидемическим показаниям, безусловно, эффективна в эпидемических очагах и среди отдельных категорий граждан. Однако практика выборочной иммунизации не оказывает существенного влияния на уровень заболеваемости в целом. Результаты проведенного исследования в отношении МИ и ВО наглядно это подтверждают: между числом привитых и уровнями заболеваемости отмечаются прямые корреляционные зависимости. Приоритетным направлением профилактики этих инфекций остается плановая вакцинация детей. В работах отечественных и зарубежных исследователей [6, 23-25] показана эффективность, в том числе экономическая, данного мероприятия.

На фоне распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 регистрировалось снижение заболеваемости по ряду нозологических форм, в том числе по группе инфекций, передающихся воздушно-капельным путем. Что было связано, прежде всего, с разобщением населения и проводимыми противоэпидемическими мероприятиями в отношении инфекции COVID-19 [2]. Кроме того, согласно временным рекомендациям ВОЗ от 26 марта 2020 г. было рекомендовано временно приостановить кампании массовой вакцинации в связи с повышенным риском увеличения распространения инфекции среди населения [26]. Даные меры способствовали накоплению неиммунных в популяции и, как следствие, высоко восприимчивых лиц, вследствие чего в 2023 г. был зарегистрирован рост числа инфекций, управляемых средствами специфической профилактики среди разных групп населения [2, 8, 14, 19, 21, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования могут быть использованы для оптимизации имеющейся программы вакцинопрофилактики в регионе. Так, несмотря на рутинную вакцинацию против коклюша и кори, прослеживается объективная необходимость внедрения ревакцинации против коклюша детей, подростков и взрослых, а также взрослых групп риска в соответствии с методическими рекомендациями «Вакцинация взрослого населения». Целесообразно осуществлять мониторинг документированной привитости у взрослого населения, в частности, вакцинацию и ревакцинацию против кори среди декретированных и других контингентов (обучающихся высших и средних учебных заведений, мигрантов и т.п.). Внедрение когортной вакцинации детей первых лет жизни против ветряной оспы и менингококковой инфекции позволит существенно снизить бремя этих инфекций на уровне субъекта Российской Федерации.

Конфликт интересов

Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Баранов А.А. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18(1): 13–30. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Baranov AA. New horizons of the National calendar of preventive vaccinations. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2019; 18(1): 13–30. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1988
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад*. Москва; 2024: 364. [Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. *On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report*. Moscow; 2024: 364. (In Russ.)].
3. Филиппов О.В., Большая Л.Н., Елагина Т.Н., Новикова Ю.Б., Шаповалова Р.Ф., Аристова А.М. Региональный календарь профилактических прививок в Москве: история, развитие, перспективы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020; 19(4): 63-75. [Filippov OV, Bolshakova LN, Elagina TN, Novikova YuB, Shapovalova RF, Aristova AM. Regional calendar of preventive vaccinations in Moscow: history, development, prospects. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2020; 19(4): 63-75. (In Russ.)].
4. Фельдблум И.В., Полибин Р.В., Семериков В.В., Вольдшмидт Н.Б., Лучинина С.В. Рациональный региональный календарь профилактических прививок. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2024; 23(6): 4-12. [Feldblum IV, Polibin RV, Semerikov VV, Voldshmidt NB, Luchinina SV. Rational regional calendar of preventive vaccinations. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2024; 23(6): 4-12. (In Russ.)].
5. Рычкова О.А., Нечепуренко Л.А., Шешегова М.М., Кузьмичева К.П., Горохова Н.Е., Шарухо Г.В., и др. Эпидемиология и региональные программы профилактики менингококковой инфекции в Тюменской области и Ямало-Ненецком автономном округе. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19(2): 162-167. [Rychkova OA, Nechepurenko LA, Sheshegova MM, Kuzmicheva KP, Gorokhova NE, Sharukho GV, et al. Epidemiology and regional programs for the prevention of meningococcal infection in the Tyumen region and the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2020; 19(2): 162-167. (In Russ.)].
6. Барышева М.А., Чернявская О.П., Салтыкова Т.С. Оценка опыта внедрения вакцинопрофилактики ветряной оспы в региональные календари прививок субъектов Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019; 18(6): 67-74. [Barysheva MA, Chernyavskaya OP, Saltykova TS. Evaluation of the experience of introducing chickenpox vaccination into regional vaccination calendars of the constituent entities of the Russian Federation. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2019; 18(6): 67-74. (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-67-74
7. Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней в России на период до 2035 года, утвержденная распоряжением Правительства РФ от 18.09.2020 №2390-р/. [Strategy for the development of immunoprophylaxis of infectious diseases in Russia for the period up to 2035, approved by the order of the Government of the Russian Federation of September 18, 2020 No. 2390-r /. (In Russ.)]. URL: www.garant.ru. [date of access: September 13, 2025].
8. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2023 году: Государственный доклад*. Иркутск; 2024: 326. [Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. *On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Irkutsk region in 2023: State report*. Irkutsk; 2024: 326. (In Russ.)].
9. Баянова Т.А., Лиханова Н.А., Кравченко Н.А., Потапова М.О., Игнатьева Л.П., Жданова-Заплесвичко И.Г., и др. Особенности эпидемиологии гепатита А в регионе с селективной стратегией вакцинации населения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019; 18(2): 74-83. [Bayanova TA, Likhanova NA, Kravchenko NA, Potapova MO, Ignatjeva LP, Zhdanova-Zaplesvichko IG, et al. Features of the epidemiology of hepatitis A in a region with a selective vaccination strategy for the population. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2019; 18(2): 74-83. (In Russ.)].
10. Баянова Т.А., Зайкова З.А. Ветряная оспа и опоясывающий лишай: динамика инцидентности и подходы к профилактике. *Якутский медицинский журнал*. 2023; 4(84): 45-48. [Bayanova TA, Zaykova ZA. Chickenpox and shingles: incidence dynamics and approaches to prevention. *Yakutskij medicinskij zhurnal*. 2023; 4(84): 45-48. (In Russ.)].
11. Секулович А.Ф. Из истории борьбы с заразными болезнями в Иркутской области. Очерки. Иркутск: изд-во Иркутского ун-та. 1994: 240. [Sekulovich AF. From the history of the fight against infectious diseases in the Irkutsk region. Essays. Irkutsk: Irkutsk University Publishing House. 1994: 240. (In Russ.)].
12. Таточенко В.К. Коклюш – не управляемая инфекция. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13(2): 78-82. [Tatochenko VK. Whooping cough – an uncontrollable infection. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2014; 13(2): 78-82. (In Russ.)].
13. Шкарин В.В., Саперкин Н.В., Сергеева А.В. Инфекции, история трагедий и побед. Нижний Новгород. 2014: 480. [Shkarin VV, Saperkin NV, Sergeeva AV. Infections, history of tragedies and victories. Nizhny Novgorod. 2014: 480. (In Russ.)].
14. Димитриева М.А., Михайлова А.С., Степанова А.А., Анисимова Т.А. Заболеваемость корью в России и за рубежом: причины и тенденции. *Наукосфера*. 2024; 5(1): 94-97. [Dimitrieva MA, Mikhailova AS, Stepanova AA, Anisimova TA. Measles incidence in Russia and abroad: causes and trends. *Naukosfera*. 2024; 5(1): 94-97. (In Russ.)].

15. Цвиркун О.В., Тихонова Н.Т., Ющенко Г.В., Герасимова А.Г. Эпидемический процесс кори в разные периоды ее вакцинопрофилактики. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2015; 14(2): 80—87. [Tsvirkun OV, Tikhonova NT, Yushchenko GV, Gerasimova AG. Epidemiological process of measles in different periods of its vaccination. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2015; 14(2): 80—87. (In Russ.)].

16. Ruitong W, Wenzhan J, Min L, Jue L. Trends of the Global, Regional, and National Incidence of Measles, Vaccine Coverage, and Risk Factors in 204 Countries From 1990 to 2019. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 20(8): 798031. doi: 10.3389/fmed.2021.798031

17. Ботвинкин А.Д., Давыдов А.М. Многолетняя динамика заболеваемости важнейшими инфекционными болезнями в Иркутской области. *Окружающая среда издоровье*. 2020; 185-190. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию медико-профилактического факультета Иркутского государственного медицинского университета. Под редакцией А.И. Белых. Иркутск, 2020. Издательство: Общество с ограниченной ответственностью "Типография "ИРКУТ". [Botvinkin AD, Davydov AM. Long-term dynamics of incidence of the most important infectious diseases in the Irkutsk region. *Environment and Health*. 2020; 185-190. Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference dedicated to the 90th anniversary of the medical and preventive faculty of the Irkutsk State Medical University. Edited by A.I. Belykh. Irkutsk, 2020. Publisher: Limited Liability Company "IRKUT Printing House" (In Russ.)].

18. Юнасова Т.Н., Горенков Д.В., Рукавишников А.В., Мовсесянц А.А., Меркулов В.А. Анализ заболеваемости корью в России и проблемы профилактики кори на этапе элиминации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019; 19(3): 154-160. [Yunasova TN, Gorenkov DV Rukavishnikov AV, Movsesyants AA, Merkulov VA. Analysis of measles incidence in Russia and problems of measles prevention at the stage of elimination. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2019; 19(3): 154-160. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2221-996X-2019-19-3-154-160

19. Харит С.М., Иозефович О.В., Фридман И.В. и др. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы, возможные решения. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(2): 50-57. [Kharit SM, Iozefovich OV, Fridman IV, et al. Vaccination prevention of whooping cough: problems, possible solu-

tions. *Zhurnal infektologii*. 2020; 12(2): 50-57. (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-50-57

20. Nicole G. Bordetella pertussis: why is it still circulating? *J Infect*. 2014; 68(1): S119-24. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.022

21. Королева М.А., Грицай М.И., Королева И.С., Мельникова А.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации: десятилетнее наблюдение. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2022; 12(2): 6-11. [Koroleva MA, Gritsai MI, Koroleva IS, Melnikova AA. Meningococcal infection in the Russian Federation: ten-year observation. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2022; 12(2): 6-11. (In Russ.)].

22. Ray B, Jamie F. The important lessons lurking in the history of meningococcal epidemiology. *Expert Rev Vaccines*. 2024; 23(1): 445-462. doi: 10.1080/14760584.2024.2329618

23. Афонина Н.М., Михеева И.В. Влияние вакцинопрофилактики на заболеваемость ветряной оспой в России. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022; 99(6): 651-660. [Afonina NM, Mikheeva IV. Impact of vaccination on the incidence of chickenpox in Russia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022; 99(6): 651-660. (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-338

24. Светличная С.В., Елагина Л.А., Попович Л.Д. Оценка потенциального экономического эффекта при расширении профилактики менингококковой инфекции у детей на основе реальных эпидемиологических данных. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023; 3(2): 31-41. [Svetlichnaya SV, Elagina LA, Popovich LD. Assessment of the potential economic effect of expanding the prevention of meningococcal infection in children based on real epidemiological data. *Real'naya klinicheskaya praktika: dannye i dokazatel'stva*. 2023; 3(2): 31-41. (In Russ.)].

25. Krizova P, Honskus M, Okonji Z, Musilek M, Kozakova J. Analysis of epidemiological and molecular data from invasive meningococcal disease surveillance in the Czech Republic, 1993-2020. *Epidemiol Mikrobiol Immunol*. 2022; 71(3): 148-160.

26. World Health Organisation, <https://www.jogh.org/documents/issue201802/jogh-08-020601.htm> [date of access: February 17, 2025].

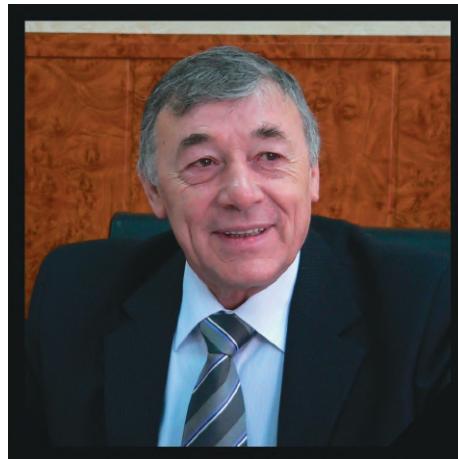
Сведения об авторах

Баянова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: bayanova_tanya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4289-3460>

Information about the author

Tatiana A. Bayanova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University; e-mail: bayanova_tanya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4289-3460>

РУКАВИШНИКОВ ВИКТОР СТЕПАНОВИЧ
06.08.1949 – 23.10.2025



23 октября 2025 года ушёл из жизни Рукавишников Виктор Степанович – научный руководитель ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», член-корреспондент РАН (с 2004 года), видный учёный в области гигиены, медицины труда и экологии человека.

Более 50 лет своей жизни Виктор Степанович посвятил науке, связав свою жизнь с Институтом, здесь он прошёл все ступени карьерного роста, в 1992 году возглавил Институт и был его директором четверть века.

В течение ряда лет он был заместителем Председателя ВСНЦ СО РАМН и фактически исполнял обязанности его председателя в 2001–2011 годах. Внес большой вклад в становление ВСНЦ и его подразделений. Был помощником Депутата Государственной Думы ФС РФ и членом совета по экологии Государственной Думы.

Под руководством В.С. Рукавишникова успешно выполнялся цикл научных работ на территории Иркутской области, которые послужили основой для разработки мероприятий по сохранению и улучшению здоровья населения. Его широкая эрудиция и творческий потенциал обеспечивали успешное выполнение междисциплинарных проектов, посвященных исследованиям Азиатского Севера, Байкальского региона.

Неоценимый вклад он внёс в обоснование новых форм профзаболеваний при хроническом воздействии цианистых соединений у работников золотоизвлекательных фабрик, в разработку классификации ранее неизученных нарушений зрения при хронической ртутной интоксикации.

В.С. Рукавишниковым разработана теория «сенсорного конфликта» в звеньях формирования заболеваний от воздействия физических факторов производственной среды.

Благодаря ему в России впервые была разработана и утверждена классификация и критерии идентификации экологически обусловленных нарушений здоровья, на основе которой продолжаются исследования экологически обусловленных заболеваний.

С именем Виктора Степановича связаны исследования по изучению острых и отдаленных последствий воздействия комплекса токсических веществ на работников противопожарной службы, разработка концептуальной схемы формирования токсических энцефалопатий, обоснование и внедрение новых методологических основ безопасности нанокомпозитов.

По инициативе и при участии В.С. Рукавишникова проводились совместные исследования с научными учреждениями США, Белоруссии, Армении, Монголии. Результаты работы по вопросам медицины труда переведены на монгольский язык.

Виктор Степанович уделял много внимания подготовке научных кадров. Под его руководством подготовлено 13 кандидатов и 9 докторов наук.

Он является автором более 20 изобретений, 400 научных работ, 14 монографий, а также соавтором в Национальных руководствах: «Профессиональные заболевания органов дыхания» – национальное руководство (2015 г.); «Профессиональная патология» – национальное руководство (2014 г., 2024 г.) и монографии «Офтальмомеркуриализм» (2016 г.).

В.С. Рукавишников являлся членом Президиума Иркутского филиала СО РАН, Научного Совета СО РАН по проблемам озера Байкал, заместителем Президента Всероссийской ассоциации врачей и специалистов медицины труда, членом комиссии по профпатологии МЗ РФ, председателем Диссертационных советов по специальностям гигиена и медицина труда. Он на протяжении многих лет входил в состав редколлегии журналов «Медицина труда и промышленная экология», «Сибирский научный медицинский журнал», «Медицина в Кузбассе».

Деятельность В.С. Рукавишникова по организации совместных исследований учреждения и институтов СО РАН была отмечена памятной юбилейной медалью СО РАН им. В.А. Коптюга. Зарубежный цикл работ В.С. Рукавишникова отмечен золотым знаком Монголии «Badge of Best employee of social Security and Labour Sector».

В.С. Рукавишников стал первым в России лауреатом в номинации «За личный вклад в развитие медицины труда в России» им. академика Н.Ф. Измерова. Пять раз становился лауреатом областного конкурса в сфере науки и техники, был награжден знаком отличия «За заслуги перед Иркутской областью», Почетной грамотой Губернатора Иркутской области, памятной медалью «За заслуги перед городом Ангарском», решением городской думы он стал почетным гражданином Ангарска. Он являлся Почетным профессором НИИ медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, Всероссийского НИИ железнодорожной гигиены Роспотребнадзора, Иркутского научного центра хирургии и травматологии.

Трудовые заслуги В.С. Рукавишникова отмечены наградами: орденом Дружбы, медалями ордена «За заслуги перед Отечеством» I и II степени, «За трудовую доблесть», «350 лет вхождения Бурятии в состав России», знаком «Отличник здравоохранения», почетным знаком Республики Бурятия, медалью Международного Благотворительного Фонда «Меценаты столетия», знаками «75 лет Иркутской области» и «80 лет Иркутской области». В.С. Рукавишников имел почетные звания «Заслуженный ветеран СО РАН», «Заслуженный деятель науки СО РАН» и нагрудного знака «Золотая сигма», «Почетный работник науки и высоких технологий РФ».

Все, кто работал с Виктором Степановичем, запомнят его как талантливого организатора, руководителя, наставника, ученого с широкой эрудицией, требовательного и неравнодушного человека, который сделал многое для развития Института и ВСНЦ СО РАМН. Он никогда не стоял на месте: шёл вперед, подтверждал, опровергал, предлагал свое видение проблемы, удивлял неистощимой энергией, неутомимостью и оптимизмом.

Члены Российской Академии Наук и коллектив ФГБНУ ВСИМЭИ скорбят о кончине Виктора Степановича и выражают искренние соболезнования родным и близким.

Светлая память о Викторе Степановиче Рукавишникове навсегда останется в памяти его коллег, учеников.

Формат А4 (60x84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 10.11.2025.
Подписано в печать 14.11.2025, дата выхода в свет 26.11.2025.
Печ. л. 33. Усл. печ. л. 66. Уч. изд. л. 32,5. Зак.№14211. Тир. 500.

Отпечатано в типографии ООО «Репроцентр+».
Адрес типографии: 664043, Иркутск, ул.Сергеева 3/1
Тел. +7 (3952) 540-940. E-mail: 540940a1@mail.ru

