

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

16+

# ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 10  
№6  
2025





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



# ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 10  
№6  
2025

**Главный редактор**

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

**Зам. главного редактора**

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

**Ответственный секретарь**

Жовкляя Н.А. (РФ, Иркутск)

**Редакционная коллегия**

Аль-Джефут М., доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)  
 Балахонов С.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)  
 Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)  
 Гржибовский А.М., д.м.н., профессор (РФ, Архангельск)  
 Колесникова Л.И., академик РАН (РФ, Иркутск)  
 Мадаева И.М., д.м.н. (РФ, Иркутск)  
 Малов И.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)  
 Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)  
 Нямдаваа К., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)  
 Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)  
 Семёнова Н.В., д.б.н. (РФ, Иркутск)  
 Шпрах В.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)  
 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); Данчинова Г.А., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дубровина В.И., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дыгай А.М., академик РАН (РФ, Томск); Заборовский А.В., д.м.н. (РФ, Москва); Ковров Г.В., д.м.н. (РФ, Москва); Колосов В.П., академик РАН (РФ, Благовещенск); Колосова Н.Г., д.б.н., профессор (РФ, Новосибирск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН (РФ, Москва); Кудлай Д.А., член-корр. РАН (РФ, Москва); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (РФ, Калининград); Манчук В.Т., член-корр. РАН (РФ, Красноярск); Маскин С.С., д.м.н., профессор (РФ, Волгоград); Огарков О.Б., д.м.н. (РФ, Иркутск); Осипов А.Н., член-корр. РАН (РФ, Москва); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (РФ, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (РФ, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Савченков М.Ф., академик РАН (РФ, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Фотекова Т.А., д.психол.н., доцент (РФ, Абакан), Хохлов А.Л., член-корр. РАН (РФ, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (РФ, Москва); Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

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

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

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

**Тел.: (3952) 20-90-48**

**<http://actabiomedica.ru> E-mail: [journalirk@gmail.com](mailto: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  
Nº6  
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); Krivoschapkin A.L., Corresponding Member of the RAS (Russia, Moscow); Kudlay D.A., Corresponding Member of the RAS (Russia, Moscow); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Kaliningrad); Manchouk V.T., Corresponding Member of the RAS (Russia, Krasnoyarsk); Maskin S.S., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Volgograd); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipov A.N., Corresponding Member of the RAS (Russia, Moscow); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Savchenkov M.F., Member of the RAS (Russia, Irkutsk); 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**

**Ten.: (3952) 20-90-48**

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

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

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

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

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

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

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

Subscription index is 24347 in Russia. Open price

ISSN 2541–9420 (Print)

ISSN 2587–9596 (Online)

Key title: Acta Biomedica Scientifica

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

### ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 6 (2025)

**Сороковиков  
Владимир Алексеевич**

**д.м.н., профессор**

Уважаемые читатели!

Подходит к концу очередной календарный год. За это время было опубликовано много научных статей как российских, так и зарубежных авторов. Все они, несомненно, лягут в основу новых изысканий в грядущем году. Итоговый номер журнала за 2025 год по праву стал одним из самых интересных.

За последний год исследования в области генетики не раз подтвердили свою значимость и перспективность развития. Коллектив авторов из Томска (Гавриленко М.М. и соавт.) оценил роль альтернативного сплайсинга гена *FLT1* в развитии задержки роста плода. Такие события как избыточное удержание интронов и пропуск экзонов ведут к повышенной экспрессии укороченных антиангиогенных белков, нарушая баланс ангиогенеза и способствуя плацентарной дисфункции.

Еще один коллектив авторов из Томска (Цыганов М.М. и соавт.) оценил наличие хромосомных aberrаций и экспрессии в основных генах системы гомологичной рекомбинации (ГР) в опухоли легкого. Исследование проводилось с участием больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IIA–IIIB стадии. Хотя взаимодействие между нарушениями в генах системы ГР и оценкой экспрессионного профиля данных генов, и терапевтическими ответами все еще требует серьезной проработки, уже сейчас авторами установлено, что изучение данного вопроса может привести к более эффективным и индивидуализированным стратегиям лечения НМРЛ.

Также хотелось бы отметить экспериментальное исследование коллектива из г. Благовещенск (Тимкин П.Д. и соавт.), в котором авторы смоделировали ХОБЛ-подобные изменения у крыс при ингаляционном воздействии сигаретного дыма и табачного аэрозоля, комплексно оценив морфологические изменения в легочной ткани и уровень экспрессии гена *TRPM8*, а также ключевых генов-маркеров ХОБЛ.

Изучение раковых заболеваний происходит не только на генном уровне. Хотелось бы отдельно отметить совместную статью авторов из Ярославля и Москвы (Бегунов Р.С. и соавт.), которая посвящена поиску новых цитотоксических агентов из ряда конденсированных бензимидазолдионов с узловым атомом азота как основы для разработки эффективных клинических терапевтических средств для лечения онкологических заболеваний. Полученные результаты показали, что данный класс соединений является перспективным для разработки новых противоопухолевых агентов с избирательной токсичностью. Данное исследование по праву можно считать передовым и наиболее перспективным в своем направлении.

Итоговый номер журнала включил в себя несколько интересных клинических случаев. Один из них представлен коллективом авторов из Иркутска (Григорьев Е.Г. и соавт.) об успешном неотложном этапном хирургическом лечении пациента с хроническим панкреатитом, осложненным перфорацией постнекротических кист, дуоденальным свищем и распространенным перитонитом. Так как панкреатэктомия (вынужденный объем операции) технически сложна, и высока вероятность значительной кровопотери, этапное хирургическое вмешательство позволило добиться хороших результатов.

Еще один клинический случай, также представленный авторами из Иркутска (Меньшова Д.В. и соавт.), описывает хирургическое лечение теносиновиальной гигантоклеточной опухоли с одномоментной резекцией

опухолевидного образования и дополнительной стабилизацией голеностопного сустава по Brostrom – Gould. Опухолевидное образование было удалено полностью, также дополнительно была выполнена стабилизация голеностопного сустава. За год наблюдения у пациентки отсутствуют признаки рецидива опухоли, полностью восстановлены функция голеностопного сустава и трудоспособность.

Это далеко не все интересные работы в разделах хирургия и травматология. Результат использования нового способа хирургической коррекции посттравматической вальгусной деформации заднего отдела стопы с применением предоперационного планирования и 3D-моделирования костного трансплантата представлен травматологами ФГБНУ «ИНЦХТ» – Усольцевым И.В. и соавт. Данный метод позволяет заранее изготовить соответствующий модели трансплантат из аллокости и выполнить необходимую коррекцию деформации заднего отдела стопы.

Еще одним коллективом авторов ФГБНУ «ИНЦХТ» (Чепурных Е.Е. и соавт.) проанализированы последние исследования, посвящённые проблематике развития энтеральной недостаточности при вторичном перитоните. Результаты такой комплексной работы будут полезны и интересны для врачей-хирургов и специалистов смежных областей ввиду существенных пробелов по данной теме.

В разделе Психология и психиатрия Вы найдете актуальные исследования, посвященные изучению психологических показателей пациентов, подвергшихся сильнейшему стрессу ввиду разных событий: от потери близких до участия в боевых действиях. Коллективом авторов из г. Ангарска (Шевченко О.И. и соавт.) изучалась сопряженность психологических показателей и уровня постоянного потенциала головного мозга у участников современного вооруженного конфликта; а авторами из Москвы и Улан-Удэ (Усов К.И. и соавт.) анализировались эмоциональные состояния лиц с посттравматическим стрессом. Оба исследования несут в себе практическую ценность для работы с особой категорией пациентов, нуждающихся в индивидуальном подходе.

Помимо перечисленных работ, в номере также представлены разделы педиатрия, фтизиатрия, акушерство и гинекология, внутренние болезни и т.д. Каждая из опубликованных статей — это, в первую очередь, результат работы целых учреждений и коллективов, посвятивших себя бесконечному поиску решений сложных задач в области науки и медицины. От себя лично и от коллектива редакции благодарю всех авторов и рецензентов, кто принимал участие в работе журнала на протяжении всего года. Желаем крепкого здоровья в Новом Году и дальнейших успехов на Вашем пути!

**Для цитирования:** Сороковиков В.А. Предисловие заместителя главного редактора к № 6 (2025). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.1

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 6, 2025

**Vladimir A. Sorokovikov**

Dear colleagues!

**Dr. Sc. (Med.), professor**

Another calendar year is coming to the end. During this time, many scientific articles by both Russian and international authors have been published. All of these will undoubtedly form the basis for new researches in the coming year. The journal's final issue for 2025 has rightfully become one of the most interesting.

Over the past year, research in the field of genetics has repeatedly confirmed its importance and potential for development. A team of authors from Tomsk (M.M. Gavrilenko et al.) assessed the role of alternative splicing of the *FLT1* gene in the development of fetal growth retardation. Such events as excessive intron retention and exon skipping lead to increased expression of shortened anti-angiogenic proteins, disrupting the balance of angiogenesis and contributing to placental dysfunction.

Another group of authors from Tomsk (M.M. Tsyganov et al.) assessed the presence of chromosomal aberrations and expression in the main genes of the homologous recombination system (HR) in lung tumors. The study was conducted on patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) stage IIA–IIIB. Although the interaction between abnormalities in the genes of the HR system and the assessment of the expression profile of these genes, and therapeutic responses still requires serious study, the authors have already established that the study of this issue can lead to more effective and individualized strategies for the treatment of NSCLC.

We would also like to note the experimental study by a team of authors from Blagoveshchensk (P.D. Timkin et al.), in which the authors modeled COPD-like changes in rats exposed to inhalation cigarette smoke and tobacco aerosol, comprehensively assessing the morphological changes in lung tissue and the level of expression of the *TRPM8* gene, as well as key COPD marker genes.

Cancer research extends beyond the genetic level. We would like to separately highlight the joint article by authors from Yaroslavl and Moscow (R.S. Begunov et al.) that explores the search for new cytotoxic agents from a series of fused benzimidazole diones with a nodal nitrogen atom as a basis for developing effective clinical therapeutic agents for the treatment of cancer. The obtained results showed that this class of compounds is promising for the development of new antitumor agents with selective toxicity. This research can rightfully be considered advanced and the most promising in its field.

The final issue of the journal included several interesting clinical cases. One of them was presented by a group of authors from Irkutsk (E.G. Grigoriev et al.) about the successful emergency staged surgical treatment of a patient with chronic pancreatitis complicated by perforation of postnecrotic cysts, duodenal fistula and widespread peritonitis. Since pancreatectomy (a forced surgical procedure) is technically complex and there is a high risk of significant blood loss, staged surgical intervention has made it possible to achieve good results.

Another clinical case, also presented by authors from Irkutsk (D.V. Menshova et al.), describes the surgical treatment of tenosynovial giant cell tumor with one-stage resection of the tumor-like formation and additional stabilization of the ankle joint according to Brostrom – Gould procedure. The tumor-like formation was completely removed, and additional stabilization of the ankle joint was performed. After a year of observation, the patient has shown no signs of tumor recurrence, and ankle joint function and ability to work have been fully restored.

These are far from all the interesting works in the sections of surgery and traumatology. The results of using a new method of surgical correction of post-traumatic valgus deformity of the hindfoot using preoperative planning and 3D modeling of the bone graft are presented by traumatologists of the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology – I.V. Usoltsev et al. This method allows for the pre-fabrication of a model-specific allograft and the necessary correction of the hindfoot deformity.

Another group of authors from the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (E.E. Chepurnykh et al.) analyzed the latest studies devoted to the problem of the development of enteral insufficiency in secondary peritonitis. The results of such a comprehensive work will be useful and interesting for surgeons and specialists in related fields due to significant gaps in this topic.

In the Psychology and Psychiatry section, you will find current research examining the psychological indicators of patients exposed to severe stress due to various events: from the loss of loved ones to participation in military operations. A team of authors from Angarsk (O.I. Shevchenko et al.) studied the relationship between psychological indicators and the level of continuous potential of the brain in participants in a modern armed conflict; and authors from Moscow and Ulan-Ude (K.I. Usov et al.) analyzed the emotional states of individuals with post-traumatic stress. Both studies have practical value for working with a special category of patients who require an individual approach.

In addition to the works listed, the issue also features sections on pediatrics, phthiology, obstetrics and gynecology, internal medicine, etc. Each of the published articles is, first and foremost, the result of the work of entire institutions and teams dedicated to the endless search for solutions to complex problems in the fields of science and medicine. On behalf of myself and the editorial team, I thank all the authors and reviewers who contributed to the journal's work throughout the year. We wish you good health in the New Year and continued success in your future endeavors!

**For citation:** Sorokovikov V.A. Deputy editor-in-chief's preface to Issue 6, 2025. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.1

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Предисловие заместителя главного редактора к № 6 (2025). *Сороковиков В.А.*

Deputy editor-in-chief's preface to issue 6, 2025. *Sorokovikov V.A.*

### ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ

### PHARMACOLOGY AND PHARMACY

Цитотоксичность нового конденсированного производного бензимидазолдиона в отношении линий клеток опухолевого и нормального происхождения. *Бегунов Р.С., Александрова Ю.Р., Шагина И.А., Кучеренко М.В., Пелевин П.С., Хохлов А.Л., Неганова М.Е.*

Cytotoxicity of a new condensed benzimidazole derivative against tumor and normal cell lines. *Begunov R.S., Aleksandrova Y.R., Shagina I.A., Kucherenko M.V., Pelyovin P.S., Khokhlov A.L., Neganova M.E.*

### АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

### OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Биохимические и морфологические особенности эндотелия вены пуповины при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией. *Андриевская И.А., Дорофиевко Н.Н., Чурикова Т.С.*

Biochemical and morphological characteristics of umbilical vein endothelium in pregnancies complicated by cytomegalovirus infection. *Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N., Churikova T.S.*

### БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ

### BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

Соотношение лейкоцитов периферической крови молодых женщин арктической зоны РФ. *Шашкова Е.Ю., Каббани М.С., Сергеева Т.Б., Дедюхина (Филиппова) О.Е., Щёголева Л.С.*

Ratio of peripheral blood leukocytes in young women of the arctic zone of the Russian Federation. *Shashkova E.Yu., Kabbani M.S., Sergeeva T.B., Dedyukhina (Filipova) O.E., Shchegoleva L.S.*

### ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

### INTERNAL DISEASES

Оценка степени активности болезни Крона у пациентов с использованием специализированной шкалы на основе магнитно-резонансной энтерографии. *Жаргалова Г.М., Селиверстов П.В.*

Assessment of the degree of activity of Crohn's disease in patients using a specialized scale based on magnetic resonance enterography. *Zhargalova G.M., Seliverstov P.V.*

### ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА

### GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

Роль альтернативного сплайсинга гена *FLT1* в развитии задержки роста плода. *Гавриленко М.М., Трифонова Е.А., Бабовская А.А., Сваровская М.Г., Ижойкина Е.В., Степанов В.А.*

The role of the *FLT1* gene alternative splicing in the fetal growth retardation development. *Gavrilenko M.M., Trifonova E.A., Babovskaya A.A., Swarovskaya M.G., Izhoykina E.V., Stepanov V.A.*

### ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

### INFECTIOUS DISEASES

Биомаркеры оценки тяжести состояния пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Хасанова А.Н., Хасанова Г.М., Воробьев В.А., Павлов В.Н., Хасанов Д.Н., Ван Г.Ц.*

Biomarkers for assessing the severity of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Khasanova A.N., Khasanova G.M., Vorobyov V.A., Pavlov V.N., Khasanov D.N., Wang G.*

### КАРДИОЛОГИЯ

### CARDIOLOGY

Нефизиологическая синусовая тахикардия, выявленная во время беременности (описание клинического случая). *Енисеева Е.С., Протасов К.В., Федоршина О.В., Власюк Т.П., Храмцова Н.А.*

Inappropriate sinus tachycardia presented during pregnancy (clinical case). *Egorov E.B., Protasov K.V., Fedorishina O.V., Vlasyuk T.P., Khramtsova N.A.*

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

### CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

- Разработка спектрофотометрического метода определения фенотипа ацетилирования на основе метаболизма кофеина. *Родионова Л.В., Животенко А.П., Самойлова Л.Г., Ларионов С.Н.* 76
- A spectrophotometric method for determining the phenotype of acetylation based on caffeine metabolism. *Rodionova L.V., Zhivotenko A.P., Samoilova L.G., Larionov S.N.*

**МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ**

**MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY**

- Возрастные и региональные особенности соматометрических характеристик юношей и мужчин 2-го зрелого возраста, проживающих в условиях Северо-Востока и Северо-Запада Российской Федерации. *Аверьянова И.В., Бредихина О.О.* 93
- Age-related and regional peculiarities of somatometric characteristics of young men and men of the 2<sup>nd</sup> mature age living in the conditions of the North-East and North-West of the Russian Federation. *Averyanova I.V., Bredikhina O.O.*

**НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ**

**NEUROLOGY AND NEUROSURGERY**

- Патогенез дегенеративной шейной миелопатии: от биомеханики к молекулярным механизмам. *Шевелев А.А., Сороковиков В.А., Ларионов С.Н., Животенко А.П.* 102
- Degenerative cervical spinal stenosis: biomechanical and molecular foundations of cervical myelopathy pathogenesis. *Shevelev A.A., Sorokovikov V.A., Larionov S.N., Zhivotenko A.P.*

**ОНКОЛОГИЯ**

**ONCOLOGY**

- Влияние наличия aberrаций числа копий ДНК и изменений в уровне экспрессии генов гомологичной рекомбинации на выживаемость больных первично-операбельным немелкоклеточным раком легкого. *Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Цыденова И.А., Кравцова Е.А., Баянбаева А.А., Шарипханова Ж., Родионов Е.О., Брагина О.Д., Мох А.А., Миллер С.В.* 112
- Influence of DNA copy number aberrations and changes in the expression level of homologous recombination genes on the survival of primary operable non-small cell lung cancer patients. *Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Tsydenova I.A., Kravtsova E.A., Bayanbaeva A.A., Sharipkhanova Zh., Rodionov E.O., Bragina O.D., Mokh A.A., Miller S.V.*

**ПЕДИАТРИЯ**

**PEDIATRICS**

- Клинико-гемостазиологические особенности у детей при различной степени тяжести COVID-19 в Иркутске. *Гомелля М.В., Крупская Т.С., Воржева А.Н., Миронова А.В.* 123
- Clinical and hemostatic features in children with varying severity of COVID-19 in Irkutsk. *Gomellya M.V., Krupskaya T.S., Vorzheva A.N., Mironova A.V.*

**ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ**

**PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY**

- Анализ эмоциональных состояний лиц с посттравматическим стрессом. *Усов К.И., Дарижапова М.Н.* 131
- Analysis of emotional states of persons with post-traumatic stress. *Usov K.I., Darizhapova M.N.*
- Сопряженность психологических показателей и уровня постоянного потенциала головного мозга у участников современного вооруженного конфликта (пилотное исследование). *Шевченко О.И., Лахман О.Л., Катаманова Е.В.* 142
- The conjugation of psychological indicators and the level of constant potential of the brain for participants in modern armed conflict (pilot study). *Shevchenko O.I., Lakhman O.L., Katamanova E.V.*

**ТРАВМАТОЛОГИЯ**

**TRAUMATOLOGY**

- Оценка клинической эффективности хирургического лечения массивных разрывов сухожилий вращательной манжеты плеча. *Меньшова Д.В., Ку克林 И.А., Слайковский Е.Н., Чепурных Е.Е., Пономаренко Н.С.* 152
- Assessment of the clinical effectiveness of surgical treatment of massive rotator cuff tendon tears. *Menshova D.V., Kuklin I.A., Slaykovskiy E.N., Chepurnykh E.E., Ponomarenko N.S.*
- Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль голеностопного сустава: клинический случай. *Ку克林 И.А., Меньшова Д.В., Усольцев И.В., Тишков Н.В., Чепурных Е.Е.* 161
- Tenosynovial giant cell tumor of the ankle: a clinical case. *Kuklin I.A., Menshova D.V., Usoltsev I.V., Tishkov N.V., Chepurnykh E.E.*

- Хирургическая коррекция вальгусной деформации заднего отдела стопы (клинический случай). *Губарь И.Е., Леонова С.Н., Усольцев И.В.* 167
- Surgical correction of hindfoot valgus deformity (clinical case). *Gubar I.E., Leonova S.N., Usoltsev I.V.*

**ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ**

**PHARMACOLOGY AND PHARMACY**

- Новые направления работы по фармаконадзору. Фармаконадзор: анализ дефектов работы и рассмотрение новых требований. Результаты и ресурсы работы регионального фармаконадзора. *Верлан Н.В., Ковальская Г.Н., Кочкина Е.О., Бессонова Л.О., Коновалова А.А., Коробейников И.В.* 178
- New areas work of pharmacovigilance. Pharmacovigilance: analysis of work defects and consideration of new requirements. Results and resources of regional pharmacovigilance. *Verlan N.V., Kovalskaya G.N., Kochkina E.O., Bessonova L.O., Konovalova A.A., Korobeinikov I.V.*

**ФТИЗИАТРИЯ**

**PHTHISIOLOGY**

- Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* из Красноярского края. *Жданова С.Н., Нестеренко А.В., Кондратов И.Г., Отева С.Ю., Колесникова Л.И., Огарков О.Б.* 188
- Molecular genetic structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Krasnoyarsk region. *Zhdanova S.N., Nesterenko A.V., Kondratov I.G., Oteva S.Yu., Kolesnikova L.I., Ogarkov O.B.*

**ХИРУРГИЯ**

**SURGERY**

- Бактерии рода *Elizabethkingia* – возбудители острой бактериальной деструкции легкого у иммуносупрессивных пациентов (клинические наблюдения). *Аюшинова Н.И., Фадеева Т.В., Черныченко В.В., Ветохина А.В., Григорьев Е.Г.* 199
- Elizabethkingia* species as pathogens of acute bacterial lung destruction in immunosuppressed patients (case reports). *Ayushinova N.I., Fadeeva T.V., Chernychenko V.V., Vetokhina A.V., Grigoryev E.G.*
- Множественные постнекротические инфицированные кисты поджелудочной железы. Вынужденная панкреатэктомия. *Панасюк А. И., Григорьев Е. Г.* 208
- Multiple postnecrotic infected pancreatic cysts. Induced pancreatotomy. *Panasjuk A. I., Grigoryev E. G.*
- Патогенетические механизмы развития энтеральной недостаточности при распространённом перитоните. *Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Соколова С.В.* 214
- Pathogenetic mechanisms of enteric insufficiency development in disseminated peritonitis. *Chepurnykh E.E., Shurygina I.A., Shurygin M.G., Sokolova S.V.*

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**EXPERIMENTAL RESEARCHES**

- Сравнительный анализ экспрессии гена *TRPM8* и маркеров хобл в легких крыс при интоксикации сигаретным дымом и табачным аэрозолем. *Тимкин П.Д., Киселёв М.А., Шаповалова Д.А., Наумов Д.Е., Линская П.М., Бородин Е.А.* 225
- Comparative analysis of *TRPM8* gene and copd markers expression in rat lungs following exposure to cigarette smoke and tobacco aerosol. *Timkin P.D., Kiselev M.A., Shapovalova D.A., Naumov D.E., Linskaya P.M., Borodin E.A.*

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

**EPIDEMIOLOGY**

- Detection of some intestinal protozoan parasites in pregnant and non-pregnant women of Nasiriya province in Iraq. *Rabab Ali Al-Mosawi, Ebtesam Mohsen Al-Azawe, Bassad A. Al-Aboody* 238
- Выявление некоторых кишечных простейших паразитов у беременных и небеременных женщин в провинции Насирия в Ираке. *Rabab Ali Al-Mosawi, Ebtesam Mohsen Al-Azawe, Bassad A. Al-Aboody*

# ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

## DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

### ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО КОНДЕНСИРОВАННОГО ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛДИОНА В ОТНОШЕНИИ ЛИНИЙ КЛЕТОК ОПУХОЛЕВОГО И НОРМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

**Бегунов Р.С.<sup>1,3</sup>,  
Александрова Ю.Р.<sup>1,2</sup>,  
Шагина И.А.<sup>1,2</sup>,  
Кучеренко М.В.<sup>3</sup>,  
Пелевин П.С.<sup>3</sup>,  
Хохлов А.Л.<sup>1</sup>,  
Неганова М.Е.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России  
(150000, Ярославская область,  
г. Ярославль, ул. Революционная, 5,  
Россия)

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт  
элементоорганических соединений  
имени А.Н. Несмеянова» Российской  
академии наук (119334, Москва,  
ул. Вавилова, д. 28, стр. 1, Россия)

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский  
государственный университет им.  
П.Г. Демидова» Минобрнауки России  
(150003, Ярославская область,  
г. Ярославль, ул. Советская, 14, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Бегунов Роман Сергеевич,**  
e-mail: begunov@bio.uniyar.ac.ru

#### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Конденсированные производные бензимидазолдиона с узловым атомом азота могут стать основой для разработки эффективных клинических терапевтических средств для лечения онкологических заболеваний. Для этого необходимо проведение исследований, включающих синтез и изучение противоопухолевой активности соединений данной группы.

**Цель исследования.** Поиск новых цитотоксических агентов из ряда конденсированных бензимидазолдионов с узловым атомом азота.

**Методы.** Цитотоксический профиль синтезированного соединения оценивали с использованием МТТ-теста, в основе которого лежит реакция восстановления соли тетразолия (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид) митохондриальными дегидрогеназами живых клеток до нерастворимых в воде кристаллов формазана. В качестве показателей эффективности были определены величины IC<sub>50</sub> цитотоксического эффекта, представляющие собой концентрации соединения, приводящие к гибели 50 % клеток в пробе.

**Результаты.** Было продемонстрировано наличие цитотоксичности у нового производного бензимидазола – 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-диона в отношении клеток опухолевого происхождения: аденокарциномы легкого (A549) и аденокарциномы молочной железы (MCF-7). В свою очередь для нормальных клеток эмбриональной почки человека (Нек-293) данное соединение было примерно в 2,5 раза менее токсично.

**Заключение.** Полученные результаты показывают, что конденсированные производные бензимидазола с узловым атомом азота являются перспективным классом соединений для разработки новых противоопухолевых агентов с избирательной токсичностью.

**Ключевые слова:** конденсированный бензимидазолдион, 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-дион, цитотоксичность, пролиферативная активность клеточных линий опухолей, аденокарцинома легкого (A549), аденокарцинома молочной железы (MCF-7), нейробластома человека (SH-SY5Y), клетки эмбриональной почки человека (Нек-293)

Статья поступила: 14.08.2025  
Статья принята: 20.11.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Бегунов Р.С., Александрова Ю.Р., Шагина И.А., Кучеренко М.В., Пелевин П.С., Хохлов А.Л., Неганова М.Е. Цитотоксичность нового конденсированного производного бензимидазолдиона в отношении линий клеток опухолевого и нормального происхождения. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 12-19. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.2

## CYTOTOXICITY OF A NEW CONDENSED BENZIMIDAZOLE DIONE DERIVATIVE AGAINST TUMOR AND NORMAL CELL LINES

**Begunov R.S.**<sup>1,3</sup>,  
**Aleksandrova Y.R.**<sup>1,2</sup>,  
**Shagina I.A.**<sup>1,2</sup>,  
**Kucherenko M.V.**<sup>3</sup>,  
**Pelyovin P.S.**<sup>3</sup>,  
**Khokhlov A.L.**<sup>1</sup>,  
**Neganova M.E.**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Revolucionnaya Str., 5, Yaroslavl 150000, Russian Federation)

<sup>2</sup> A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences (Vavilova Str., 28, Moscow 119334, Russian Federation)

<sup>3</sup> P.G. Demidov Yaroslavl State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Sovetskaya Str., 14, Yaroslavl 150003, Russian Federation)

Corresponding author:

**Roman S. Begunov,**

e-mail: begunov@bio.uniyar.ac.ru

### RESUME

Condensed benzimidazole dione derivatives with a nodal nitrogen atom can become the basis for the development of clinical therapeutic agents for the effective treatment of oncological diseases. This requires research that includes the synthesis and study of the antitumor activity of compounds of this group.

**The aim.** Search for new cytotoxic agents from a series of condensed benzimidazole diones with a nodal nitrogen atom.

**Materials and methods.** The cytotoxic profile of the synthesized compound was evaluated using an MTT test based on the reduction reaction of tetrazolium salt (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide) by mitochondrial dehydrogenases of living cells to formazane crystals insoluble in water. The IC<sub>50</sub> values of the cytotoxic effect, which are concentrations of a compound leading to the death of 50 % of cells in a sample, were determined as indicators of effectiveness.

**Result.** The cytotoxicity of a new benzimidazole derivative, 7-bromo-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole-6,9-dione, was demonstrated against two tumor cell lines: lung adenocarcinoma (A549) and breast adenocarcinoma (MCF-7). In turn, for normal human embryonic kidney cells (Hek-293), this compound was approximately 2.5 times less toxic.

**Conclusions.** The results indicate that fused benzimidazole derivatives with a nodal nitrogen atom are a promising class of compounds for the development of new antitumor agents with selective toxicity.

**Key words:** fused benzimidazole dione, 7-bromo-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole-6,9-dione, cytotoxicity, proliferative activity of tumor cell lines, lung adenocarcinoma (A549), breast adenocarcinoma (MCF-7), human neuroblastoma (SH-SY5Y), human embryonic kidney cells (Hek-293)

Received: 14.08.2025

Accepted: 20.11.2025

Published: 25.12.2025

**For citation:** Begunov R.S., Aleksandrova Y.R., Shagina I.A., Kucherenko M.V., Pelyovin P.S., Khokhlov A.L., Neganova M.E. Cytotoxicity of a new condensed benzimidazole dione derivative against tumor and normal cell lines. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 12-19. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.2

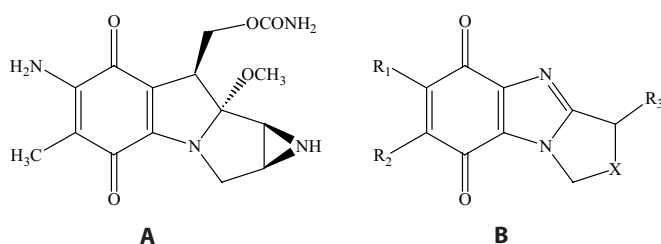
## ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине существует много вариантов лечения различных онкологических заболеваний в зависимости от стадий злокачественного процесса. Важнейшее значение среди них, несмотря на имеющиеся недостатки, имеет химиотерапия [1-3].

Главное преимущество данного вида лечения — доступность и высокая эффективность, обусловленная большим выбором лекарственных препаратов, применение которых дает возможность не только вылечить онкологическое заболевание, но и осуществлять его контроль, не давая раковым клеткам распространяться в организме, образуя метастазы. Химиотерапия основана на применении специальных медикаментов – цитостатиков, способных воздействовать на опухолевые клетки и препятствовать их росту и размножению. Обычно она используется в комплексе с хирургическим вмешательством и/или лучевой терапией, но может применяться и как отдельный метод лечения онкологических заболеваний. Для многих пациентов химиотерапия становится ключевым этапом в борьбе с раком, помогая им повысить шансы на выздоровление.

На сегодняшний день не существует альтернативы химиотерапии при лечении многих видов злокачественных опухолей [4]. Например, при большой распространённости опухолевого процесса (невозможности его купировать хирургическим путем или лучевой терапией), системном характере опухолевого процесса (при гемобластозах), высокой вероятности метастазирования. Химиотерапевтические агенты играют важную роль на протяжении последних нескольких десятилетий и остаются выбором номер один для лечения злокачественных новообразований на поздних стадиях, когда хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия не могут быть назначены по определенным причинам [5-7].

Перспективным классом соединений, которые уже применяются в качестве противоопухолевых препаратов или находятся на стадии разработки, являются азагетероциклические хиноны, например, митомин С (конденсированное полифункциональное производное индолдиона **A**) [8] и его бензимидазольные аналоги (**B**) [9-12] (рис. 1).



**РИС. 1.** Структуры митоминина С (**A**) и конденсированных бензимидазолдионов (**B-D**), обладающих противоопухолевой активностью

Отмечается, что конденсированные алициклические бензимидазолдионы (рис. 1**B**) обладают более выраженным цитотоксическим действием по сравнению с коммерческим препаратом митоминином С (ММС) [13].

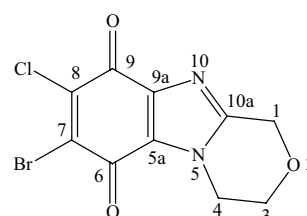
Ранее нами был осуществлен синтез двух новых веществ подобного строения 7,8-дигалогенпиридо[1,2-а]бензимидазол-6,8-диона (**C**) и 7,8-дигалоген-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазол-6,8-диона (**D**) (рис. 1), а также изучена их цитотоксичность в отношении нескольких клеточных линий опухолевого и нормального происхождения [14]. Данные вещества оказывали высокое цитотоксическое действие на все исследуемые линии клеток. Цитотоксический эффект синтезированных веществ был сравним или в несколько раз превышал таковой у коммерческих противоопухолевых препаратов Тамоксифен и Митоминин С. Соединение **D** с предельным гетероциклом было более токсично по отношению к раковым и менее токсично в отношении нормальных линий клеток по сравнению с непредельным аналогом **C**.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

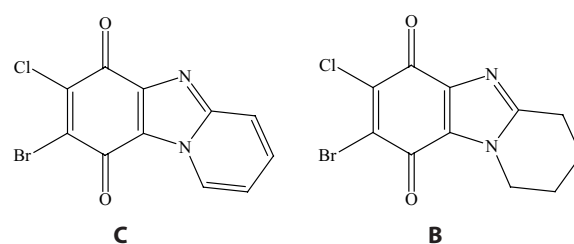
Продолжение ранее проведенных работ по поиску новых *цитотоксических агентов* из ряда конденсированных бензимидазолдионов с узловым атомом азота.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования: 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-дион.



Синтез данного соединения состоял из нескольких стадий (рис. 2).



**FIG. 1.** Structures of mitomycin C (**A**) and condensed benzimidazole diones (**B-D**) with antitumor activity

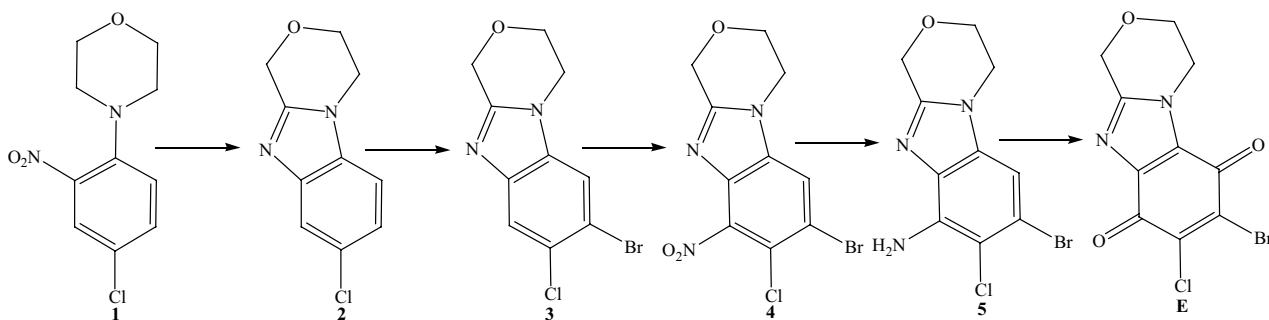

**РИС. 2.**

Схема синтеза 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-диона (**E**)

Первоначально осуществляли формирование гетероциклического ядра – 8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазола (**2**) – в ходе реакции восстановительной внутримолекулярной циклизации 4-(2-нитро-4-хлорфенил)морфолина (**1**) хлоридом олова (II). Данный метод находит широкое применение при синтезе подобных структур, так как является наиболее эффективным [15, 16]. Дальнейшую функционализацию полученного конденсированного гетероцикла **2** проводили в ходе реакций бромирования N-бромсукцинимидом в концентрированной серной кислоте, нитрованием дигалогенпроизводного **3** смесью нитрат калия – концентрированная серная кислота и восстановлением полученного 8-бром-6-нитро-7-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазола (**4**) хлоридом титана (III) в кислой водно-спиртовой среде. Для окисления бензольного кольца в соединении **5** использовали смесь нитрата калия и концентрированной серной кислоты.

Структура всех промежуточных соединений **2-5** и конечного бензимидазолдиона **E** была доказана с помощью комплекса методов физико-химического анализа: ИК- и ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. На рис. 3 и 4 представлены  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектры гетероциклического хинона **E**. Отнесение сигналов протонов сделано на основании данных  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектроскопии.

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре (рис. 3) в области 4–5 м.д. фиксировались три сигнала двойной интенсивности от 6 алифатических протонов  $\text{H}^{1,1}$ ,  $\text{H}^{3,3}$  и  $\text{H}^{4,4}$  трех метиленовых групп морфолинового цикла и отсутствовали сигналы протонов аминогруппы при 5–6 м.д. и ароматических протонов при 6–9 м.д. Это означало, что окисление бензольного кольца в соединении **5**, содержащего аминогруппу, до бензохинонового прошло успешно и полученный бензимидазолдион не содержал посторонних примесей. Материальный баланс по протонам соблюдался.

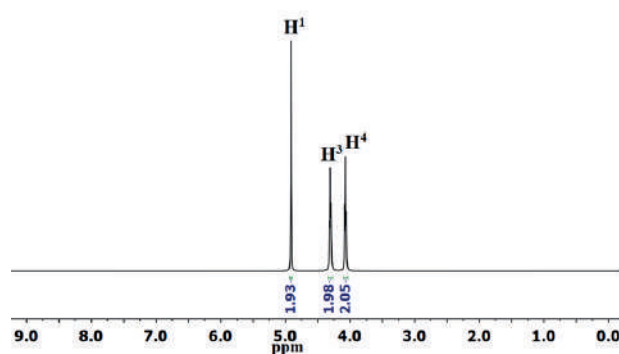
О наличии  $\text{C}=\text{O}$  группы в соединении **E** свидетельствовали данные ИК-спектроскопии. В ИК-спектре данного вещества появлялась характерная для карбонильной группы 1,4-бензохинонов [17] полоса поглощения  $1667\text{ см}^{-1}$ , отсутствующая в спектре аминосоединения **5**.

Материальный баланс по атомам углерода также соблюдался. В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре (рис. 4) фиксировались

**FIG. 2.**

Scheme for the synthesis of 7-bromo-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole-6,9-dione (**E**)

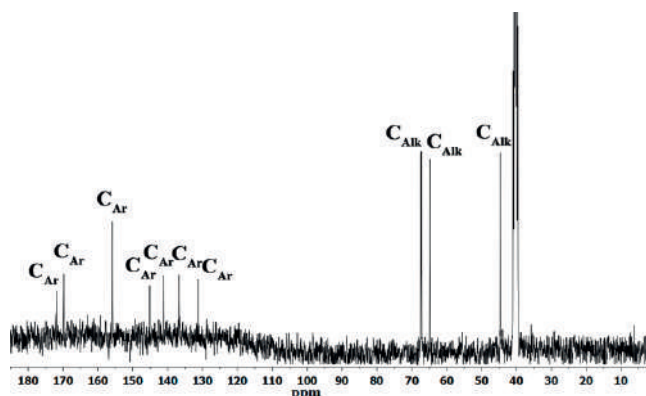
7 сигналов от ароматических атомов углерода  $\text{C}^{5a}$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^9$ ,  $\text{C}^{9a}$  и  $\text{C}^{10a}$  при 130–174 м.д., а также 3 сигнала от атомов углерода  $\text{C}^1$ ,  $\text{C}^3$  и  $\text{C}^4$  алкильных групп в области 44–70 м.д.


**РИС. 3.**

$^1\text{H}$  ЯМР спектр 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-диона (**E**) ( $\text{DMSO-d}_6$ )

**FIG. 3.**

$^1\text{H}$  NMR spectra of 7-bromo-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole-6,9-dione (**E**) ( $\text{DMSO-d}_6$ )


**РИС. 4.**

$^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-диона (**E**) ( $\text{DMSO-d}_6$ )

**FIG. 4.**

$^{13}\text{C}$  NMR spectra of 7-bromo-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole-6,9-dione (**E**) ( $\text{DMSO-d}_6$ )

С помощью масс-спектрометрии высокого разрешения была определена молекулярная масса вещества **E**. Значение  $m/z$   $[M+H]^+$  составило 318.5311 Да, что согласовывалось с брутто-формулой синтезированного соединения  $C_{10}H_6BrClN_2O_3$ .

#### Клеточные линии и условия культивирования

Клетки аденокарциномы легкого человека A549, карциномы молочной железы MCF-7, нейробластомы человека SH-SY5Y и нормальные клетки из эмбриональной почки человека Hek-293, были получены из коллекции Института цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия. Культивирование клеток осуществляли в полной питательной среде DMEM, содержащей глутамакс, с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки и 1 % пенициллина-стрептомицина. Инкубация клеток проводилась в  $CO_2$ -инкубаторе (Binder CB150, США) с не плотно закрытыми крышками при температуре 37 °C, концентрации  $CO_2$  5 % и относительной влажностью 98 % для роста и пролиферации клеток.

#### Оценка цитотоксичности

Для определения цитотоксического действия синтезированных молекул был использован МТТ-тест [18]. В основе данного метода лежит реакция восстановления соли тетразолия (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид) митохондриальными дегидрогеназами живых клеток до нерастворимых в воде кристаллов формазана.

Клетки, находящиеся в фазе экспоненциального роста, были высеяны в 96-луночные культуральные планшеты (10.000 клеток/200 мкл на лунку). Спустя 24 часа вносили растворённые в ДМСО исследуемые соединения (в диапазоне концентраций 0.01 до 100 мкМ) в объёме 2 мкл в трех повторностях. К клеткам контрольной группы добавляли 1 % ДМСО.

По истечении 24 часов или 72 часов инкубации с веществами в каждую лунку добавляли раствор МТТ в концентрации 5 мг/мл и инкубировали при 37°C в течение 2 часов. Затем аккуратно удаляли МТТ-реагент и вносили по 200 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. Значения оптической плотности регистрировали при длине волны 540 нм.

В качестве показателей эффективности были определены величины  $IC_{50}$  цитотоксического эффекта, представляющие собой концентрации соединения, приводящие к гибели 50 % клеток в пробе.

#### Статистическая обработка

Статистическую обработку проводили методами описательной и математической статистики с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoftInc., USA) и GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, США). Количественные данные представлены в виде среднего значения (Mean) и стандартного отклонения (SD).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследований использовали новый конденсированный бензимидазолдион **E**, содержащий

в качестве заместителей два атома галогена. Полигалогенпроизводные гетероциклических хинонов могут представлять особый интерес, поскольку присутствие атомов галогенов способствует значительному повышению биологической активности [19]. Отличие в строении данного соединения от ранее изученного бензимидазолдиона **D** (табл. 1) заключалось в наличии еще одного гетероатома (атома кислорода) в аннелированном к имидазолу гетероцикле.

При оценке цитотоксического профиля нового бензимидазолдиона (табл. 1, соед. **E**) в отношении клеток опухолевого происхождения – аденокарциномы легкого (**A549**), аденокарциномы молочной железы (**MCF-7**), нейробластомы человека (**SH-SY5Y**) и нормального происхождения – клеток эмбриональной почки человека (**Hek-293**) было выявлено, что данное соединение обладало выраженной цитотоксичностью в отношении клеточных культур именно опухолевого происхождения (табл. 1). Для сравнения в таблице приводятся данные по цитотоксичности ранее полученных структур **C** и **D** схожего строения.

Сравнивая активность нового гетероциклического хинона **E** с цитотоксичностью коммерческого противоопухолевого препарата Митомицина С можно отметить, что данное вещество было более эффективно, чем референсная молекула в отношении линий клеток A549 и MCF-7. В тоже время Митомицин С был более цитотоксичен в отношении SH-SY5Y. Следует отметить, у данного соединения также сохранилась способность оказывать менее выраженное токсическое действие в отношении клеток нормального происхождения аналогично ранее синтезированным бензимидазолдионам **C** и **D**, содержащим пиридиновый или пиперидиновый цикл, соответственно. При этом значения  $IC_{50}$  для синтезированного бензохинона **E** было значительно выше, чем у ранее полученных соединений. Это, очевидно, указывает на перспективность конденсированных производных бензимидазолдиона в качестве цитотоксических молекул с избирательным типом действия именно в отношении клеток опухолевого происхождения.

Дополнительно, с целью выявления возможных антипролиферативных свойств нового гетероциклического хинона **E**, нами были проведены исследования, нацеленные на определение значений  $IC_{50}$  при различных временных точках экспозиции данного соединения с клетками опухолевого происхождения. В частности, мы увеличили время воздействия соединения с 24 часов до продолжительной экспозиции в течение 72 часов, что соответствует времени протекания нескольких клеточных циклов.

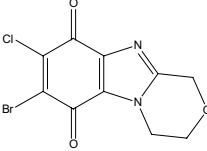
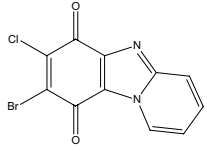
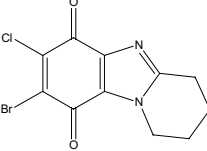
Оказалось, что спустя 72 часа инкубации клетки опухолевого происхождения демонстрировали 50%-ю гибель при более низких концентрациях бензимидазолдиона **E** (значение  $IC_{50}$  для клеточной линии **A549** составило  $6.34 \pm 0.43$  мкМ, для **MCF-7** –  $6.70 \pm 0.06$  мкМ и  $5.98 \pm 0.24$  для **SH-SY5Y**) по сравнению с более коротким 24-х часовым временным интервалом. Так, в случае клеточной линии аденокарциномы лёгкого значение  $IC_{50}$  при 72-часовой

ТАБЛИЦА 1

ЗНАЧЕНИЯ  $IC_{50}$  (МКМ) ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА СОЕДИНЕНИЙ РЯДА БЕНЗИМИДАЗОЛДИОНА

TABLE 1

$IC_{50}$  VALUES ( $\mu M$ ) OF THE CYTOTOXIC EFFECT OF BENZIMIDAZOLEDIONE SERIES COMPOUNDS

№	Соединение	A549	MCF-7	SH-SY5Y	Hek-293
1	 (E)	11,86 ± 0,19	8,90 ± 0,19	10,75 ± 0,93	25,38 ± 0,02
2	 (C)	12,38 ± 0,21	9,02 ± 0,17	9,76 ± 0,47	16,78 ± 0,39
3	 (D)	7,81 ± 0,64	8,35 ± 0,32	9,49 ± 0,80	16,01 ± 0,18
4	Митомоцин С	18,09 ± 1,80	20,37 ± 1,74	7,04 ± 0,02	6,59 ± 1,46

инкубации клеток с бензохиноном **E** было снижено почти в 2 раза по сравнению с 24-х часовой обработкой клеток веществом.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что новый бензимидазолдион **E** обладает способностью не только вызывать острое цитотоксическое действие, приводящее к быстрой гибели опухолевых клеток, но и эффективно подавлять их пролиферативный потенциал. Это указывает на перспективы использования данного соединения в качестве основы для создания терапевтических агентов, способных оказывать влияние на пролиферативный потенциал опухолевых клеток.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новое конденсированное производное бензимидазолдиона – 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-дион (**E**) обладал более сильной цитотоксичностью по сравнению с коммерческим противоопухолевым препаратом митомоцином С в отношении клеточных линий опухолевого происхождения – аденокарциномы легкого (**A549**) и аденокарциномы молочной железы (**MCF-7**). При этом данное соединение было значительно менее токсично для клеток нормального происхождения. Эти данные, а также

ранее полученные результаты по изучению цитотоксического профиля соединений схожего строения, свидетельствуют о перспективности поиска селективных цитотоксических агентов среди конденсированных производных бензимидазолдиона для разработки новых химиотерапевтических препаратов.

## Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2025 год по теме: «Разработка новых лекарственных препаратов для таргетной химиотерапии онкологических заболеваний на основе конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота».

## Конфликт интересов

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

## Благодарности

Коллектив авторов благодарит Центр коллективного пользования ИНЭОС РАН (№ 075-00276-25-00)

за возможность использования приборной базы для выполнения работ в рамках данного исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Anand U, Dey A, Chandel AKS, Sanyal R, Mishra A, Pandey DK, et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes Dis.* 2023; 10(4): 1367-1401. doi: 10.1016/j.gendis.2022.02.007
- Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(9): 3233. doi: 10.3390/ijms21093233
- Perez-Herrero E, Fernandez-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 93: 52-79. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.03.018
- Masood I, Kiani MH, Ahmad M, Masood MI, Sadaquat H. Major Contributions towards Finding a Cure for Cancer through Chemotherapy: A Historical Review. *Tumori Journal.* 2015; 102(1): 6-17. doi: 10.5301/tj.5000387
- Galmarini D, Galmarini CM, Galmarini FC. Cancer chemotherapy: a critical analysis of its 60 years of history. *Critical reviews in oncology/hematology* 2012; 84(2): 181-199. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.03.002
- Tilsed CM, Fisher SA, Nowak AK, Lake RA, Lesterhuis WJ. Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. *Frontiers in oncology.* 2022; 12: 960317. doi: 10.3389/fonc.2022.960317
- Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. *Cancer Chemotherapy*. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2025.
- Alkhatib MH, Al-Otaibi WA, Wali AN. Antineoplastic activity of mitomycin C formulated in nanoemulsions-based essential oils on HeLa cervical cancer cells. *Chem Biol Interact.* 2018, 291: 72-80. doi: 10.1016/j.cbi.2018.06.009
- Wang H, Meng Y, Yang J, Huang H, Zhao Y, Zhu C, et al. Design, synthesis and antitumor activity of novel 5(6)-amino-benzimidazolequinones containing a fused morpholine. *Eur J Med Chem.* 2022; 238: 114420. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114420
- Fagan V, Bonham S, Carty MP, Saenz-Méndez P, Eriksson LA, Aldabbagh F. COMPARE analysis of the toxicity of an iminoquinone derivative of the imidazo[5,4-f]benzimidazoles with NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) activity and computational docking of quinones as NQO1 substrates. *Bioorg. Med. Chem.* 2012; 20(10): 3223-3232. doi: 10.1016/j.bmc.2012.03.063
- Darwish SAZ, Elbayaa RY, Ashour HMA, Khalil MA, Badawey EAM. Potential anticancer agents: Design, synthesis of new pyrido[1,2-a]benzimidazoles and related derivatives linked to alkylating fragments. *Med. Chem.* 2018; 8(4): 86-95. doi: 10.4172/2161-0444.1000498
- Sweeney M, Conboy D, Mirallai SI, Aldabbagh F. Advances in the synthesis of ring-fused benzimidazoles and imidazobenzimidazoles. *Molecules.* 2021; 26(9): 2684. doi: 10.3390/molecules26092684
- Lynch M, Hehir S, Kavanagh P, Leech D, O'Shaughnessy J, Carty MP, et al. Synthesis by radical cyclization and cytotoxicity of highly potent bio-reductive alicyclic ring fused [1,2-a]benzimidazolequinones. *Chemistry.* 2007; 13(11): 3218-26. doi: 10.1002/chem.200601450
- Begunov RS, Aleksandrova YR, Yandulova EYu, Nikolaeva NS, Neganova ME. Synthesis and cytotoxicity of 7,8-dihalo-pyrido[1,2-a]benzimidazole-6,9-dione and its 1,2,3,4-tetrahydro analogue. *Mendeleev commun.* 2023; 33(2): 237-239. doi: 10.1016/j.mencom.2023.02.028
- Nguyen TB, Ermolenko L, Al-Mourabit A. Formic acid as a sustainable and complementary reductant: an approach to fused benzimidazoles by molecular iodine-catalyzed reductive redox cyclization of *o*-nitro-*t*-anilines. *Green Chemistry* 2016; 18: 2966-2970. doi: 10.1039/C6GC00902F
- Zou D, Wang W, Hua Y, Jia T. Nitroarenes and nitroalkenes as potential amino sources for the synthesis of N-heterocycles. *Org. Biomol. Chem.* 2023; 21: 2254-2271. doi: 10.1039/D3OB00064H
- Vinícius de Faria L, Matos R, Enes K, Costa Couri MR, de Oliveira M. Determination of hydroquinone and benzoquinone in pharmaceutical formulations: critical considerations on quantitative analysis of easily oxidized compounds. *Anal. Methods.* 2022; 14(46): 4784-4794. doi: 10.1039/d2ay01631a
- Präbst K, Engelhardt H, Ringgeler S, Hübner H. Basic Colorimetric Proliferation Assays: MTT, WST, and Resazurin. In: Gilbert D, Friedrich O. (eds) *Cell Viability Assays. Methods in Molecular Biology* 2017; 1601: 1-17. doi: 10.1007/978-1-4939-6960-9\_1
- Andrzejewska M, Yopez-Mulia L, Cedillo-Rivera R, Tapia A, Vilpo L, Vilpo J. Synthesis, antiprotozoal and anti-cancer activity of substituted 2-trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2002; 37(12): 973-978. doi: 10.1016/S0223-5234(02)01421-6

### Сведения об авторах

**Бегунов Роман Сергеевич** – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник института Фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; доцент ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова» Минобрнауки России; e-mail: begunov@uniyar.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4610-9744>

**Александрова Юлия Романовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного отдела института Фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; научный сотрудник лаборатории фосфорорганических соединений ФГБУН «Институт

элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова» Российской академии наук; e-mail: yulia.aleks.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5370-3370>  
**Шагина Инна Александровна** – младший научный сотрудник научного отдела института Фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; старший лаборант лаборатории фосфорорганических соединений ФГБУН «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова» Российской академии наук; e-mail: schagina.in@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7086-6563>

**Кучеренко Мария Викторовна** – студентка ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова» Минобрнауки России; e-mail: mariiaku1505@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-6168-6918>

**Пелевин Павел Сергеевич** – аспирант ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова» Минобрнауки России; e-mail: pashapelyovinnm@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-4420-5829>

**Хохлов Александр Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: al460935@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

**Неганова Маргарита Евгеньевна** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник научного отдела института Фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории фосфорорганических соединений ФГБУН «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова» Российской академии наук; e-mail: neganova83@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9346-5920>

#### Information about the author

**Roman S. Begunov** – Cand. Sc. (Biol.), Leading Researcher at the Scientific Department of the Institute of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; associate professor P.G. Demidov Yaroslavl State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; e-mail: begunov@uniyar.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4610-9744>

**Yulia A. Romanova** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher at the Scientific Department of the Institute of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; researcher at the Laboratory of Organophosphorus Compounds, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences; e-mail: yulia.aleks.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5370-3370>

**Inna A. Shagina** – Cand. Sc. (Biol.), Junior Researcher at the Scientific Department of the Institute of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; senior laboratory assistant of the organophosphorus compounds laboratory, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences; e-mail: schagina.in@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7086-6563>

**Maria V. Kucherenko** – student P.G. Demidov Yaroslavl State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; e-mail: mariiaku1505@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-6168-6918>

**Pavel S. Pelyovin** – graduate student P.G. Demidov Yaroslavl State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; e-mail: pashapelyovinnm@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-4420-5829>

**Alexander L. Khokhlov** – Dr. Sc. (Med), member of the Russian Academy of Sciences, President of the Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: al460935@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

**Margarita E. Neganova** – Dr. Sc. (Biol.), leading researcher at the Scientific Department of the Institute of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; leading researcher at the Laboratory of Organophosphorus Compounds, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences; e-mail: neganova83@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9346-5920>

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

### БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ ВЕНЫ ПУПОВИНЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

**Андриевская И.А.,  
Дорофиенко Н.Н.,  
Чурикова Т.С.**

Федеральное государственное  
бюджетное научное учреждение  
«Дальневосточный научный центр  
физиологии и патологии дыхания»  
(ДНЦ ФПД) (675000, г. Благовещенск,  
ул. Калинина, 22, Россия)

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

#### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция инициирует воспаление и повреждение эндотелия сосудов пуповины, что ассоциируется с нарушением фетоплацентарной гемодинамики и неблагоприятными перинатальными исходами.

**Цель исследования.** Выявить биохимические и морфологические особенности эндотелия вены пуповины при ЦМВ инфекции.

**Методы.** Проведено исследование 117 новорождённых от матерей с обострением ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности (основная группа) и 45 от матерей, не инфицированных ЦМВ (группа контроля). В крови пуповины иммуноферментным анализом определяли TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, эндотелин 1 и эластазу ПМЛ. Морфологически оценивали особенности пуповины.

**Результаты.** В крови пуповины основной группы выявлялось повышение уровня TNF- $\alpha$  в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ), IL-1 $\beta$  в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ), IL-6 в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ), эндотелина 1 в 3,2 раза ( $p < 0,001$ ) и эластазы ПМЛ в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ). Гистологически были отмечены признаки воспаления и ремоделирования венозной стенки. Установлено уменьшение оптической плотности ядер клеток Вартонова студня в 1,14 раза ( $p < 0,05$ ), доли и толщины амниотического эпителия в 1,2 ( $p < 0,001$ ) и 1,23 раза ( $p < 0,001$ ), доли интактного Вартонова студня в 1,12 раза ( $p < 0,05$ ) при увеличении доли изменённого в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), уменьшение доли мышечной оболочки и эндотелия вены в 1,23 ( $p < 0,001$ ) и 1,24 раза ( $p < 0,001$ ), а также сужения её просвета в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ). Выявлены значимые корреляции между уровнем TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и долей мышечной оболочки, эндотелиального слоя и просвета вены.

**Заключение.** Обострение ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности характеризуется увеличением в крови вены пуповины уровня воспалительных, вазоконстриктивных и деструктивных факторов, оказывающих повреждающее действие на эндотелий сосудов.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, новорожденные, морфология вены пуповины, функциональная активность эндотелия, цитокины, эндотелин-1, эластаза

Статья поступила: 06.10.2025  
Статья принята: 12.11.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Андриевская И.А., Дорофиенко Н.Н., Чурикова Т.С. Биохимические и морфологические особенности эндотелия вены пуповины при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 20-27. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.3

## BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF UMBILICAL VEIN ENDOTHELIUM IN PREGNANCIES COMPLICATED BY CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

**Andrievskaya I.A.,  
Dorofienko N.N.,  
Churikova T.S.**

Far Eastern Scientific Centre of Physiology  
and Pathology of Respiration  
(Kalinina str. 22, Blagoveshchensk 675000,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
**Irina A. Andrievskaya,**  
e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

### RESUME

**Background.** Cytomegalovirus (CMV) infection triggers inflammation and endothelial damage in umbilical cord vessels, which is associated with impaired fetoplacental hemodynamics and adverse perinatal outcomes.

**The aim.** To identify biochemical and morphological characteristics of the umbilical vein endothelium in CMV infection.

**Methods.** The study included 117 newborns from mothers with CMV reactivation during the third trimester of pregnancy (main group) and 45 newborns from CMV-negative mothers (control group). In umbilical cord blood, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, endothelin-1, and polymorphonuclear leukocyte (PMN) elastase were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Umbilical cord tissue was examined histologically.

**Results.** In the main group, umbilical cord blood showed significantly elevated levels of TNF- $\alpha$  (2.6-fold,  $p < 0.001$ ), IL-1 $\beta$  (2.5-fold,  $p < 0.001$ ), IL-6 (1.6-fold,  $p < 0.001$ ), endothelin-1 (3.2-fold,  $p < 0.001$ ), and PMN elastase (1.3-fold,  $p < 0.001$ ). Histological analysis revealed signs of inflammation and remodeling of the venous wall. A 1.14-fold decrease in nuclear optical density of Wharton's jelly cells ( $p < 0.05$ ), a 1.2-fold reduction in the proportion ( $p < 0.001$ ) and a 1.23-fold reduction in the thickness of amniotic epithelium ( $p < 0.001$ ), and a 1.12-fold decrease in the proportion of intact Wharton's jelly ( $p < 0.05$ ) were observed, alongside a 1.1-fold increase in altered Wharton's jelly ( $p < 0.05$ ). Additionally, the proportion of the venous muscular layer and endothelium decreased by 1.23-fold ( $p < 0.001$ ) and 1.24-fold ( $p < 0.001$ ), respectively, and venous lumen narrowing by 1.1-fold ( $p < 0.05$ ) was noted. Significant correlations were found between TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 levels and the proportions of the muscular layer, endothelial layer, and venous lumen.

**Conclusion.** CMV reactivation during the third trimester of pregnancy is characterized by elevated levels of inflammatory, vasoconstrictive, and destructive factors in umbilical vein blood, which exert damaging effects on vascular endothelium.

**Keywords:** cytomegalovirus infection, newborns, umbilical vein morphology, endothelial functional activity, cytokines, endothelin-1, elastase

Received: 06.10.2025  
Accepted: 12.11.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N., Churikova T.S. Biochemical and morphological characteristics of umbilical vein endothelium in pregnancies complicated by cytomegalovirus infection. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 20-27. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.3

## ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время в структуре перинатальной патологии особое место занимают хронические инфекции, в том числе цитомегаловирусная (ЦМВ) [1]. Обладая способностью преодолевать гематоплацентарный барьер, ЦМВ инициирует каскад воспалительных реакций, затрагивающих трофобласт и ворсинчатый хорион, что приводит к нарушению процессов плацентации и последующим осложнениям со стороны плода [2].

Согласно имеющимся данным неонатальная ЦМВ инфекция выявляется в 0,5–6 % случаев [3]. При этом частота врожденной ЦМВ инфекции, как показывают исследования, зависит от срока беременности [4]. По данным литературы риск внутриутробного инфицирования в первом триместре составляет 30 %, во втором – 34–38 % и в третьем триместре увеличивается до 40–72 %. Наиболее распространенным способом вертикальной передачи ЦМВ от матери к плоду является гематогенный путь. Вирус проникает из системного кровотока матери в децидуальные клетки, распространяется на трофобласт с формированием очагов хронического воспаления [5, 6], что приводит к повреждению плаценты, пуповины, плодных оболочек, а также дыхательных путей и пищеварительного тракта плода [7, 8].

Поражение сосудистого русла плаценты и пуповины рассматривается как ведущий механизм нарушения фетоплацентарной гемодинамики и развития тяжелых осложнений беременности при ЦМВ инфекции [9, 10]. Авторами отмечено, что повреждающее действие вируса на эндотелиальные клетки пуповины усиливает чувствительность стенки сосудов к вазоконстрикции, а также вызывает активацию процессов коагуляции и тромбообразования [11, 12]. Это создает основу для развития вазоспазма, нарушения перфузии и ишемического повреждения сосудов [11, 12, 13]. Измененный эндотелий становится частью системной воспалительной реакции, при которой отмечена активация моноцитов, гранулоцитов и лейкоцитов, компонентов комплемента, системы свертывания крови, избыточная экспрессия молекул адгезии, повышенный выброс в кровоток провоспалительных цитокинов и вазоактивных факторов [14, 15, 16]. Циркуляторные нарушения создают гипоксическую среду и вместе с воспалительной реакцией обеспечивают ремоделирование внеклеточного матрикса, что сопровождается структурной перестройкой стенки сосудов пуповины. Эти изменения ухудшают фетоплацентарную гемодинамику, пролонгируют развитие неблагоприятных перинатальных исходов и повышенной заболеваемости новорожденных [1, 17].

Таким образом, ЦМВ инфекция во время беременности является одним из факторов, вызывающих повреждение эндотелия сосудов пуповины из-за развития дисфункций в иммунной системе и воспалительного ответа. Однако патогенетические механизмы данного процесса остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить биохимические и морфологические особенности эндотелия вены пуповины при ЦМВ инфекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Дизайн и условия проведения исследования.

Проведено сравнительное одномоментное исследование 162 доношенных новорожденных, из которых 117 были от матерей с обострением ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности (основная группа) и 45 новорожденных от матерей не инфицированных ЦМВ (группа контроля).

Забор материала и анализ медицинской документации (медицинских карт беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях (форма № 096/1у-20) и индивидуальных медицинских карт беременной и родильницы (форма № 111/у-20)) выполняли на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Биохимические и гистологические исследования осуществлялись в научных подразделениях ДНЦ ФПД с привлечением оборудования Центра коллективного пользования.

### Критерии включения для основной группы:

спонтанная одноплодная беременность; обострение ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности; возраст от 18 до 35 лет; родоразрешение в срок 38–40 недель беременности через естественные родовые пути; информированное согласие на участие в исследовании.

### Критерии включения для контрольной группы:

спонтанная одноплодная беременность, неосложненная ЦМВ инфекцией и другими соматическими и инфекционно-воспалительными заболеваниями; возраст от 18 до 35 лет; информированное согласие на участие в исследовании.

### Критерии исключения:

многоплодная беременность; беременность, наступившая после ЭКО; первичная ЦМВ инфекция; гестационный сахарный диабет; обострение хронических неинфекционных заболеваний; заболевания сердечно-сосудистой системы; хронические неспецифические заболевания легких; наличие специфических заболеваний бронхолегочной системы и очагов внелегочной локализации; врожденные аномалии развития половых органов; наличие инфекций, передающихся половым путем; гормональная поддержка гестагенами; анемия средней и тяжелой степени тяжести; отказ от участия в исследовании.

### Этическая экспертиза

Исследование проводили с учётом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.) и одобрения локального этического комитета при ДНЦ ФПД (протокол № 144/1

от 09.06.2023). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Продолжительность исследования, описание и методы регистрации**

Исследования проводили в период 2023–2024 годы. Материалом для исследования послужила кровь пуповины новорожденных. Образцы крови были взяты из вены пуповины сразу после родов в стандартные вакуумные системы, содержащие коагулянт этилендиаминтетрауксусную кислоту (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Плазму крови получали методом центрифугирования при 400x g и хранили при -70° С до проведения анализов.

Стандартным методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание интерлейкина (IL)-1β и IL-6 (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), фактора некроза опухоли альфа (TNFα) (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург), эндотелина 1 (Biomedica, Австрия) и эластазы полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЛ) (Bender MedSystems, Австрия).

Для гистологического и морфометрического анализа отбирались участки пуповины из 3 сегментов: плодного уровня (1,5 см от края резекции), средней части между 1 и 3 уровнем, и плацентарного уровня (2 см от места прикрепления пуповины к плаценте). Образцы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина (рН 7,2–7,4) при комнатной температуре в течение не менее 48 часов. После чего промывали в воде и обезвоживали в серии спиртов по общепринятой методике [18]. Из полученных блоков на ротационном микротоме Thermo Fisher Scientific HM 325 (США) изготавливали срезы толщиной 1–1,5 мкм. Окраску гистологических срезов проводили гематоксилином и эозином, альциановым синим по Сиддмену [19]. Просмотр готового материала осуществляли с помощью светового микроскопа MEIJI (Япония), связанного с компьютером по программе Scion Image (Scion Corp., США).

Морфометрические измерения выполнялись на цифровых изображениях срезов с использованием программного обеспечения Aperio ImageScope (Leica

Biosystems, США – Германия), с предварительной калибровкой масштаба по шкале микрометра. Измерялись следующие параметры: оптическая плотность ядер в клетках Вартонова студня, доля и толщина амниотического эпителия пуповины, доля нормально и патологически измененного Вартонова студня, доля мышечной оболочки вены, доля эндотелия вены, доля просвета вены. Каждое измерение проводилось в пяти полях зрения, рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение.

**Статистический анализ**

Для проведения статистического анализа использовался пакет программ IBM SPSS Statistics 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Проверка выборок на нормальность проводилась методами Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Поскольку большинство анализируемых количественных переменных соответствовало нормальному распределению признака, оценку значимости межгрупповых различий выполняли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Описательные статистики численных показателей представлены как среднее значение (M) ± средняя ошибка (m). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне *p* < 0,05. Исследование взаимосвязей между исследуемыми параметрами проводили с помощью корреляционного анализа Пирсона.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

В таблице 1 представлены изменения показателей вазорегуляторных веществ в крови вены пуповины у новорождённых исследуемых групп. Было установлено повышение содержания провоспалительных цитокинов в основной группе по сравнению с группой контроля. Так, уровень TNFα увеличивался в 2,6 раза (*p* < 0,001), IL-1β – в 2,7 раза (*p* < 0,001), а IL-6 – в 1,6 раза (*p* < 0,001). Одновременно наблюдалось увеличение содержания эндотелина 1 в 3,2 раза (*p* < 0,001) и эластазы ПМЛ в 1,3 раза (*p* < 0,001).

**ТАБЛИЦА 1**  
**ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВ, ЭНДОТЕЛИНА 1 И ЭЛАСТАЗЫ ПОЛИМОРФНОЯДЕРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ В КРОВИ ВЕНЫ ПУПОВИНЫ НОВОРОЖДЕННЫХ В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ**

**TABLE 1**  
**CYTOKINE, ENDOTHELIN 1, AND POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTE ELASTASE LEVELS IN THE UMBILICAL CORD VEIN BLOOD OF NEWBORNS IN THE MAIN AND CONTROL GROUPS**

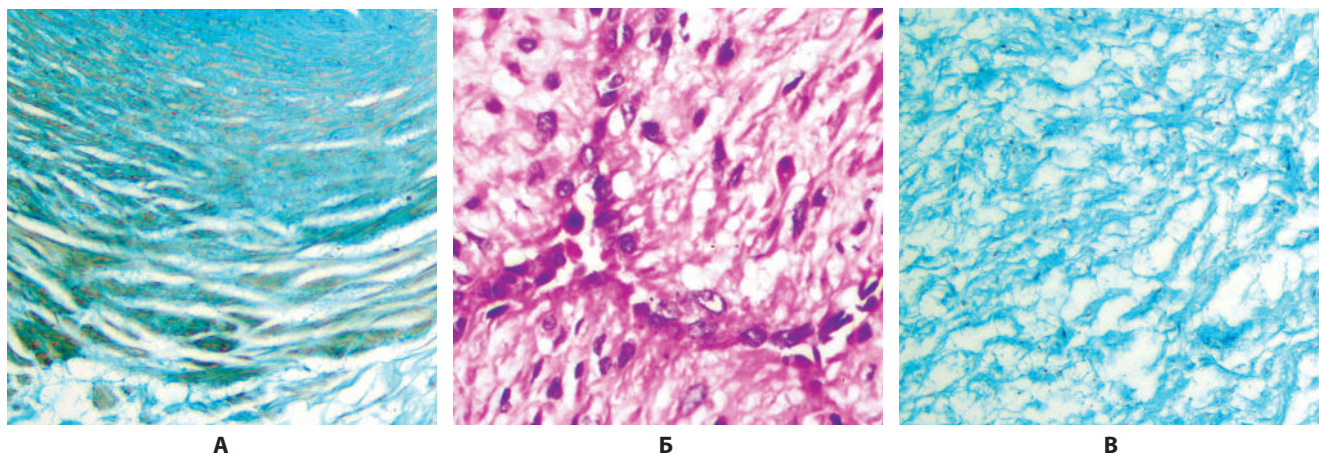
Показатели	Основная группа	Группа контроля	<i>p</i>
TNF-α, пг/мл	73,8 ± 3,6	27,9 ± 2,4	<0,001
IL-1, пг/мл	62,1 ± 3,2	22,9 ± 1,9	<0,001
IL-6, пг/мл	58,9 ± 2,6	37,9 ± 2,8	<0,001
Эндотелин 1, пмоль/л	2,6 ± 0,4	0,8 ± 0,3	<0,001
Эластаза ПМЛ, нг/мл	19, 2 ± 1,0	14,7 ± 0,8	<0,001

**Примечание:** здесь и далее: *p* – уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой контроля.

По результатам микроскопического исследования пуповин основной группы были выявлены признаки воспаления: отек мышечного слоя и адвентиции, разволокнение и деформация коллагеновых и эластических волокон, а также дистрофические изменения соединительной ткани (рис. 1А). Кроме того, в отдельных участках наблюдалось сужение просвета вены пуповины и истончение ее мышечной оболочки (рис. 1Б). При изучении стенки вены пуповины установлено значительное увеличение интенсивности реакции на кислые гликозаминогликаны. Наибольшая интенсивность реакции отмечалась в коллагеновых

волокнах, расположенных тонкими разрыхленными пучками в субэндотелиальном слое, и прилежащем Вартоновом студне (рис. 1В).

Сравнительные данные морфометрического анализа представлены в таблице 2. В основной группе были установлены следующие значимые различия относительно группы контроля: снижение оптической плотности ядер клеток Вартонова студня в 1,14 раза ( $p < 0,001$ ), а также уменьшение доли амниотического эпителия пуповины в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) и его толщины в 1,23 раза ( $p < 0,001$ ). Изменения соединительнотканного матрикса проявлялись в снижении доли интактного в 1,12 раза



**РИС. 1.** Вена пуповины. Обострение ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности. А – нарушение извилистости волокон, их раздвигание, атрофия, уменьшения числа клеточных элементов в сосудистой стенке. Альциановый синий, увеличение  $\times 400$ ; Б – спадение просвета и истончение мышечной оболочки венозного сосуда с пристеночным скоплением эритроцитов. Гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 400$ ; В – интенсивная реакция на кислые гликозаминогликаны в коллагеновых волокнах, расположенных тонкими разрыхленными пучками в субэндотелиальном слое и прилежащем Вартоновом студне. Альциановый синий, увеличение  $\times 400$ .

**FIG. 1.** Umbilical vein. Exacerbation of CMV infection in the third trimester of pregnancy. A – disturbance of fiber tortuosity, their extension, atrophy, decrease in the number of cellular elements in the vascular wall. Altian blue, magnification  $\times 400$ ; B – shrinkage of the lumen and thinning of the muscular membrane of the venous vessel with walled accumulation of erythrocytes. Hematoxylin and eosin, magnification  $\times 400$ ; B – intense reaction for acidic glycosaminoglycans in collagen fibers located in thin loosened bundles in the subendothelial layer and adjacent Warton's jelly. Altian blue, magnification  $\times 400$ .

**ТАБЛИЦА 2**  
**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ**  
**ПУПОВИНЫ НОВОРОЖДЕННЫХ В ОСНОВНОЙ**  
**И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ**

**TABLE 2**  
**MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE UMBILICAL**  
**CORD OF NEWBORNS IN THE MAIN AND CONTROL**  
**GROUPS**

Показатели	Основная группа	Группа контроля	p
Оптическая плотность ядер клеток Вартонова студня	55,5 ± 3,3	63,5 ± 4,0	<0,001
Доля амниотического эпителия, %	4,3 ± 0,8	5,2 ± 0,7	<0,001
Толщина амниотического эпителия, мкм	15,0 ± 1,9	18,1 ± 2,1	<0,001
Доля нормального Вартонова студня, %	70,2 ± 5,1	78,9 ± 6,5	<0,05
Доля изменённого Вартонова студня, %	24,6 ± 3,9	22,4 ± 2,3	<0,05
Доля мышечной оболочки вены, %	21,5 ± 3,6	26,5 ± 3,8	<0,001
Доля эндотелия вены, %	3,4 ± 0,7	4,2 ± 0,6	<0,05
Доля просвета вены, %	65,1 ± 3,8	69,3 ± 4,1	<0,05

( $p < 0,05$ ) и увеличении доли измененного Вартонова студня в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля. Также наблюдалось уменьшение доли мышечной оболочки в 1,23 раза ( $p < 0,001$ ), эндотелия в 1,24 раз ( $p < 0,001$ ) и просвета вены в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ).

Проведенный корреляционный анализ между биохимическими и морфометрическими показателями позволил выявить обратные взаимосвязи между долей эндотелиального слоя и уровнями TNF- $\alpha$  ( $r = -0,69, p < 0,01$ ), эндотелина 1 ( $r = -0,67, p < 0,01$ ), эластазы полиморфноядерных лейкоцитов ( $r = -0,70, p < 0,01$ ). Также установлена обратная взаимосвязь между долей просвета вены пуповины и уровнем эндотелина 1 ( $r = -0,71; p < 0,01$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Высокий уровень провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) в крови вены пуповины новорожденных от матерей с обострением ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности может свидетельствовать о развитии воспалительной реакции, поддерживаемой не только активированными фетальными лейкоцитами, но и эндотелиальными клетками сосудов [20]. Согласно имеющимся данным, воспалительные факторы способны воздействовать на эндотелиальные клетки, вызывая их повреждение [21, 22]. Некоторые цитокины обладают способностью подавлять активность дыхательных ферментов митохондрий. Это приводит к снижению выработки энергии в клетках, а также увеличению образования активных форм кислорода и продуктов перекисидации липидов, белков и нуклеиновых кислот [21]. Предполагается, что эти факторы снижают синтез вазорелаксирующих веществ и повышают образование вазоконстрикторов. Нами установлено значительное увеличение в крови пуповины уровня эндотелина 1, что может свидетельствовать о расстройстве вазорегулирующей функции эндотелия, вызывающем нарушение гемодинамики и развитие патологий у плода [23]. По данным исследования, уровень пептида был повышен в крови плодов с задержкой роста, что подтверждает взаимосвязь выявленных нами изменений [24]. Другим маркером, отражающим выраженность повреждения сосудов, является эластаза ПМЛ, уровень которой в крови пуповины оказался повышенным. Согласно исследованию, увеличение энзиматической активности фермента может быть связано с увеличением продукции TNF- $\alpha$  [25]. Также отмечена способность эластазы ПМЛ оказывать гидролизующее действие на белки плазмы крови таким как факторы коагуляции, фибринолиза, калликреин-кининовой системы и комплемента [26]. В исследовании показано индуцирующее влияние этой протеазы на продукцию IL-6, IL-8 и колониестимулирующего фактора [27]. Расщепляя коллаген и эластин субэндотелиального слоя и адвентиции сосудов, в ряде случаев эластаза ПМЛ может выступать в качестве мощного деструктивного фактора в отношении сосудистой проницаемости, включая сосуды пуповины [27].

Проведенное нами морфологическое исследование срезов пуповины подтвердило представленные выше данные. В соединительной ткани пуповины было выявлено увеличение количества кислых гликозаминогликанов, что указывало на нарушение пространственной организации коллагена, ответственного за формирование компонентов матрикса, а также ферментов, принимающих участие в процессах фибриллогенеза [28]. Считаем, что это связано с проникновением в сосудистую стенку вены пуповины полиморфноядерных лейкоцитов с высокой эластазной активностью. Возникающие при этом деструктивные процессы в субэндотелиальном слое и адвентиции характеризовались исчезновением резервной извилистости коллагеновых волокон. Происходило их раздвигание с признаками атрофии и уменьшением числа клеточных элементов в сосудистой стенке. Также выявлялись участки разрушения межклеточного матрикса, базальной мембраны сосудов, уменьшалось количество контактов между эндотелиальными клетками. Появлялись признаки адгезии и трансмиграции лейкоцитов к сосудистой стенке, что поддерживало воспаление и способствовало увеличению проницаемости стенки сосудов, затруднению венозного тока крови и развитию застойного полнокровия вены пуповины.

Подтверждением сказанному явилось выявление взаимосвязи между уровнями вазорегуляторных факторов (TNF- $\alpha$ , эндотелина 1, эластазы ПМЛ) и некоторыми морфометрическими показателями венозной стенки (доля эндотелиального слоя, доля просвета вены пуповины). Подобные изменения могут рассматриваться, как морфологический признак хронического воспаления и ремоделирования соединительной ткани с последующей активацией фибробластов [29], что подтверждается нашим исследованием. Эти преобразования могут свидетельствовать о нарушении барьерной функции оболочек пуповины и её проницаемости, что может повышать вероятность развития внутриутробной инфекции и системного фетального воспалительного ответа. Очевидно, что для понимания патофизиологии поражения сосудов пуповины у новорожденных с внутриутробной ЦМВ инфекцией и врожденными патологиями развития необходимо более тщательное изучение структурно-функциональных свойств сосудистого эндотелия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обострение ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности ассоциировано с увеличением уровня воспалительных, вазоконстриктивных и деструктивных факторов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, эндотелин 1 и эластаза ПМЛ) в крови вены пуповины, а также структурными изменениями ее сосудистой стенки. Считаем, что выявленные нарушения повышают риск тромбоза сосудов вены пуповины и кровоснабжения плода, что требует дальнейших исследований.

**Финансирование**

Финансирование исследования осуществлялось за счёт средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ (Номер государственной регистрации: 122021800166-9).

**Конфликт интересов**

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

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Шахгильдян В.И. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: актуальные вопросы, возможные ответы. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020; 8(4): 61–72. [Shakhgildyan VI. Congenital cytomegalovirus infection: current issues and possible answers. *Neonatology: news, opinions, training*. 2020; 8(4): 61-72. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-4-61-72
2. Mimura N, Nagamatsu T, Morita K, Taguchi A, Toya T, Kumasawa K, et al. Suppression of human trophoblast syncytialization by human cytomegalovirus infection. *Placenta*. 2022; 117: 200-208. doi: 10.1016/j.placenta.2021.12.011
3. Шестак Е.В. Первичная и приобретённая цитомегаловирусная инфекция у новорождённых. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2024; 13(1): 35-41. [Shestak EV. Primary and acquired cytomegalovirus infection in newborns. *Infectious Diseases: news, opinions, training*. 2024; 13(1): 35-41. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2305-3496-2024-13-1-35-41
4. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223(6): 870-883. e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.038
5. Andouard D, Tilloy V, Ribot E, Mayeras M, Diaz-Gonzalez D, El Hamel C, et al. Genetic and functional characterization of congenital HCMV clinical strains in ex vivo first trimester placental model. *Pathogens*. 2023; 12(8): 985. doi: 10.3390/pathogens12080985
6. Uenaka M, Morizane M, Tanimura K, Deguchi M, Kanzawa M, Itoh T, et al. Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. *Placenta*. 2019; 75: 62-67. doi: 10.1016/j.placenta.2019.01.003
7. Plotogea M, Isam AJ, Frincu F, Zgura A, Bacinschi X, Sandru F, et al. An overview of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(10): 2429. doi: 10.3390/diagnostics12102429
8. Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(1): 10-18. [Karpova AL, Narogan MV, Karpov NYu. Congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment and prevention. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017; 62(1): 10-18. (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18
9. Pena-Burgos EM, Regojo-Zapata RM, Caballero-Ferrero Á, Martínez-Payo C, Viñuela-Benítez MDC, Montero D, et al. The spectrum of placental findings of first-trimester cytomegalovirus infection related to the presence of symptoms in the newborns and stillbirths. *Mod Pathol*. 2025; 38(9): 100808. doi: 10.1016/j.modpat.2025.100808
10. Wintringham JA, Conran RM. Educational case: infections during pregnancy: congenital cytomegalovirus infection. *Acad Pathol*. 2022; 9(1): 100020. doi: 10.1016/j.acpath.2022.100020
11. Pereira L, Petitt M, Fong A, Tsuge M, Tabata T, Fang-Hoover J, et al. Intrauterine growth restriction caused by underlying congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis*. 2014; 209(10): 1573-1584. doi: 10.1093/infdis/jiu019
12. Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015; 132(1): 58-61. [Dorofienko NN, Andrievskaya IA, Ishutina NA. Proinflammatory cytokines and the state of umbilical vessel endothelium in cytomegalovirus infection. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015; 132(1): 58-61. (In Russ.)].
13. Gombos RB, Wolan V, McDonald K, Hemmings DG. Impaired vascular function in mice with an active cytomegalovirus infection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296(4): H937-H945. doi: 10.1152/ajpheart.01027.2008
14. Гориков И.Н. Фетальный воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция у новорожденных от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022; (83): 53-58. [Gorikov IN. Fetal inflammatory response and endothelial dysfunction in newborns of mothers with exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2022; (83): 53-58. (In Russ.)]. doi: 10.36604/1998-5029-2022-83-53-58
15. Planchon MS, Fishman JA, El Khoury J. Modulation of monocyte effector functions and gene expression by human cytomegalovirus infection. *Viruses*. 2024; 16(12): 1809. doi: 10.3390/v16121809
16. Prydzial ELG, Perrier JR, Rashid MU, West HE, Sutherland MR. Viral coagulation: pushing the envelope. *J Thromb Haemost*. 2024; 22(12): 3366-3382. doi: 10.1016/j.jtha.2024.08.014
17. Lindholm K, O'Keefe M. Placental cytomegalovirus infection. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143(5): 639-642. doi: 10.5858/arpa.2017-0421-RS
18. Луценко М.Т. *Микроскопическая и гистологическая техника*. Благовещенск; 1976. [Lutsenko MT. *Microscopic and histological techniques*. Blagoveshchensk; 1976. (In Russ.)].
19. Лилли Р. *Патологическая техника и практическая гистохимия*. Пер. с англ. М.: Мир; 1969. [Lilly R. *Pathological technique and practical histochemistry*. Translated from English. Moscow: Mir; 1969. (In Russ.)].
20. Jeffery HC, Söderberg-Naucler C, Butler LM. Human cytomegalovirus induces a biphasic inflammatory

response in primary endothelial cells. *J Virol.* 2013; 87(11): 6530-6535. doi: 10.1128/JVI.00265-13

21. Дорофиев Н.Н. Роль оксида азота и нитрит-аниона в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при обострении цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019; 74: 92-97 [Dorofienko NN. Proinflammatory cytokines and the state of umbilical vessel endothelium in cytomegalovirus infection. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2015; 132(1): 58-61. (In Russ.)]. doi: 10.36604/1998-5029-2019-74-92-97

22. Sato I, Kaji K, Murota S. Age related decline in cytokine induced nitric oxide synthase activation and apoptosis in cultured endothelial cells: minimal involvement of nitric oxide in the apoptosis. *Mech Ageing Dev.* 1995; 81(1): 27-36. doi: 10.1016/0047-6374(94)01579-b

23. Stefanov G, Briyal S, Pais G, Puppala B, Gulati A. Relationship between oxidative stress markers and endothelin-1 levels in newborns of different gestational ages. *Front Pediatr.* 2020; 8: 279. doi: 10.3389/fped.2020.00279

24. Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н., Данькова И.В., Трапезникова Ю.М., Чуканова А.Н. Роль дисфункции эндотелия в возникновении синдрома задержки роста плода. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017; 17(3): 21-26. [Bashmakova NV, Tsyvyan PB, Chistyakova GN, Dankova IV, Trapeznikova YuM, Chukanova AN. The role of endothelial dysfunction in the development of fetal growth restriction. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017; 17(3): 21-26. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush201717321-26

25. Rainger GE, Rowley AF, Nash GB. Adhesion-dependent release of elastase from human neutrophils in a nov-

el, flow-based model: specificity of different chemotactic agents. *Blood.* 1998; 92(12): 4819-4827.

26. Яровая Г.А. Свойства и клинико-диагностическое значение определения эластазы из панкреатической железы и полиморфноядерных лейкоцитов. *Лабораторная медицина.* 2006; (8): 3-10. [Yarovaya GA. Properties and clinical-diagnostic significance of determining elastase from the pancreatic gland and polymorphonuclear leukocytes. *Laboratory Medicine.* 2006; (8): 3-10. (In Russ.)].

27. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О. Воспаление – фундаментальный патологический процесс: лекция 2 (клеточные реакции). *Байкальский медицинский журнал.* 2023; 2(2): 65-76. [Serebrennikova SN, Seminsky IZh, Guzovskaia EV, Gutsol LO. Inflammation – a fundamental pathological process: lecture 2 (cellular component). *Baikal Medical Journal.* 2023; 2(2): 65-76. (In Russ.)]. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-65-76

28. Ермакова Л.Б., Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. Особенности гемодинамики в артерии пуповины у беременных с сахарным диабетом и у здоровых беременных. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016; 16(4): 54-60. [Ermakova LB, Lysenko SN, Chechneva MA, Petrukhin VA, Burumkulova FF. Umbilical artery hemodynamic features in diabetic and healthy pregnant women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016; 16(4): 54-60. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush201616454-60

29. Garcia AG, Fonseca EF, Marques RL, Lobato YY. Placental morphology in cytomegalovirus infection. *Placenta.* 1989; 10(1): 1-18.

#### Сведения об авторах

**Андриевская Ирина Анатольевна** – доктор биологических наук, заведующий лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

**Дорофиев Николай Николаевич** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dorofienko-nn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7467-4652>

**Чурикова Татьяна Сергеевна** – младший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: churikova97@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-9893-2799>

#### Information about the authors

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

**Nikolay N. Dorofienko** – Cand. Sc. (Med.), senior research officer of the laboratory of mechanisms of etiopathogenesis and recovery processes of the respiratory system in chronic respiratory diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dorofienko-nn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7467-4652>

**Tatyana S. Churikova** – junior researcher of the laboratory of mechanisms of etiopathogenesis and recovery processes of the respiratory system in nonspecific lung diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: churikova97@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-9893-2799>

# БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

## СООТНОШЕНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РФ

**Шашкова Е.Ю.,  
Каббани М.С.,  
Сергеева Т.Б.,  
Дедюхина (Филиппова) О.Е.,  
Щёголева Л.С.**

ФГБУН Федеральный  
исследовательский центр комплексного  
изучения Арктики имени академика  
Н.П. Лаверова Уральского Отделения  
Российской академии наук (163020  
г. Архангельск, проспект Никольский, 20,  
Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Шашкова Елизавета Юрьевна,**  
e-mail: eli1255@ya.ru

### РЕЗЮМЕ

Семь субъектов Архангельской области, а также Ненецкий автономный округ (НАО) и Ямало-Ненецкий автономный округ (ЯНАО) входят в состав АЗРФ, где климатозоологические условия характеризуются как экстремальные (промышленность целлюлозно-бумажный комбинат, военно-промышленный комплекс, космодром, Нефтегазпром). Часть территории Архангельской области и НАО являются прилегающими к зоне ядерных испытаний (ЯИ) на Северном полигоне с 1955 по 1990 гг. В Западной Сибири (ЯНАО) никогда не производились ЯИ. Актуальность исследования определяется отсутствием на данный момент сведений о состоянии иммунного статуса молодых северянок, родившихся и оседло проживающих в АЗРФ.

**Цель исследования.** Выявить соотношение уровней содержания лейкоцитов периферической крови у молодых женщин разных северных зон проживания.

**Материалы и методы.** Обследовано 62 женщины: 47 человек 22–35 лет (НАО и Архангельская область) и 15 человек 22–40 лет (ЯНАО). Определяли лейкоциты, NLR, клетки CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>. Использован метод непрямой иммунопероксидазной реакции с моноклональными антителами. Пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 20.0 для Windows.

**Результаты.** У жительниц прилегающей зоны выявлены повышенные концентрации моноцитов (20,0; 12,5; 43,7 %), эозинофилов (20,0; 25,0; 12,5 %), лимфоцитов CD8<sup>+</sup> (73,3; 31,2; 75,0 %) и CD16<sup>+</sup> (33,3; 62,5; 43,7 %). Дефицит общего количества лимфоцитов встречался в 2,5 раза чаще, чем лимфоцитоз: в 20,0; 43,7; 12,5 %. У жительниц не прилегающей зоны регистрировались повышенные концентрации моноцитов (46,7 %), эозинофилов (26,7 %), нейтрофилов (20,0 %), лейкоцитов (13,3 %), лимфоцитов CD8<sup>+</sup> (80,0 %) и CD16<sup>+</sup> (66,7 %).

**Заключение.** Соотношение субпопуляций лимфоцитов молодых жительниц АЗРФ характеризуется высокой концентрацией моноцитов, эозинофилов и лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) на фоне выраженного дефицита общей популяции лимфоцитов.

**Ключевые слова:** лейкоциты, лимфоциты, NLR, фенотипы CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, иммунный дисбаланс женщин Арктической зоны РФ

Статья поступила: 15.04.2025  
Статья принята: 26.11.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Шашкова Е.Ю., Каббани М.С., Сергеева Т.Б., Дедюхина (Филиппова) О.Е., Щёголева Л.С. Соотношение лейкоцитов периферической крови молодых женщин арктической зоны РФ. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 28-36. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.4

## RATIO OF PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES IN YOUNG WOMEN OF THE ARCTIC ZONE OF THE RUSSIAN FEDERATION

**Shashkova E.Yu.,  
Kabbani M.S.,  
Sergeeva T.B.,  
Dedyukhina (Filippova) O.E.,  
Shchegoleva L.S.**

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences  
(Nikolsky Avenue, 20, Arkhangelsk 163020, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Elizaveta Yu. Shashkova,**  
e-mail: eli1255@ya.ru

### RESUME

Seven subjects of the Arkhangelsk Region, and also the Northern Administrative District and the Yamalo-Nenets Autonomous District are part of the AZRF, where climatic and ecological conditions are characterized as extreme (the industry of the Central Industrial Complex, the military industrial complex, the cosmodrome, and the Neftegazprom). Part of the territory of the Arkhangelsk region and the NAO are adjacent to the nuclear test zone (NPS) at the Northern Test site from 1955 to 1990. Nuclear weapons have never been produced in Western Siberia (Yamalo-Nenets Autonomous District). The relevance of the study is determined by the lack of information about the immune status of young northern women who were born and permanently reside in the Arctic zone of the Russian Federation.

**The aim.** To identify the ratio of peripheral blood leukocyte levels in young women from different northern regions.

**Materials and methods.** Sixty two women were examined: 47 people from the Nenets Autonomous Okrug and the Arkhangelsk Region (22–35 years old) and 15 people aged 22–40 years (Yamalo-Nenets Autonomous Okrug). Leukocytes, NLR, CD8<sup>+</sup>, and CD16<sup>+</sup> cells were determined. An indirect immunoperoxidase reaction with monoclonal antibodies was used. Microsoft Excel 2010 and SPSS 20.0 for Windows were used.

**Results.** Residents of the adjacent area had elevated concentrations of monocytes (20.0; 12.5; 43.7 %), eosinophils (20.0; 25.0; 12.5 %), CD8<sup>+</sup> lymphocytes (73.3; 31.2; 75.0 %), and CD16<sup>+</sup> lymphocytes (33.3; 62.5; 43.7 %). Deficiency of the total number of lymphocytes was 2.5 times more common than lymphocytosis: 20.0, 43.7, 12.5 %. Increased concentrations of monocytes 46.7 %, eosinophils 26.7 %, neutrophils 20.0 %, leukocytes 13.3 %, CD8<sup>+</sup> (80.0 %) and CD16<sup>+</sup> (66.7 %) lymphocytes were recorded in residents of the non-adjacent zone.

**Conclusion.** The ratio of lymphocyte subpopulations in young women living in the Arctic zone of the Russian Federation is characterized by a high concentration of monocytes, eosinophils, and lymphocytes (CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) against the background of a pronounced deficiency of the total lymphocyte population.

**Keywords:** leukocytes, lymphocytes, NLR, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> lymphocyte phenotypes, Immune Imbalance in Women of the Russian Arctic Zone

Received: 15.04.2025  
Accepted: 26.11.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Shashkova E.Yu., Kabbani M.S., Sergeeva T.B., Dedyukhina (Filippova) O.E., Shchegoleva L.S. Ratio of peripheral blood leukocytes in young women of the arctic zone of the Russian Federation. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 28-36. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.4

## ВВЕДЕНИЕ

Территория континентальной суши Арктической зоны РФ (АЗРФ) составляет 4,9 млн км<sup>2</sup> [1]. В состав которой включены территории субъектов РФ: семь муниципальных образований Архангельской области, Ненецкого автономного округа, Ямало-Ненецкого автономного округа, Мурманской области и др. [1].

Арктический регион характеризуется не только экстремальными климатогеографическими условиями, но и наличием крупных промышленных предприятий, таких как, ЦБК (г. Новодвинск, Архангельская обл.), военно-промышленный комплекс (г. Северодвинск), космодром (п. Плесецк, Архангельская обл.), нефтегазовые компании (НАО, ЯНАО) и др. [2, 3]. Регионы высоких широт имеют отличительные климатогеографические особенности, такие как низкие температуры в течение практически всего года, резкие изменения атмосферного давления, уникальный фотопериодизм (полярная ночь, полярный день, «белые ночи») и низкий индекс ультрафиолетового излучения [4, 5].

Важно отметить тот факт, что обследуемые лица (Архангельская область, д. Сояна, д. Совполье и НАО, д. Несь) родились и проживают оседло на территории, которая была прилегающей к зоне ядерных испытаний (ЯИ) на Северном полигоне в период с 1 сентября 1955 г по 25 октября 1990 г (до объявления действующего Моратория от 26 октября 1991 года, № 67-рп «О прекращении испытаний ядерного оружия на полигоне Новой Земли»). Известно, что на Северном полигоне в период 1955–1990 гг. было произведено 130 ядерных испытаний в целях разработки и совершенствования образцов ядерного оружия, изучения фундаментальных и прикладных исследований в области экстремальных физических параметров воздействия на окружающую среду и др. [6]. Климат города Надым в Ямало-Ненецком автономном округе Западной Сибири России (АЗРФ) субарктический континентальный, суровый, со среднегодовой температурой  $-6,6^{\circ}\text{C}$ , где никогда не производились ядерные испытания [7].

Суровые климатические условия Арктической зоны РФ предъявляют повышенные требования к организму человека, накладывают особый отпечаток на работу его функциональных систем и могут привести к раннему появлению проблем со здоровьем, препятствуют разворачиванию процессов саморегуляции, возвращающих системы организма к оптимальному режиму функционирования, что приводит к активации и напряжению клеточного и гуморального звеньев иммунитета и, в конечном счете, к сокращению резервных возможностей организма [8, 9, 10].

Большинство исследователей признают северные регионы экстремальной средой обитания, где человек подвержен комплексному воздействию негативных природно-климатических факторов. Отличительной особенностью организма человека на Севере является формирование синдрома полярного напряжения, который, по мнению Кривошлёкова С.Г с соавторами, является ведущим патогенетическим механизмом

развития заболеваний в условиях северных регионов [11, 12]. Исследователи северной патологии полагают, что воздействие специфических факторов Севера почти не возмещается мерами социальной защиты [13]. Воздействие холода вызывает температурный стресс и влияет на резистентность организма человека на Севере. Холодовой спазм периферических сосудов может сменяться вазодилатацией. По совокупности климатических характеристик, их климато-экологического сочетания и степени выраженности приполярные регионы Европейского Севера в целом могут быть отнесены к зоне дискомфорта природно-климатических условий проживания, с элементами выраженной экстремальности по ряду параметров, которые предъявляют повышенные требования к человеческому организму и его системам, в том числе иммунной. Высокая заболеваемость и ранняя смертность населения, низкий социально-экономический статус коренных малочисленных народов, загрязнение окружающей среды – актуальные проблемы регионов Крайнего Севера [14].

На данный момент в открытом доступе нет сведений о содержании радионуклидов цезия в окружающей среде территорий, ранее прилегавших к Северному полигону. Кроме того, в литературе сведения о состоянии иммунного статуса населения указанных территорий крайне разрозненны и малочисленны [15, 16, 17, 18] или касаются результатов техногенных катастроф и состояния людей, получивших ту или иную дозу радиации. Представляло интерес изучить содержание лейкоцитов периферической крови у молодых женщин Арктического региона, родившихся после 1990-го года и проживающих оседло на территории, которая была прилегающей к зоне ядерных испытаний (ЯИ) на Северном полигоне в период с 1 сентября 1955 г по 25 октября 1990 г (до объявления действующего Моратория от 26 октября 1991 года, № 67-рп «О прекращении испытаний ядерного оружия на полигоне Новой Земли»).

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить соотношение уровня содержания лейкоцитов периферической крови у молодых женщин разных северных зон проживания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток института физиологии природных адаптаций Федерального Исследовательского Центра Комплексного Изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского Отделения Российской Академии Наук совместно с ООО «БИОЛАМ», г. Архангельск, Россия. В обследовании на добровольной основе приняли участие 62 женщины в возрасте 22–40 лет, не имеющих хронических заболеваний,

проживающих в АЗРФ, из них 32 женщины 22–35 лет из Архангельской области (16 человек из д. Сояна и 16 из д. Совполье), 15 женщин из НАО (п. Несь), родившиеся и проживающие после 1990-го года на территории, которая была прилегающей к зоне ядерных испытаний (ЯИ) на Северном полигоне в период с 1 сентября 1955 г. по 25 октября 1990 г., и 15 женщин из ЯНАО (22–40 лет), г. Надым, где никогда не проводились ЯИ и территория никогда не являлась прилегающей зоной. Работа выполнена в соответствии с этическими нормами согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года с изменениями и дополнениями 2013 года. Для проведения исследования получено заключение этического комитета ФГБУН ФИЦКИА РАН (Протокол № 001-20/01 от 20.01.2025 г.), государственного задания № 125021902582-1 «Физиологическая значимость особенностей адаптивных и врожденных иммунных реакций в формировании резервных возможностей иммунного гомеостаза у жителей Арктического региона в зависимости от возраста, пола и профессионального статуса».

Комплекс иммунологического обследования людей включал определение содержания в периферической крови лейкоцитов, моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), фенотипов лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>). Содержание нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови выполнено с помощью гематологического анализатора Pentra 60 ABX. Определение NLR выполнено с помощью подсчета количества лейкоцитов в камере Горяева, процентного содержания нейтрофилов и лимфоцитов в окрашенном мазке крови по Романовскому – Гимзе, рассчитаны абсолютные количества нейтрофилов и лимфоцитов. Фенотипирование лимфоцитов (CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup>) выполнено методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» с применением пероксидазного конъюгата и окрашиванием раствором хромогена для анализа в иммерсионной микроскопии (микроскоп Nikon Eclipse 50i). Первичный анализ периферической венозной крови выполнен в условиях экспедиций. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 20.0 для Windows. Использовали медиану (Me) с процентильным интервалом 25–75 (Q1; Q3) для указания содержания изученных показателей вследствие отсутствия нормального распределения, 95% доверительный интервал (95% ДИ) (нижняя граница-верхняя граница) для представления диапазона распределения показаний. Сравнительный анализ между всеми изученными группами проводили с помощью критерия Краскела – Уоллиса, а для попарного сравнения групп использовали критерий Манна – Уитни. Для исследования структуры взаимосвязей изучаемых переменных использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия сравниваемых показателей принимались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Представляло интерес детально изучить медианы содержания иммунокомпетентных клеток лейкоцитарного ряда коренного оседлого населения Арктического региона, родившихся после 1990 года и проживающих там по сей день.

Анализ показал (табл. 1), что медиана содержания лейкоцитов среди обследуемых женщин (д. Совполье, д. Сояна, Архангельская обл.) находится в пределах физиологических норм 5,80 (3,98:7,05) и 4,90 (4,60:6,60)·10<sup>9</sup> кл/л, с 95% ДИ (4,59–6,30) и (4,86–6,02)·10<sup>9</sup> кл/л соответственно, а у жительниц п. Несь, НАО и г. Надым, ЯНАО содержание лейкоцитов достоверно выше ( $p < 0,05$ ), и составляет 6,68 (5,87:7,25) и 6,63 (5,64:8,50)·10<sup>9</sup> кл/л с 95% ДИ (5,91–8,10) и (5,73–8,28)·10<sup>9</sup> кл/л, соответственно.

Частота встречаемости иммунных дисбалансов у обследуемых лиц представлена в таблице 2. В наших исследованиях дефицит лейкоцитов у жительниц п. Несь (НАО), д. Сояна (Архангельская обл.) и г. Надым (ЯНАО) не выявлен. При этом у жительниц д. Совполье (Архангельская обл.) лейкопения встречалась в 25,0 % случаев. Лейкоцитоз встречался в 6,7 % и 13,3 % у жительниц п. Несь (НАО) и г. Надым (ЯНАО), соответственно.

Содержание моноцитов крайне велико у жительниц д. Сояна и г. Надым и составляет 0,60 (0,46:1,12) и 0,60 (0,45:0,68)·10<sup>9</sup> кл/л, соответственно, с регистрацией 43,7 % и 46,7 % случаев с высоким количеством моноцитов, что достоверно выше, чем у женщин д. Совполье практически в 3 раза ( $p < 0,01$ ). У 20 % женщин п. Несь количество моноцитов превышает норму, а их медиана составляет 0,44 (0,28:0,62)·10<sup>9</sup> кл/л, что достоверно выше, чем у женщин д. Совполье практически в 3 раза ( $p < 0,01$ ), и ниже, чем у жительниц д. Сояна и г. Надым практически 1,4 раза ( $p < 0,05$ ).

Медиана содержания эозинофилов находится в пределах физиологических норм вне зависимости от места проживания. Высокое содержание эозинофилов установлено у 12,5–26,7 % женщин.

Медиана содержания лимфоцитов 2,37 (1,55:2,85) 1,64 (1,42:2,30) 2,71 (1,57:3,04)·10<sup>9</sup> кл/л находится в пределах физиологических норм у женщин п. Несь (НАО) и д. Сояна, что не имеет достоверное отличие от группы г. Надым 2,05 (1,56:2,65)·10<sup>9</sup> кл/л, при этом признаки низкой концентрации отмечаются у жительниц д. Совполье, с регистрацией достоверного отличия по сравнению с д. Сояна ( $p < 0,05$ ). Важно заметить, что частота встречаемости лимфопений у молодых женщин д. Совполье (43,7 %) в 2 раза выше, чем у жительниц п. Несь и г. Надым (20,0 %) и в 3,5 раза выше, чем у жительниц д. Сояна (12,5 %).

Медиана содержания нейтрофилов составляет у обследуемых п. Несь, д. Совполье и д. Сояна 3,55 (2,68:4,58), 3,19 (2,90:4,54) и 3,17 (2,47:4,48)·10<sup>9</sup> кл/л, соответственно, не превышая референсные величины. Достоверное различие с группой г. Надым 3,37 (2,85:5,25)·10<sup>9</sup> кл/л не выявлено. Установлено состояние

ТАБЛИЦА 1

МЕДИАНА И 95% ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ СОДЕРЖАНИЯ ИММУННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В АЗРФ

TABLE 1

MEDIAN AND 95% CONFIDENCE INTERVAL OF CONTENT OF IMMUNE INDICATORS IN PERIPHERAL BLOOD OF WOMEN LIVING IN THE ARCTIC ZONE OF THE RUSSIAN FEDERATION

Показатели	Медиана и процентилю Me (Q1:Q3) 95% Доверительный интервал (ниж.-верхн.)				Референсные значения	Уровень занч. (Критерий Краскела – Уоллиса)
	Несь n=15	Совполье n=16	Сояна n=16	Надым n=15		
Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> кл/л	6,68 (5,87:7,25) (5,91-8,10)	5,80* <sup>а</sup> (3,98:7,05) (4,59-6,30)	4,90* <sup>а</sup> (4,60:6,60) (4,86-6,02)	6,63 (5,64:8,50) (5,73-8,28)	4,0-8,8	0,030
Моноциты, ·10 <sup>9</sup> кл/л	0,44* (0,28:0,61) (0,31-0,63)	0,22* <sup>а,б</sup> (0,14:0,28) (0,16-0,37)	0,60 <sup>а</sup> (0,46:1,12) (0,41-1,04)	0,60 (0,45:0,68) (0,48-0,71)	0,09-0,6	0,0002
Эозинофилы, ·10 <sup>9</sup> кл/л	0,17 (0,07:0,30) (0,12-0,26)	0,19 (0,12:0,42) (0,15-0,34)	0,21 (0,13:0,28) (0,15-0,25)	0,14 (0,08:0,30) (0,10-0,41)	0,02-0,3	0,316
Лимфоциты, ·10 <sup>9</sup> кл/л	2,37 (1,55:2,85) (1,89-2,81)	1,64 <sup>б</sup> (1,42:2,30) (1,33-2,46)	2,71 (1,57:3,04) (1,64-3,38)	2,05 (1,56:2,65) (1,77-2,80)	1,5-3,5	0,190
Нейтрофилы, ·10 <sup>9</sup> кл/л	3,55 (2,68:4,58) (2,95-4,50)	3,19 (2,90:4,54) (2,98-4,04)	3,17 (2,47:4,48) (2,75-4,67)	3,37 (2,85:5,25) (3,12-4,61)	2,0-6,0	0,891
NLR	1,52 (1,01:2,49) (1,26-2,33)	1,99 <sup>б</sup> (1,50:2,31) (1,68-2,18)	1,47 (0,98:1,84) (1,08-2,28)	1,84 (1,42:2,01) (1,45-2,04)	1,0-2,0	0,195
CD8 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> кл/л	0,55 (0,33:0,76) (0,40-0,78)	0,34* (0,30:0,55) (0,29-0,56)	0,48 (0,34:0,55) (0,36-0,57)	0,58 (0,46:0,69) (0,43-0,70)	0,2-0,4	0,167
CD16 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> кл/л	0,40 (0,30:0,62) (0,35-0,60)	0,64 <sup>а</sup> (0,45:0,69) (0,54-0,65)	0,46 (0,30:0,67) (0,38-0,68)	0,56 (0,37:0,58) (0,43-0,65)	0,03-0,5	0,096

Примечания: \*Достоверное статистическое различие с группой г. Надым,  $p < 0,05$ ; <sup>а</sup> Достоверное статистическое различие с группой п. Несь,  $p < 0,05$ ; <sup>б</sup> Достоверное статистическое различие с группой д. Сояна,  $p < 0,05$ ; Указаны статистически значимые различия с референсными значениями показателя.

нейтрофилёза у 6,7, 12,5 и 20,0 % жительниц п. Несь, д. Сояна и г. Надым.

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), рассчитываемое как простое соотношение между количеством нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови, является биомаркером, который объединяет две стороны иммунной системы: врожденный иммунный ответ, в основном за счет нейтрофилов, и адаптивный иммунитет, поддерживаемый лимфоцитами [19]. Выявили, что медиана соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) составляет 1,52 (1,01:2,49), 1,99 (1,50:2,31), 1,47 (0,98:1,84) у жительниц п. Несь (НАО), д. Совполье и д. Сояна, что находится в пределах оптимальных общепринятых норм (1-2) и не отличается от группы г. Надым 1,84 (1,42:2,01). Несмотря на то, что медиана NLR находится в пределах оптимальных норм, достоверное различие установлено между группами д. Совполье и д. Сояна ( $p < 0,05$ ). В дополнении

к этому стоит отметить выявленное повышение частоты регистрации случаев на повышенном стрессовом уровне NLR (2-3) у 25,0-50,0 % обследуемых женщин.

Согласно работе (Zahores, 2021) [20], нормальные значения NLR находятся в диапазоне (0,7–3,0), причем оптимальные значения находятся в диапазоне (1,0–2,0), а стрессовые диапазоны, служащие ранним предупреждением о возможности развития патологического состояния или дизадаптации, составляет (0,7–1,0) и (2,0–3,0) [20, 21].

Количество цитотоксических Т-лимфоцитов (клеток с маркером CD8<sup>+</sup>) в периферической крови превышает пределы физиологических норм, причем медиана их количества в п. Несь и д. Сояна составляет 0,55 (0,33:0,76) и 0,48 (0,34:0,55) ·10<sup>9</sup> кл/л, соответственно, в то время как она составляет 0,34 (0,30:0,55) ·10<sup>9</sup> кл/л в д. Совполье с отсутствием статистически достоверного различия. Количество случаев с высокой концентрацией

ТАБЛИЦА 2

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ИММУННЫХ ДИСБАЛАНСОВ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН АРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА, %

TABLE 2

FREQUENCY OF IMMUNE IMBALANCES IN YOUNG WOMEN OF THE ARCTIC REGION, %

	п. Несь (НАО) n=15	д. Совполье (Архангельская область) n=16	д. Сояна (Архангельская область) n=16	г. Надым (ЯНАО) n=15
Лейкоциты ·10 <sup>9</sup> кл/л < 4,0	-	25,0%	-	-
Лейкоциты ·10 <sup>9</sup> кл/л > 8,8	6,7%	-	-	13,3%
Лимфоциты ·10 <sup>9</sup> кл/л < 1,5	20,0%	43,7%	12,5%	20,0%
Лимфоциты ·10 <sup>9</sup> кл/л >3,5	6,7%	-	12,5%	13,3%
Моноциты ·10 <sup>9</sup> кл/л > 0,6	20,0%	12,5%	43,7%	46,7%
Эозинофилы ·10 <sup>9</sup> кл/л > 0,3	20,0%	25,0%	12,5%	26,7%
Нейтрофилы ·10 <sup>9</sup> кл/л > 5,5	6,7%	-	12,5%	20,0%
CD8 <sup>+</sup> ·10 <sup>9</sup> кл/л < 0,2	6,7%	-	12,5%	-
CD8 <sup>+</sup> ·10 <sup>9</sup> кл/л > 0,4	73,3%	31,2%	75,0%	80,0%
CD16 <sup>+</sup> ·10 <sup>9</sup> кл/л > 0,5	33,3%	62,5%	43,7%	66,7%
NLR > 2,0	40,0%	50,0%	25,0%	26,7%

цитотоксических лимфоцитов выявлено у 73,3–75,0 % обследуемых женщин п. Несь и д. Сояна, что в 2,5 раз выше, чем у обследуемых д. Совполье (31,2 %).

У жительниц г. Надым, ЯНАО медиана содержания (клеток с маркером CD8<sup>+</sup>) составляет 0,58 (0,46:0,69) и 0,56 (0,37:0,58) ·10<sup>9</sup> кл/л, что крайне велико у 80,0 % обследуемых г. Надым и превышает значения медианы содержания в 1,1–2,7 раза у жительниц территорий, которые являлись прилегающими к Северному полигону ЯИ до 1990 г. в зависимости от населенного пункта (30–75 % обследуемых).

Медиана содержания естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) составляет 0,40 (0,30:0,62) и 0,46 (0,30:0,67) ·10<sup>9</sup> кл/л в п. Несь и д. Сояна, соответственно, что находится в пределах физиологических норм, с регистрацией у 33,3–43,7 % обследуемых женщин состояние повышенной концентрации клеток с маркером CD16<sup>+</sup>. С другой стороны, содержание естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) превышает физиологические нормы у 62,5 % женщин д. Совполье и медиана составляет 0,64 (0,45:0,69) ·10<sup>9</sup> кл/л. Достоверное различие между группами не установлено. У жительниц г. Надым (ЯНАО) медиана содержания естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) составляет 0,56 (0,37:0,58) у 66,7 % обследуемых и встречается чаще, чем в других обследуемых группах в 1,1–2,0 раза.

Важно отметить, что концентрации лимфоидных клеток с маркером CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> косвенно отражают уровень клеточно-опосредованной цитотоксичности и повышенное их содержание на севере очень распространено [22].

Корреляционный анализ показал (табл. 3), что количество достоверных сильных взаимосвязей

зарегистрировано между концентрациями нейтрофилов и моноцитов ( $r = 0,86$  и  $0,58$ ) у женщин д. Сояна и г. Надым, соответственно. Обратные сильные взаимоотношения установлены между NLR и количеством эозинофилов ( $r = -0,72$  и  $-0,55$ ) у женщин г. Надым и п. Несь, соответственно.

Несмотря на то, что NLR является соотношением нейтрофилов к лимфоцитам, их влияние на индекс NLR оказалось, по нашим данным, не однотипно. В то время как, влияние изменения содержания нейтрофилов и лимфоцитов на NLR у женщин п. Несь является равновесным, можно заметить, что у обследуемых д. Совполье и г. Надым в основном количество лимфоцитов (особенно цитотоксических лимфоцитов CD8<sup>+</sup> в д. Совполье) способствует регуляции NLR, в отличие от женщин д. Сояна, где преимущественно именно количество нейтрофилов способствует регуляции NLR. Взаимосвязь между клетками, отражающими состояние врожденной клеточной реакции за счет естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) и клеточно-опосредованной цитотоксической активности за счет Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), имеет неоднородный характер: так в д. Сояна и п. Несь взаимосвязь является прямой, сильной, а в д. Совполье – обратной и заметной. По жительницам г. Надым нет достоверной взаимосвязи.

Произведена попытка сопоставить полученные результаты у северянок, проживающих на территории АЗРФ, прилегавшей 35 лет назад к территории ЯИ и проживающих на территории АЗРФ (ЗС ЯНАО), где никогда не производились ЯИ.

Обращает на себя внимание тот факт, что у жительниц п. Несь (НАО) установлен условно

**ТАБЛИЦА 3**  
**КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ**  
**ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**  
**У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН АРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА**  
**(ПО СПИРМЕНУ)**

**TABLE 3**  
**CORRELATION ANALYSIS OF IMMUNOLOGIC**  
**INDICES IN YOUNG WOMEN OF THE ARCTIC REGION**  
**(BY SPEARMAN)**

		п. Несь	д. Совполье	д. Сояна	г. Надым
Нейтрофилы с моноцитами	r	0,35	0,11	<b>0,86</b>	<b>0,58</b>
	p	0,225	0,715	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>
NLR с эозинофилами	r	<b>-0,55</b>	0,09	-0,09	<b>-0,72</b>
	p	<b>0,040</b>	0,762	0,758	<b>0,002</b>
NLR с нейтрофилами	r	<b>0,78</b>	0,04	<b>0,75</b>	0,15
	p	<b>0,001</b>	0,896	<b>0,002</b>	0,585
NLR с лимфоцитами	r	<b>-0,78</b>	<b>-0,71</b>	-0,43	<b>-0,64</b>
	p	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>	0,126	<b>0,01</b>
NLR с CD8 <sup>+</sup>	r	-0,40	<b>-0,86</b>	-0,11	-0,11
	p	0,154	<b>0,000</b>	0,707	0,970
CD8 <sup>+</sup> с CD16 <sup>+</sup>	r	<b>0,67</b>	<b>-0,55</b>	<b>0,96</b>	0,41
	p	<b>0,009</b>	<b>0,038</b>	<b>0,000</b>	0,130

**Примечание:** r – коэффициент корреляции; p – уровень статистической значимости.

сбалансированный профиль врожденного иммунитета, связанный с регистрацией в 40,0 % и 33,3 % случаев высоких NLR и естественных киллеров CD16<sup>+</sup>, соответственно, на фоне гиперактивации адаптивной цитотоксической функции Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>.

У жительниц д. Совполье (Архангельская обл.) замечено подавление адаптивной иммунной реакции за счёт лимфопении (у 43,7 % обследуемых) на фоне повышенного стрессо-воспалительного напряжения (NLR) и атипичной отрицательной взаимосвязи цитотоксической врожденной (CD16<sup>+</sup>) и адаптивной (CD8<sup>+</sup>) функции, что можно понять как компенсаторную реакцию с подавлением адаптивной функции.

У жительниц д. Сояна (Архангельская обл.) выявлена гиперактивация фагоцитарной функции за счет повышения частоты регистрации моноцитоза, а также цитотоксической врожденной (CD16<sup>+</sup>) и адаптивной (CD8<sup>+</sup>) функции на фоне оптимального уровня NLR.

У жительниц г. Надым наблюдается типичный «арктический» тип адаптации, характеризующийся повышением содержания моноцитов, относительно высоким уровнем NLR и активацией как врожденной (CD16<sup>+</sup>), так и адаптивной (CD8<sup>+</sup>) цитотоксической функции. Исследованиями установлено, что для населения, проживающего в среде с высоким экологическим прессингом, донозологическая диагностика заболеваний является основой здоровьесберегающей деятельности [23]. Это диктует необходимость продолжения научных исследований по изучению воздействия на здоровье населения Крайнего Севера факторов окружающей среды.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У молодых женщин, проживающих в АЗРФ, регистрируется состояние хронического функционального напряжения иммунной системы. Интенсивность напряжения проявляется двумя путями: гиперактивацией врожденной фагоцитарной/воспалительной функции и гиперактивацией цитотоксической адаптивной (CD8<sup>+</sup>) и врожденной (CD16<sup>+</sup>) функции, что косвенно может свидетельствовать о сокращении резервных возможностей иммунного гомеостаза и вероятно возможном формировании вторичного экологически зависимого иммунодефицита.

Среди всех иммунных дисбалансов, выявленных у обследуемых, наибольшая частота распространения приходится на повышенное содержание лимфоцитов с фенотипом CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup>. Повышенная клеточно-опосредованная цитотоксичность (CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) у всех обследуемых ассоциирована с активацией моноцитарной и фагоцитарной систем. Выявлена неоднородность в соотношении лейкоцитов и интенсивности напряжения иммунной системы у обследуемых лиц; так, у женщин, проживающих на территории ранее прилегающей к Северной зоне ЯИ, установлена разбалансированность концентраций клеток: повышенное содержание CD8<sup>+</sup> чаще регистрируется в д. Несь и д. Сояна, повышенное содержание CD16<sup>+</sup> чаще регистрируется в д. Совполье. У лиц, проживающих в АЗРФ, где никогда не проходили ЯИ, соотношение лейкоцитов сбалансированное и повышение концентраций CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> однонаправленное. Полученные результаты

о скрытых, хоть и незначительных, различиях подчеркивают необходимость учета микрорегиональных особенностей иммунного гомеостаза при оценке состояния здоровья и разработке профилактических мероприятий для населения АЗРФ и требуют пристального мониторинга.

### Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке госзадания «Физиологическая значимость особенностей адаптивных и врожденных иммунных реакций в формировании резервных возможностей иммунного гомеостаза у жителей Арктического региона в зависимости от возраста, пола и профессионального статуса» № гос. регистрации 125021902582-1.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Арктическая зона Российской Федерации (АЗРФ) [Arctic Zone of the Russian Federation (AZRF)]. URL: <https://neftegaz.ru/tech-library/transportirovka-i-khranenie/668885-arkticheskaya-zona-rossiyskoy-federatsii-azrf/> [date of access: September 29, 2025].
2. Стародед А.С., Майдан В.А., Цветков С.В. Влияние медико-географических особенностей Крайнего Севера на процессы адаптации. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020; 39(3-5): 160-163. [Staroded AS, Maidan VA, Tsvetkov SV. Influence of medico-geographical features of the Far North on the processes of adaptation. *Proceedings of the Russian Military Medical Academy*. 2020; 39(3-5): 160-163. (In Russ.)].
3. Pashinskaya KO, Samodova AV, Dobrodeeva LK. Features of the immune system and levels of blood transport components in residents of the arctic of the Russian Federation. *Am J Hum Biol*. 2024; 36(10):e24136. doi: 10.1002/ajhb.24136
4. Лушнов А.М., Лушнов М.С. *Медицинские информационные системы: многомерный анализ медицинских и экологических данных*. Санкт-Петербург. «Геликон Плюс». 2013; 460. [Lushnov AM, Lushnov MS. *Medical information systems: multivariate analysis of medical and environmental data*. St. Petersburg. "Helicon Plus. 2013; 460. (In Russ.)].
5. Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б. Полярный стресс: механизмы и моделирование в эксперименте. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022; 77(6): 447-457. [Gmoshinsky IV, Nikityuk DB. Polar stress: mechanisms and modeling in the experiment. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022; 77(6): 447-457. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn2209
6. Иванов А.Б., Красилов Г.А., Логачев В.А., Матущенко А.М., Сафронов В.Г. *Северный полигон Новая Земля, радиологические последствия ядерных испытаний*. Москва. 1997; 83. [Ivanov AB, Krasilov GA, Logachev VA, Matushchenko AM, Safronov VG. *Northern Novaya Zemlya test site, radiological consequences of nuclear tests*. Moscow. 1997; 83. (In Russ.)].
7. Корчин В.И., Корчина Т.Я., Терникова Е.М., Бикбулатова Л.Н., Лапенко В.В. Влияние климатогеографических факторов Ямало-Ненецкого автономного округа на здоровье населения (обзор). *Журн. мед.-биол. исследований*. 2021; 9(1): 77-88. [Korchin VI, Korchina TYa, Ternikova EM, Bikbulatova LN, Lapenko VV. Influence of climatic and geographical factors of the Yamalo-Nenets Autonomous District on public health (review). *J. Med.-biol. Res*. 2021; 9(1): 77-88. (In Russ.)]. doi: 10.37482/2687-1491-Z046
8. Donaldson S, Adlard B, Odland JØ. Overview of Human Health in the Arctic: Conclusions and Recommendations. Arctic Monitoring and Assessment Program. *International Journal of Circumpolar Health*. 2016; 75: 33807. doi: 10.3402/ijch.v75.33807
9. Курзанов А.Н., Заболотских Н.В., Ковалев Д.В. *Функциональные резервы организма*. – М.: Издательский дом Академии Естествознания. 2016; 96. [Kurzanov AN, Zabolotskikh NV, Kovalev DV. *Functional reserves of the organism*. – Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Science. 2016; 96. (In Russ.)].
10. Verster JC, Kraneveld AD, Garssen J. The Assessment of Immune Fitness. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(1): 22. doi: 10.3390/jcm12010022
11. Кривошечков С.Г. Труд и здоровье человека в Арктике. *Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки*. 2016; 4; 84-93. [Krivoshchekov SG. Labor and human health in the Arctic. *Vestn. Sev. (Arctic) feder. Uni. Ser.: Med.-biol. sciences*. 2016; 4; 84-93. (In Russ.)].
12. Маликова Е.Л. *Картографирование эоловых форм рельефа Надымского Приобья. Географические исследования Сибири и сопредельных территорий*. Мат. Междунар. геогр. конф. Иркутск: Изд-во Инст. геогр. им. В.Б. Сочавы СО РАН. 2019; 510-513. [Malikova EL. *Mapping of Aeolian relief forms of the Nadym Ob region. Geographical studies of Siberia and adjacent territories*. Mat. International geographical conf. Irkutsk: Publishing House of the V.B. Sochava Institute of Geography SB RAS. 2019; 510-513. (In Russ.)].
13. Горбачев А.Л. Биогеохимическая характеристика северных регионов России. Человек на Севере: системные механизмы адаптации: сб. тр., посвященный 90-летию основания Магадана / под ред. акад. Н.Н. Беседновой. Магадан: Экспресс-полиграфия. 2019; 3: 68-79. [Gorbachev AL. Biogeochemical characteristics of the northern regions of Russia. Man in the North: systemic mechanisms of adaptation: collected works dedicated to the 90<sup>th</sup> anniversary of the founding of Magadan / ed. Academician NN Besetnova. Magadan: Express polygraphy. 2019; 3: 68-79. (In Russ.)].
14. Dudarev AA, Dorofeyev VM, Dushkina EV, Alloyarov PR, et al. Food and water security issues in Russia III: Food- and Waterborne Diseases in the Russian Arctic, Siberia and the Far East, 2000-2011. *Int. J. Circumpolar Health*. 2013; 72(1): 21856. doi: 10.3402/ijch.v72i0.21856
15. Щёголева Л.С., Шашкова Е.Ю., Сергеева Т.Б. Клеточный иммунитет у женщин 20-40 лет, проживающих

в разных климатогеографических регионах. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 120-129. [Shchegoleva LS, Shashkova EYu, Sergeeva TB. Cellular immunity in women aged 20–40 living in different climatic and geographic regions. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 120-129. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.12

16. Сабиров Ж.Б., Намазбаева З.И., Мукашева М.А. Оценка показателей периферической крови у населения, проживающего вблизи Семипалатинского полигона. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59(9). [Sabirov JB, Namazbaeva ZI, Mukasheva MA. Assessment of peripheral blood parameters in the population living near the Semipalatinsk polygon. *Med. labor and industrial ecol.* 2019; 59(9). (In Russ.)]. doi:10.31089/1026-9428-2019-59-9-738-739

17. Снигирева Г.П., Новицкая Н.Н. Возможности использования цитогенетических методов при обследовании населения, подвергшегося облучению в результате ядерных взрывов на Семипалатинском полигоне. *Вестник РНЦРП МЗ РФ*. 2011; 11. [Snigireva GP, Novitskaya NN. Possibilities of using cytogenetic methods in the examination of the population exposed to radiation as a result of nuclear explosions at the Semipalatinsk test site. *Bulletin of the Russian Scientific Research Center for Reconstruction and Research of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2011; 11. URL: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/snigir\\_v11.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/snigir_v11.htm) [date of access: February 02, 2025].

18. Tanaka K, Iida S, Takeichi N, Chaizhunusovaet NJ, Gusev BI, Apsalikov KN, et al. Unstable-type chromosome aberrations in lymphocytes from individuals living near Semipalatinsk nuclear test site. *Journal of Radiation Research (Tokyo)*. 2006; 47(A): 159-164. doi: 10.1269/jrr.47.a159

19. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(7): 3636. doi: 10.3390/ijms23073636

20. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021; 122(7): 474-488. doi: 10.4149/BLL\_2021\_078

21. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 464. doi: 10.1038/s41598-020-79431-7

22. Добродеева Л.К., Самодова А.В. Адгезия и агрегация клеток периферической венозной крови у жителей высоких широт. Екатеринбург: Уро РАН; 2024; 216. [Dobrodeeva LK, Samodova AV. *Adhesion and aggregation of peripheral venous blood cells in inhabitants of high latitudes*. Ekaterinburg: Uro RAS; 2024; 216. (In Russ.)].

23. Unguryanu T, Novikov S, Buzinov R, Gudkov A, Grijbovski A. Respiratory Diseases in a Town with Heavy Pulp and Paper Industry. *Epidemiologia e Prevenzione*. 2010; 34(5-6): 138

#### Сведения об авторах

**Шашкова Елизавета Юрьевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН; e-mail: [eli1255@ya.ru](mailto:eli1255@ya.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1735-6690>

**Каббани Мохаммад Сохиб** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН; e-mail: [sohibmsk@hotmail.com](mailto:sohibmsk@hotmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-2330-7123>

**Сергеева Татьяна Борисовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН; e-mail: [tanya-86@mail.ru](mailto:tanya-86@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0745-3099>

**Дедюхина (Филиппова) Оксана Евгеньевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН, e-mail: [oxana\\_filippova\\_85@mail.ru](mailto:oxana_filippova_85@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6117-0562>

**Щёголева Любовь Станиславовна** – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, зав. лабораторией физиологии иммунокомпетентных клеток ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН; e-mail: [shchegoleva60@mail.ru](mailto:shchegoleva60@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4900-4021>

#### Information about the authors

**Elizaveta Yu. Shashkova** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Physiology of Immune Competent Cell, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: [eli1255@ya.ru](mailto:eli1255@ya.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1735-6690>

**Mohammad S. Kabbani** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Physiology of Immune Competent Cell, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: [sohibmsk@hotmail.com](mailto:sohibmsk@hotmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-2330-7123>

**Tatyana B. Sergeeva** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Physiology of Immune Competent Cell, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: [tanya-86@mail.ru](mailto:tanya-86@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0745-3099>

**Oksana E. Dedyukhina (Filippova)** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Physiology of Immune Competent Cell, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: [oxana\\_filippova\\_85@mail.ru](mailto:oxana_filippova_85@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6117-0562>

**Lyubov S. Shchegoleva** – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Chief Research Officer, Head of the Laboratory of Physiology of Immune Competent Cells, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: [shchegoleva60@mail.ru](mailto:shchegoleva60@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4900-4021>

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

### ОЦЕНКА СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ПАЦИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ШКАЛЫ НА ОСНОВЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ЭНТЕРОГРАФИИ

Жаргалова Г.М.<sup>1,2,3</sup>,  
Селиверстов П.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (664032, г. Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32, Россия)

<sup>3</sup> Иркутская государственная академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Жаргалова Галина Мункоевна**,  
e-mail: zhin.galina@yandex.ru

#### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Магнитно-резонансная энтерография (МР-энтерография) все шире используется для диагностики болезни Крона благодаря своей неинвазивности, отсутствию ионизирующего излучения и высокой информативности. Несмотря на это, в международном медицинском сообществе пока нет единого мнения относительно применения индексов воспаления при проведении МР-энтерографии.

**Цель.** В представленном исследовании изучается возможность применения специализированной шкалы, основанной на данных магнитно-резонансной энтерографии, для оценки степени активности заболевания у пациентов с болезнью Крона.

**Материалы и методы.** Анализ проведен на группе из 40 пациентов, на базе ГБУЗ «ООД» г. Иркутска с марта 2023 по май 2025, с подтвержденным диагнозом болезнь Крона, у которых оценивалось состояние кишечного тракта согласно критериям специализированной шкалы.

**Результаты.** В ходе обработки данных оказалось, что у 24 пациентов (60,0 %) сумма баллов находилась в диапазоне от 0 до 7, что означало ремиссию, у 10 (25,0 %) – от 8 до 15 баллов (минимальная активность) и у 6 (15,0 %) – сумма баллов составляла от 16 и выше (ярко выраженные клинические проявления).

**Заключение.** Таким образом, разработанная нами шкала для оценки активности болезни Крона служит эффективным инструментом стандартизации диагностики и мониторинга состояния пациентов. Применение данного метода обеспечивает объективную оценку уровня воспаления и динамики течения заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, магнитно-резонансная энтерография, МР-индексы активности воспалительного процесса

Статья поступила: 21.09.2025  
Статья принята: 02.12.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Жаргалова Г.М., Селиверстов П.В. Оценка степени активности болезни Крона у пациентов с использованием специализированной шкалы на основе магнитно-резонансной энтерографии. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 37-45. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.5

## ASSESSMENT OF THE DEGREE OF ACTIVITY OF CROHN'S DISEASE IN PATIENTS USING A SPECIALIZED SCALE BASED ON MAGNETIC RESONANCE ENTEROGRAPHY

Zhargalova G.M.<sup>1,2,3</sup>,  
Seliverstov P.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk City Regional Oncological Clinic (Frunze str., 32, Irkutsk 664035, Russian Federation)

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Yubileyny Microdistrict, 100, Irkutsk, 664049, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Galina M. Zhargalova,**  
e-mail: zhin.galina@yandex.ru

### RESUME

**Background.** Magnetic resonance enterography is increasingly being used to diagnose Crohn's disease due to its non-invasiveness, absence of ionizing radiation, and high information content. Despite this, there is still no consensus in the international medical community regarding the use of inflammation indices during MR enterography.

**The aim.** The presented study examines the possibility of using a specialized scale based on magnetic resonance enterography data to assess the degree of disease activity in patients with Crohn's disease.

**Materials and methods.** The analysis was conducted on a group of 40 patients with a confirmed diagnosis of Crohn's disease, whose intestinal tract was evaluated according to the criteria of the specialized scale.

**Results.** During data processing, it turned out that 24 patients (60.0 %) had a score range of 0 to 7, which indicated remission, 10 (25.0 %) had a score range of 8 to 15 (minimal activity), and 6 (15.0 %) had a score range of 16 or more (severe clinical manifestations).

**Conclusion.** Thus, the scale we developed for assessing the activity of Crohn's disease serves as an effective tool for standardizing diagnosis and monitoring patients' conditions. This method provides an objective assessment of the level of inflammation and the course of the disease.

**Keywords:** Crohn's disease, magnetic resonance enterography, MR indices of inflammatory activity

Received: 21.09.2025

Accepted: 02.12.2025

Published: 25.12.2025

**For citation:** Zhargalova G.M., Seliverstov P.V. Assessment of the degree of activity of Crohn's disease in patients using a specialized scale based on magnetic resonance enterography. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 37-45. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.5

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) — это воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), которое способно затронуть любой участок пищеварительной трубки — от ротовой полости до ануса. Наиболее часто патологический процесс встречается в терминальном отделе подвздошной кишки. Это тяжелое патологическое состояние характеризуется сегментарным, трансмуральным поражением стенок кишечника с формированием язв, стенозов и фистул [1-3].

Этиопатогенез болезни Крона до конца не ясен. В современной концепции выделяют несколько взаимосвязанных факторов: генетическую предрасположенность, непропорциональную реакцию иммунной системы на стимулы со стороны микробиоты, а также нарушение состава и функциональности кишечной микрофлоры. В совокупности эти элементы приводят к аномальному иммунному ответу, хроническому воспалению и ремитируемым, чередующимся обострениям [4, 5]. Дополнительно к основным механизмам рассматривают роль внешних триггеров: курение, некоторые пищевые факторы, а также стрессовые состояния человека, которые могут спровоцировать развитие болезни [6].

Из инструментальных видов диагностики, эндоскопическое исследование кишечника с взятием биопсии, является «золотым стандартом», но, несмотря на это, в диагностике БК, этот метод имеет определенные ограничения [7]. Так как при этой патологии может поражаться любой отдел желудочно-кишечного тракта, колоноскопия не позволяет осмотреть проксимальные отделы тонкой кишки и оценить состояние всех слоев кишечной стенки. Кроме того, этот инвазивный метод плохо переносится пациентами, что делает его нежелательным для многократного применения [8, 9]. Лучевые методы диагностики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) кишечника, компьютерная томография (КТ-энтерография) и магнитно-резонансная энтерография (МР-энтерография), демонстрируют высокую эффективность в диагностике БК. Они позволяют визуализировать не только толстую, но и тонкую кишку без инвазивных процедур, оценивать характер повреждения глубоких слоев кишечника, выявлять осложнения (стриктуры, абсцессы, свищи) и т.д. [10-12].

Ко всему прочему, КТ- и МР-энтерография позволяют оценить состояние других органов и систем в зоне сканирования, выявляя как связанные с болезнью Крона, так и не связанные с ней патологические состояния [13, 14].

В настоящее время все больше специалистов отдают предпочтение МР-энтерографии из-за ее неинвазивности, высокой контрастности и отсутствия ионизирующего излучения [15]. В дополнение к оценке состояния кишечника, МР-энтерография позволяет выявить внекишечные проявления, такие как холангит, сакроилиит, асептический некроз головки бедренной кости и другие. Раннее выявление этих состояний способствует своевременной корректировке лечения

и сохранению качества жизни пациентов. Высокое разрешение МР-энтерографии обеспечивает точную визуализацию периаанальной области с указанием локализации свищевых ходов, что облегчает планирование хирургических вмешательств. «Кинорежим» МР-энтерографии позволяет оценить перистальтику в реальном времени. Это не только помогает диагностировать снижение моторной функции кишечника, но и дифференцировать стриктуру от перистальтической волны [16].

Все чаще МР-энтерография стала рассматриваться как альтернатива колоноскопии для визуализации кишечника, поскольку поствоспалительные или постоперационные фиброзные стриктуры могут затруднять продвижение эндоскопа [17].

Метаанализ, проведенный M. Chavoshi et al, показал, что при сравнении возрастных групп чувствительность и специфичность MRE составили 80,0 % и 95,0 % по сравнению с 62,0 % и 94,0 % у детей и взрослых, соответственно [18].

Для удобства восприятия созданы различные индексы оценки активного воспаления в МР-энтерографии, но ни один из них на данный момент не имеет всеобщего признания [19]. На сегодняшний день наиболее изученным является MaRIA (Magnetic Resonance Index of Activity), который подтвержден патологоанатомически, однако не охватывает всю тонкую кишку. Индекс Clermont не требует контрастного усиления, но тоже не исследует весь кишечник и не имеет гистологического подтверждения. Самый простой в использовании индекс — CDMI (Crohn's Disease Management Index), но он также не покрывает полностью тонкий кишечник. В отличие от других, Magnetic Resonance Enterography Grading Scor (MEGS) оценивает весь желудочно-кишечный тракт и внекишечные поражения, коррелирует с фекальным кальпротектином (ФК) и С-реактивным белком (СРБ), однако патологоанатомического подтверждения у него нет. Отдельно стоит отметить индекс Lémann, который не оценивает активность процесса, а дает целостную картину состояния всего ЖКТ. Кроме того, Lémann коррелирует с результатами эндоскопии, КТ и МРТ, однако он сложен в применении, поскольку требует использования нескольких методов исследования [19].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В представленном исследовании изучается возможность применения специализированной шкалы, основанной на данных магнитно-резонансной энтерографии, для оценки степени активности заболевания у пациентов с болезнью Крона.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ проведен на группе из 40 пациентов, на базе ГБУЗ «ООД» г. Иркутска с марта 2023 по май

2025, с подтвержденным диагнозом болезнь Крона, у которых оценивалось состояние кишечного тракта согласно критериям специализированной шкалы.

Критерии включения: мужчины и женщины от 18 до 70 лет с подтвержденным диагнозом болезнь Крона.

Критерии исключения: пациенты детского возраста, больные с другой патологией желудочно-кишечного тракта, лица, не подписавшие добровольного согласия, беременные.

Исследование выполняли на томографе GE (OPTIMA 45w) с напряженностью 1,5 Тесла. МР-энтерография проводилась не ранее чем через 48 часов после колоноскопии. В случае значительного интервала времени между эндоскопическим обследованием и МР-энтерографией от пациента требовалась аналогичная подготовка, как и перед колоноскопией, либо применение очистительной клизмы до достижения прозрачности промывных вод. За четыре часа до процедуры пациенты полностью прекращали прием пищи, а за 1–1,5 часа до начала исследования начинали принимать 1200–1500 мл раствора маннитола, выпивая стакан с интервалом в пять минут (время приема и количество раствора маннитола менялись в зависимости от объема оперативного вмешательства).

Магнитно-резонансная энтерография осуществлялась с помощью мягкой катушки. Перед внутривенным введением контрастного препарата вводился препарат глюкагона – ГлюкаГен ГипоКит™ внутримышечно для кратковременного полного подавления перистальтики для более четкой визуализации стенок контрастированной кишки, а также брыжеечных сосудов. Внутривенное контрастирование выполнялось при помощи автоматического инжектора. Исследование проводилось лежа на животе, ногами к гентри, в руку помещалась сигнальная груша для экстренной связи с лаборантом. Протокол МР-энтерографии исследования включал следующие импульсные последовательности и плоскости сканирования:

- T2 SSFSE в коронарной, аксиальной и сагитальной плоскостях без жироподавления и с жироподавлением для оценки стенок кишечника, выявления интрамурального отека, стриктур, изъязвлений, перинтерального отека/воспаления, фиброзно-жировой пролиферации (симптом «ползучий жир»), оценки анатомии органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, костных структур;
- FIESTA в коронарной плоскости для оценки сосудов без контраста;
- DWI в коронарной и аксиальной плоскости для оценки активного воспаления, наличия гнойного содержимого, лимфаденопатии;
- 3D LAVA FLEX для оценки наличия геморрагического или гнойного содержимого, оценки костных структур;
- динамическое сканирование FIESTA (Cine Free breath) для оценки перистальтики;
- сканирование с внутривенным контрастированием 3D LAVA Flex с методом автоматической цифровой субтракции помогало подтвердить активное

воспаление, обнаружить расширение брыжеечных сосудов (симптом «расчески»), дифференцировать фиброз от воспаления, обнаружить тромбоз/окклюзию брыжеечных вен;

- всем пациентам дополнительно проводилось сканирование перианальной области в коронарной и аксиальной плоскости в T2-ВИ с внутривенным сканированием в режиме 3D LAVA Flex.

Итоговое время сбора данных составляло 50–60 минут.

У всех обследуемых на МР-энтерограммах оценивались: трансмуральное утолщение стенок, интрамуральный/муральный отек, воспалительные изменения, стенозы, стриктуры, формирование абсцессов и фистул, инфильтраты, изъязвления, сакуляризация, усиление кровотока по брыжеечному краю воспаленной кишки (симптом «расчески»), периваскулярное воспаление, фиброзно-жировая пролиферация (симптом «ползучего жира»), перимезентериальный отек, снижение перистальтики, мезентериальный венозный тромбоз/окклюзия, лимфаденопатия, перианальные проявления.

Также, проводился анализ состояния сакроилиальных сочленений на предмет сакроилиита, видимых отделов позвоночника для исключения компрессионных переломов и головок бедренных костей на наличие аваскулярного некроза.

Кроме того, проводилась обзорная оценка всех органов, вошедших в зону сканирования: печень, желчные протоки, поджелудочная железа, почки, органы малого таза.

Нами разработана специализированная шкала для оценки активности воспалительного процесса в тонкой и толстой кишке (табл. 1).

Шкала базировалась на детальном анализе состояния кишечника, который мы условно разделили на девять сегментов: тощая кишка, подвздошная кишка, терминальный отдел подвздошной кишки, слепая кишка, восходящий, поперечно-ободочный и нисходящий отделы толстой кишки, сигмовидная и прямая кишка. Для каждого сегмента определялись ключевые параметры, которые измерялись во время проведения магнитно-резонансной энтерографии: толщина стенки кишки, изменение сигнала на T2-взвешанном изображении с подавлением жира, степень ограничения диффузии тканей, а также интенсивность и характер накопления контрастного вещества. Дополнительный балл присваивался при наличии стриктуры, супрастенотического расширения, симптомов «расчески» и «ползучего жира». В дальнейшем баллы суммировались для получения общего результата.

Данный подход, позволяющий количественно оценивать состояние пациента, значительно облегчил процессы диагностики и мониторинга.

Статистическая обработка проводилась в соответствии с требованиями CONSORT, с определением чувствительности (Se), специфичности (Sp) и точности (Ac) метода, прогностической ценности положительного результата (PVP), прогностической ценности отрицательного результата (PVN), а также с помощью

**ТАБЛИЦА 1**

**СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ШКАЛА ДЛЯ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ И ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**TABLE 1**

**A SPECIALIZED SCALE FOR ASSESSING THE ACTIVITY AND SEVERITY OF THE DISEASE**

Показатель	Степень выраженности	Балл
Толщина стенки	Менее 3 мм	0
	От 3 до 5 мм	1
	От 5 до 7 мм	2
	Более 7 мм	3
T2-сигнал от стенки кишки с подавлением жира	Соответствует нормальной стенке	0
	Имеет темно-серый цвет	1
	Имеет светло-серый цвет	2
	Имеет высокий сигнал (схожий с сигналом от содержимого кишки)	3
Диффузионно-взвешенные изображения	Нет ограничения диффузии	0
	Умеренное ограничение диффузии (умеренное выпадение сигнала на ИКД)	1
	Резкое ограничение диффузии (выраженное выпадение сигнала на ИКД)	2
Интенсивность и характер накопления контраста в стенке кишки	Соответствует нормальной стенке кишки	0
	Накопление более выраженное чем в нормальной стенке	1
	Накопление значительно выраженное или есть признаки «слоистости»	2
Стриктура	Нет	0
	Есть	1
Супрастенотическое расширение	Нет	0
	Есть	1
Симптом «расчески»	Нет	0
	Есть	1
Симптом «ползучий жир»	Нет	0
	Есть	1

программы IBM SPSS Statistics 27 с применением коэффициента корреляции Спирмена.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

При анализе полученных результатов у пациентов, согласно предложенной нами специализированной шкале, получены следующие результаты: у 24 пациентов (60,0 %) – 0–7 баллов: ремиссия (отсутствие клинических проявлений), у 10 (25,0 %) – 8–15 баллов: минимальная активность (незначительные клинические проявления), у 6 (15,0 %) – 16 баллов и выше: выраженная активность (ярко выраженные клинические проявления).

После выполнения основного этапа измерений согласно шкале, данные тестирования обработаны при помощи статистической программы IBM SPSS Statistics 27. В результате чего, шкала показала хороший коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ -Spearman’s) с эндоскопическими признаками ( $r = 0,49$  - умеренная корреляция,  $p = 0,002$  - средняя статистическая значимость), с исходом заболевания ( $r = 0,8$  – высокая корреляция,  $p < 0,001$  – высокая статистическая

значимость) (табл. 2). Несмотря на хорошие полученные результаты, не было выявлено статистически значимой связи между шкалой и лабораторными и гистологическими признаками воспаления. Кроме того, мы предполагаем, что в целях повышения точности полученных результатов целесообразно увеличить численность участников исследования. Также, есть вероятность, что потребуется применение математической обработки для вывода соответствующей формулы.

Кроме того, специализированная шкала показала высокую корреляцию с результатами MaRia ( $r = 0,8$  – высокая корреляция,  $p < 0,001$  – высокая статистическая значимость (табл. 3)).

Предлагаемая шкала оценки активности заболевания при болезни Крона продемонстрировала высокие показатели информативности. Достоверно положительный результат у 14 (35,0 %), достоверно отрицательные результаты получены у 23 (57,5 %); ложноположительные – 1 (2,5 %), ложноотрицательные – 2 (5,0 %) (табл. 4).

Сравнение специализированной шкалы с другими существующими индексами воспаления по данным МР-энтерографии представлено в таблице 5.

**ТАБЛИЦА 2**  
**РЕЗУЛЬТАТЫ ПОДСЧЕТА КОЭФФИЦИЕНТА КОРРЕЛЯЦИИ СПИРМЕНА**      **THE RESULTS OF CALCULATING THE SPEARMAN'S CORRELATION COEFFICIENT**

		Показатель фекального кальпротектина (мкг/г)	Показатель С-реактивного белка (мг/л)	Показатель СОЭ (мм/ч)	Активность по данным гистологии (0-нет, 1-да)	Активное воспаление по данным эндоскопии (0-нет, 1-да)	Исход (0-нет активности, 1-минимальная активность, 2-выраженная активность)	Сумма баллов согласно специализированной шкале
r Спирмена	Показатель фекального кальпротектина (мкг/г)	1,000	-0,229	0,120	0,302	0,399*	0,425**	0,272
		Знач. (двусторонняя)	0,156	0,460	0,058	0,013	0,006	0,089
		N	40	40	40	38	40	40
	Показатель С-реактивного белка (мг/л)	-0,229	1,000	0,337*	-0,078	0,100	0,213	0,345*
		Знач. (двусторонняя)	0,156	0,034	0,631	0,552	0,186	0,029
		N	40	40	40	38	40	40
	Показатель СОЭ (мм/ч)	0,120	0,337*	1,000	-0,235	-0,068	0,114	0,135
		Знач. (двусторонняя)	0,460	0,034	0,144	0,684	0,485	0,406
		N	40	40	40	38	40	40
	Активность по данным гистологии (0-нет, 1-да)	0,302	-0,078	-0,235	1,000	0,838**	0,367*	0,316*
		Знач. (двусторонняя)	0,058	0,631	0,144	<0,001	0,020	0,047
		N	40	40	40	38	40	40
Активное воспаление по данным эндоскопии (0-нет, 1-да)	0,399*	0,100	-0,068	0,838**	1,000	0,548**	0,490**	
	Знач. (двусторонняя)	0,013	0,552	<0,001	0,020	<0,001	0,002	
	N	38	38	38	38	38	38	
Исход (0-нет активности, 1-минимальная активность, 2-выраженная активность)	0,425**	0,213	0,367*	0,367*	0,548**	1,000	0,840**	
	Знач. (двусторонняя)	0,006	0,186	0,020	<0,001	<0,001	<0,001	
	N	40	40	40	38	40	40	
Сумма баллов согласно специализированной шкале	0,272	0,345*	0,135	0,316*	0,490**	0,840**	1,000	
	Знач. (двусторонняя)	0,089	0,029	0,047	0,002	0,002	<0,001	
	N	40	40	40	38	40	40	

**Примечания:** \* – Корреляция значима на уровне 0,05 (двусторонняя); \*\* – Корреляция значима на уровне 0,01 (двусторонняя).

**ТАБЛИЦА 3**  
**РЕЗУЛЬТАТЫ ПОДСЧЕТА КОЭФФИЦИЕНТА**  
**КОРРЕЛЯЦИИ СПИРМЕНА**

**TABLE 3**  
**THE RESULTS OF CALCULATING THE SPEARMAN'S**  
**CORRELATION COEFFICIENT**

		Сумма баллов согласно специализированной шкале	Результаты MaRia (0–нет активности, 1-активная фаза, 2-тяжелое течение)
r Спирмена	Сумма баллов согласно специализированной шкале	Коэффициент корреляции	1,000
		Знач. (двусторонняя)	.
		N	40
	Результаты MaRia (0–нет активности, 1-активная фаза, 2-тяжелое течение)	Коэффициент корреляции	0,814**
		Знач. (двусторонняя)	<0,001
		N	40

Примечание: \*\* – Корреляция значима на уровне 0,01 (двусторонняя).

**ТАБЛИЦА 4**  
**ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДА**  
**СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ШКАЛЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ**  
**АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА**

**TABLE 4**  
**THE INFORMATIVE VALUE OF THE SPECIALIZED**  
**SCALE METHOD FOR ASSESSING THE ACTIVITY**  
**OF CROHN'S DISEASE**

Показатель	%
Чувствительность	85,7
Специфичность	95,8
Точность	92,1
Прогностическая ценность ОР*	92,0
Прогностическая ценность ПР**	92,3

Примечание: \*ОР – отрицательный результат, \*\*ПР – положительный результат.

**ТАБЛИЦА 5**  
**СРАВНЕНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ШКАЛЫ**  
**С ДРУГИМИ СУЩЕСТВУЮЩИМИ ИНДЕКСАМИ**  
**ВОСПАЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ МР-ЭНТЕРОГРАФИИ**

**TABLE 5**  
**COMPARISON OF A SPECIALIZED SCALE WITH OTHER**  
**EXISTING INDICES OF INFLAMMATION ACCORDING**  
**TO MR-ENTEROGRAPHY**

Индекс	Положительные стороны	Отрицательные стороны
MaRia	Наиболее изученный, подтвержден гистологически	не оценивает всю тонкую кишку, необходимость использования достаточно сложных формул для вычисления
Clermont	Не требует в/в введения контраста, высокая корреляция с MaRia	не оценивает всю тонкую кишку, не подтвержден гистологически
CDMI	Наиболее простой (всего два показателя), подтвержден гистологически	не оценивает всю тонкую кишку
MEGS	Оценивает весь кишечник, учитывает внекишечные поражения, корреляция с фекальным кальпротектином и СРБ	требует сложной интерпретации, специальной подготовки и достаточного опыта врача, отсутствует патологоанатомическая валидация
Lémann (оценка не активности, а степень повреждения стенок)	Оценивает весь желудочно-кишечный тракт, корреляция с эндоскопией, КТ, МРТ	сложный метод из-за необходимости использования нескольких видов диагностики (гастроскопия, колоноскопия, КТ, МРТ)
Специализированная шкала, предложенная нами	Оценивает весь кишечник, простота в использовании, корреляция с результатами эндоскопии, высокая корреляция с исходом заболевания и индексом MaRia	исследовано на малой когорте, не коррелирует с лабораторными показателями воспаления (ФК, СРБ, СОЭ)

## ВЫВОДЫ

Магнитно-резонансная энтерография относится к высокоэффективным инструментальным методам лучевой диагностики, помогающим выявлять внекишечные проявления болезни и давать детальную картину состояния кишечника без использования инвазивных процедур. Разработанная нами шкала для оценки активности болезни Крона представляет собой эффективный инструмент для стандартизации диагностики и контроля состояния пациентов, позволяя врачам объективно оценивать уровень воспаления и динамику течения заболевания. Без сомнений шкала требует дополнительных исследований вероятно на более крупных выборках. Также, возможно, потребуется математическая обработка данных для выведения формулы активности воспаления. Однако мы предполагаем, что в будущем применение этого метода может способствовать мониторингу эффективности терапии и своевременному выявлению активности болезни Крона.

### Сведения об этической экспертизе

Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (протокол заседания № 1 от 06.02.2023 г.).

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### Благодарность

Авторы выражают благодарность Главному внештатному специалисту-колопроктологу СФО МЗ РФ, ведущему научному сотруднику ФГБНУ ИНЦХТ, к.м.н. Чашковой Елене Юрьевне, врачам-колопроктологам ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница»: к.м.н. Кортаевой Наталье Сергеевне, Шедоевой Людмиле Руслановне и Чхенкели Левану Гурамовичу; заведующему отделению рентгенодиагностики ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» Пономаренко Кириллу Сергеевичу; врачам-рентгенологам: Заслуженному врачу РФ Эйне Лидии Юрьевне; Ереминой Елене Александровне; Крылову Андрею Сергеевичу; Плотниковой Виктории Андреевне; рентгенолаборантам: Батлаевой Любови Прокопьевне, Саласиной Наталье Борисовне, Маркович Светлане Викторовне.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cockburn E, Kamal S, Chan A, Rao V, Liu T, Huang JY, et al. Crohn's disease: an update. *Clin Med (Lond)*. 2023; 23(6): 549-557. doi: 10.7861/clinmed.2023-0493
- Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *Lancet*. 2024; 403(10432): 1177-1191. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02586-2
- Richard N, Savoye G, Leboutte M, Amamou A, Ghosh S, Marion-Letellier R. Crohn's disease: Why the ileum? *World J Gastroenterol*. 2023; 29(21): 3222-3240. doi: 10.3748/wjg.v29.i21.3222
- Caruso R, Lo BC, Chen GY, Núñez G. Host-pathobiome interactions in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2025; 22(6): 395-414. doi: 10.1038/s41575-024-00997-y
- Hornschuh M, Wirthgen E, Wolfien M, Singh KP, Wolkenhauer O, Däbritz J. The role of epigenetic modifications for the pathogenesis of Crohn's disease. *Clin Epigenetics*. 2021; 13(1): 108. doi: 10.1186/s13148-021-01089-3
- Sila S, Hojsak I. Nutritional Management for Crohn's Disease. *Nutrients*. 2024; 16(16): 2597. doi: 10.3390/nu16162597
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019; 68(Suppl 3): s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484
- De Cruz P, Hamilton AL, Burrell KJ, Gorelik A, Liew D, Kamm MA. Endoscopic Prediction of Crohn's Disease Postoperative Recurrence. *Inflamm Bowel Dis*. 2022; 28(5): 680-688. doi: 10.1093/ibd/izab134
- Pal P, Reddy DN, Rao GV. Endoscopic Assessment of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: Evolving Concepts. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2025; 35(1): 121-140. doi: 10.1016/j.giec.2024.04.010
- Rimola J, Torres J, Kumar S, Taylor SA, Kucharzik T. Recent advances in clinical practice: advances in cross-sectional imaging in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2022; 71(12): 2587-2597. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326562
- Dal Buono A, Faita F, Armuzzi A, Jairath V, Peyrin-Biroulet L, Danese S, et al. Assessment of activity and severity of inflammatory bowel disease in cross-sectional imaging techniques: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2025; 19(2): jjaf023. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaf023
- Minordi LM, D'Angelo FB, Privitera G, Papa A, Larosa L, Laterza L, et al. Crohn's Disease: Radiological Answers to Clinical Questions and Review of the Literature. *J Clin Med*. 2024; 13(14): 4145. doi: 10.3390/jcm13144145
- Cicero G, Mazziotti S. Crohn's disease at radiological imaging: focus on techniques and intestinal tract. *Intest Res*. 2021; 19(4): 365-378. doi: 10.5217/ir.2020.00097
- Gauci J, Sammut L, Sciberras M, Piscopo N, Micallef K, Cortis K, et al. Small bowel imaging in Crohn's disease patients. *Ann Gastroenterol*. 2018; 31(4): 395-405. doi: 10.20524/aog.2018.0268
- Moy MP, Sauk J, Gee MS. The Role of MR Enterography in Assessing Crohn's Disease Activity and Treatment Response. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016: 8168695. doi: 10.1155/2016/8168695
- Biondi M, Bicci E, Danti G, Flammia F, Chiti G, Palumbo P, et al. The Role of Magnetic Resonance Enterography in Crohn's Disease: A Review of Recent Literature. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(5): 1236. doi: 10.3390/diagnostics12051236
- Varyani F, Samuel S. Can Magnetic Resonance Enterography (MRE) replace ileo-colonoscopy for eval-

uating disease activity in Crohn's disease? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019; 38-39: 101621. doi: 10.1016/j.bpg.2019.05.008

18. Chavoshi M, Mirshahvalad SA, Kasaeian A, Djalinia S, Kolahdoozan S, Radmard AR. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Enterography in the Evaluation of Colonic Abnormalities in Crohn's Disease: A Systematic

Review and Meta-Analysis. *Acad Radiol.* 2021; 28 Suppl 1: S192-S202. doi: 10.1016/j.acra.2021.02.022

19. D'Amico F, Chateau T, Laurent V, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Which MRI Score and Technique should be used for assessing Crohn's Disease Activity? *J Clin Med.* 2020; 9(6): 1691. doi: 10.3390/jcm9061691

#### Сведения об авторах

**Жаргалова Галина Мункоевна** – аспирант ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-рентгенолог кабинета МРТ ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; ассистент кафедры лучевой и клинической лаборатории Иркутской государственной академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО; e-mail: zhin.galina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3882-2208>

**Селиверстов Павел Владимирович** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением лучевой диагностики научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: pavv2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4050-9157>

#### Information about the authors

**Galina M. Zhargalova** – Graduate Student, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Radiologist at the MRI Department, Irkutsk City Regional Oncological Clinic; assistant of the Department of Radiation and Clinical Laboratory, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: zhin.galina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3882-2208>

**Pavel V. Seliverstov** – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer, Head of the Department of Radiodiagnosics of the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: pavv2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4050-9157>

# ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

## РОЛЬ АЛЬТЕРНАТИВНОГО СПЛАЙСИНГА ГЕНА *FLT1* В РАЗВИТИИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Гавриленко М.М.<sup>1</sup>,  
Трифонова Е.А.<sup>1</sup>,  
Бабовская А.А.<sup>1</sup>,  
Сваровская М.Г.<sup>1</sup>,  
Ижойкина Е.В.<sup>2</sup>,  
Степанов В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра, Российская академия наук (634050, Томская область, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10, Россия)

<sup>2</sup> Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко (634063, Томская область, г. Томск, ул. И. Черных, 96/1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Гавриленко Мария Михайловна,  
e-mail:  
maria.gavrilenko@medgenetics.ru

### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Задержка роста плода остаётся одной из значимых патологий беременности, ассоциированной с высокой перинатальной и постнатальной заболеваемостью. Несмотря на прогресс в изучении молекулярных механизмов развития патологии, роль альтернативного сплайсинга ключевых плацентарных генов, в частности *FLT1*, кодирующего рецептор фактора роста эндотелия сосудов-1 (*VEGFR-1*), изучена недостаточно. Это ограничивает понимание связи между ангиогенезом и нарушениями развития плаценты при задержке роста плода.

**Цель исследования.** Оценить роль альтернативного сплайсинга гена *FLT1*, экспрессируемого в децидуальных клетках плаценты, в молекулярных механизмах задержки роста плода.

**Методы.** В исследование включены биоптаты материнской части плаценты пациенток с физиологической беременностью ( $n = 8$ ) и задержкой роста плода ( $n = 13$ ). Проведено секвенирование РНК на платформе Illumina NextSeq 2000. Анализ альтернативного сплайсинга выполнен с использованием пакета MAJIQ.

**Результаты.** Впервые проведён анализ альтернативного сплайсинга гена *FLT1* в децидуальных клетках плаценты при задержке роста плода. Общими для физиологической беременности и задержки роста плода являются четыре события альтернативного сплайсинга, включающие пропуск экзона, удержание интрона и два события, образующих комплекс. Кроме того, только при задержке роста плода выявлены одно комплексное событие и три события удержания интрона, отсутствующие при физиологической беременности. Суммарно, эти изменения отражают активацию механизмов, приводящих к формированию укороченных изоформ рецептора *VEGFR-1*, которые действуют как антиангиогенные «ловушки» и впоследствии приводят к снижению маточно-плацентарного кровотока и развитию задержки роста плода.

**Заключение.** Альтернативный сплайсинг гена *FLT1* играет важную роль в патогенезе задержки роста плода. Избыточное удержание интронов и пропуск экзонов ведут к повышенной экспрессии укороченных антиангиогенных белков, нарушая баланс ангиогенеза и способствуя плацентарной дисфункции.

**Ключевые слова:** задержка роста плода, плацента, децидуальные клетки, *FLT1*, альтернативный сплайсинг, *VEGFR-1*, *sFlt-1*

Статья поступила: 25.09.2025  
Статья принята: 18.11.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Гавриленко М.М., Трифонова Е.А., Бабовская А.А., Сваровская М.Г., Ижойкина Е.В., Степанов В.А. Роль альтернативного сплайсинга гена *FLT1* в развитии задержки роста плода. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 46-55. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.6

## THE ROLE OF THE *FLT1* GENE ALTERNATIVE SPLICING IN THE FETAL GROWTH RETARDATION DEVELOPMENT

Gavrilenko M.M.<sup>1</sup>,  
Trifonova E.A.<sup>1</sup>,  
Babovskaya A.A.<sup>1</sup>,  
Swarovskaya M.G.<sup>1</sup>,  
Izhoykina E.V.<sup>2</sup>,  
Stepanov V.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Medical Genetics,  
Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences (Ushayki  
River Embankment, 10, Tomsk region,  
Tomsk 634050, Russian Federation)

<sup>2</sup> Regional Perinatal Center named after  
I.D. Evtushenko (I. Chernykh Street, 96/1,  
Tomsk Region, Tomsk 634063,  
Russian Federation)

Corresponding author:

**Maria M. Gavrilenko,**

e-mail:

maria.gavrilenko@medgenetics.ru

### RESUME

**Background.** Fetal growth restriction (FGR) is a major pregnancy complication often associated with placental dysfunction and angiogenic imbalance. The *FLT1* gene encodes VEGFR-1, producing both membrane receptors and soluble isoforms (sFlt-1) through alternative splicing. Soluble variants sequester VEGF/PlGF and suppress angiogenesis. While the role of sFlt-1 in preeclampsia is widely studied, its splicing regulation and contribution to FGR remain unclear.

**The aim.** To evaluate the alternative splicing role of the *FLT1* gene expressed in placental decidual cells in the molecular mechanisms of fetal growth retardation.

**Materials and methods.** The study included biopsies of the placenta maternal part of patients with physiological pregnancy (n = 8) and FGR (n = 13). RNA sequencing was performed on the Illumina NextSeq 2000 platform. Alternative splicing events were identified and quantified using the MAJIQ program.

**Results.** This work provides the first analysis of *FLT1* gene alternative splicing in decidual cells during FGR. Four splicing events were shared across both groups, including exon skipping, intron retention, and a complex event with two sub-events. The FGR group additionally demonstrated a unique complex event and three intron retentions absent in controls. These changes indicate a shift toward enhanced production of soluble VEGFR-1 isoforms, which act as antiangiogenic "traps", reduce uteroplacental blood flow, and contribute to growth restriction.

**Conclusions.** Alternative splicing of the *FLT1* gene plays an important role in the FGR pathogenesis. Excessive intron retention and exon skipping lead to increased expression of shortened antiangiogenic proteins, disrupting the balance of angiogenesis and contributing to placental dysfunction.

**Key words:** fetal growth retardation, placenta, decidual cells, *FLT1*, alternative splicing, VEGFR-1, sFlt-1

Received: 25.09.2025

Accepted: 18.11.2025

Published: 25.12.2025

**For citation:** Gavrilenko M.M., Trifonova E.A., Babovskaya A.A., Swarovskaya M.G., Izhoykina E.V., Stepanov V.A. The role of the *FLT1* gene alternative splicing in the fetal growth retardation development. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 46-55. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.6

## ОБОСНОВАНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП) остаётся одной из ведущих причин неонатальной заболеваемости и смертности и формирует высокий риск долгосрочных нарушений здоровья у детей [1]. В патогенезе ЗРП ключевое значение имеют биологические процессы, происходящие в плаценте – органе, обеспечивающем транспорт кислорода и питательных веществ, эндокринную поддержку и иммунологическую толерантность на протяжении всей беременности [2]. Нарушение ангиогенного баланса и недостаточная васкуляризация плаценты приводят к хронической внутриутробной гипоксии, нарушению маточно-плацентарного кровотока и ограничению доставки субстратов, что связывает молекулярные изменения плаценты с фенотипом задержки роста плода. В этой связи особое внимание привлекает система регуляции ангиогенеза, основанная на взаимодействии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и плацентарного фактора роста (PlGF) с их рецепторами – в первую очередь FLT1 (VEGFR-1). Эти молекулы формируют ключевую сигнальную ось, контролирующую пролиферацию, миграцию и дифференцировку эндотелиальных клеток, обеспечивая развитие и стабильность сосудистой сети плаценты [3].

Ген *FLT1* кодирует рецептор фактора роста эндотелия сосудов-1 (VEGFR-1). В классическом представлении FLT1 — это трансмембранный тирозинкиназный рецептор, участвующий в распознавании VEGF-A, PlGF и некоторых других лигандов, и модифицирующий пролиферацию эндотелия, проницаемость сосудов и ангиогенез [4]. Однако важнейшей особенностью экспрессии *FLT1* в плаценте является образование нескольких альтернативных изоформ, в том числе растворимых (sFlt-1), образующихся в результате альтернативного сплайсинга и ранней терминации транскрипта [5]. Белок sFlt-1 лишён трансмембранного и цитоплазматического домена и действует как «ловушка» для VEGF/PlGF, снижая их свободную фракцию и тем самым ингибируя ангиогенную активность [6].

В этом процессе ключевым звеном выступает альтернативный сплайсинг (АС) – один из фундаментальных механизмов посттранскрипционной регуляции [7], позволяющий из одной пре-мРНК формировать несколько изоформ мРНК, и в дальнейшем, белков с различными функциями. Этот процесс обеспечивает клеточное и тканевое разнообразие протеома и играет решающую роль в адаптации организма к изменяющимся условиям [8]. Для плаценты, как высокоспециализированного органа с быстрым темпом роста и сложной системой регуляции, альтернативный сплайсинг имеет особое значение: он обеспечивает гибкость экспрессии генов, участвующих в ангиогенезе, иммунной толерантности, транспорте питательных веществ и клеточном ответе на стресс [9]. Нарушение баланса между изоформами может дестабилизировать эти процессы и стать пусковым механизмом осложнений беременности, включая задержку роста плода.

В этом контексте особый интерес представляет альтернативный сплайсинг пре-мРНК гена *FLT1*, в ходе которого формируются как мембранные, так и плацентарно-специфические растворимые изоформы (например, sFlt1-e15a и др.) [10]. Такой механизм можно рассматривать как тонкий регуляторный переключатель между проангиогенными и антиангиогенными сигналами. В норме умеренный синтез белка sFlt-1 в поздние сроки беременности способствует сосудистой стабилизации и предотвращает избыточный рост сосудов. При патологических сдвигах же его гиперэкспрессия приводит к ангиогенной блокаде, вследствие чего развивается плацентарная дисфункция и, как следствие, задержка роста плода.

Хотя роль белка sFlt-1 в развитии преэклампсии широко обсуждается, механистические связи между альтернативным сплайсингом пре-мРНК гена *FLT1* и задержкой роста плода на сегодняшний день не изучены, поэтому **цель данной работы** – оценить роль альтернативного сплайсинга гена *FLT1*, экспрессируемого в децидуальных клетках плаценты, в молекулярных механизмах задержки роста плода.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Биоматериал

Формирование выборок, клиническая характеристика (осмотр, сбор анамнеза, жалоб и параклинических данных), а также сбор биоптатов материнской части плаценты женщин с физиологической беременностью (ФБ) и задержкой роста плода проходила на базе Областного перинатального центра имени И.Д. Евтушенко города Томска. Диагноз О36.5 (недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери) выставлен акушером-гинекологом по МКБ-10 согласно критериям, указанным в клинических рекомендациях РОАГ 2022 года. Группы сопоставимы по основным клиническим и антропометрическим характеристикам (табл. 1). Также не установлено значимых различий при сравнении частот сопутствующих соматических заболеваний.

При сборе биологического материала для данного исследования соблюдались строгие критерии включения и исключения. В контрольную группу включали женщин русской национальности с физиологической одноплодной беременностью, оперативным родоразрешением и неотягощенным акушерским анамнезом, подписавших информированное согласие на участие в исследовании в возрасте 18–45 лет. В группу с задержкой роста плода включали женщин русской национальности с одноплодной беременностью, наличием критериев ЗРП, оперативным родоразрешением, подписавших информированное согласие на участие в исследовании в возрасте 18–45 лет.

Критериями исключения являлись: отказ от подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании, возраст младше 18 и старше 45 лет, наличие у женщины и плода хромосомных

**ТАБЛИЦА 1**  
**ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП**

**TABLE 1**  
**CHARACTERISTICS OF THE STUDIED GROUPS**

Показатель	ФБ (n=8), Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	ЗРП (n=13), Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	p
Возраст матери, лет	33,5 [25,5;35,5]	29 [23,5;34,5]	0,547
Срок родоразрешения, недель	39,1 [38,2;39,6]	37,6 [37,1;39,1]	0,037*
Количество родов	2 [1;3]	1 [1;2]	0,140
ИМТ до беременности, кг/м <sup>2</sup>	22,6 [18,3;27,9]	22,7 [21,6;26,0]	0,734
Пол ребенка (мальчик : девочка)	4 : 4	6 : 7	0,916
Рост ребенка, см	54 [52;55]	47 [47;49]	< 0,001*
Вес ребенка, г	3565 [3502;3775]	2290 [2065;2500]	< 0,001*
Анемия, [абс.(%)]	4(50)	5(38,5)	0,697
ССЗ, [абс.(%)]	2(25)	3(23,1)	0,972
Эндокринные заболевания, [абс.(%)]	3(37,5)	3(23,1)	0,595
Заболевания МПС, [абс.(%)]	0(0)	4(30,1)	0,161
Ожирение, [абс.(%)]	2(25)	4(30,1)	0,750

**Примечание:** \* – отмеченные критерии статистически значимы на уровне  $p < 0,05$ , при сравнении использован тест Манна – Уитни. ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, МПС – мочеполовая система.

аномалий, наличие тяжелых хронических заболеваний гинекологического и эндокринного профилей, аутоиммунные заболевания, ДВС-синдром, вредные привычки, наличие профессиональных вредностей, прием фетоповреждающих лекарственных средств во время беременности, перенесенные во время беременности инфекционные заболевания.

**Экспериментальная часть**

Децидуальные клетки (ДК) замороженной плацентарной ткани в количестве 1000-2000 однородных ДК на образец получены с помощью технологии лазерной микродиссекции препаратов тонких срезов с использованием прибора PALM MicroBeam UV («Carl Zeiss») [11]. Затем выделена тотальная РНК с помощью набора Single Cell RNA Purification kit («Norgen Biotek») в соответствии с протоколом. Для синтеза библиотек с целью дальнейшего полнотранскриптомного анализа использовали набор SMARTer Stranded Total RNA-Seq kit v2 («Takara BIO»). Далее библиотеки объединяли в пул и выполняли двухконцевое секвенирование на платформе Illumina NextSeq 2000 с расчетным числом прочтений на образец не менее 60 млн. Экспериментальные исследования были выполнены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием ЦКП «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

**Анализ данных**

Полученные в ходе полнотранскриптомного секвенирования данные выравнены на референсный геном (hg38) с помощью программы STAR. Анализ событий альтернативного сплайсинга проведен с помощью пакета «MAJIQ» в операционной системе

Linux [12]. Количественная оценка событий АС в конкретных условиях основана на предельном процентном индексе сплайсинга (PSI, Ψ) для каждого соединения, участвующего в событии. Данная программа идентифицирует и количественно оценивает комплексные (сложные LSV – Local Splicing Variations) и бинарные («классические» типы событий или простые LSV) события альтернативного сплайсинга (пропуск экзона, альтернативные 5'- и 3'-сайты сплайсинга, альтернативные первый и последний экзоны, удержание интрона, взаимоисключающие экзоны); аннотированные и новые события. Сложные LSVs определяются и визуализируются как множественные ребра в графе сплайсинга, где несколько ребер либо входят в один экзон, либо исходят из него, то есть включают два и более классических события АС.

Сравнительный статистический анализ клинических показателей проведен с помощью программы IBM Statistics 26.0 (SPSS, Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Для сравнения параметров между исследуемыми группами использовали U-критерий Манна – Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Этическая экспертиза**

Проведение настоящего исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр» (протокол № 13 от 15.11.2021). От каждого из включенных в исследование участников, получено информированное добровольное согласие.

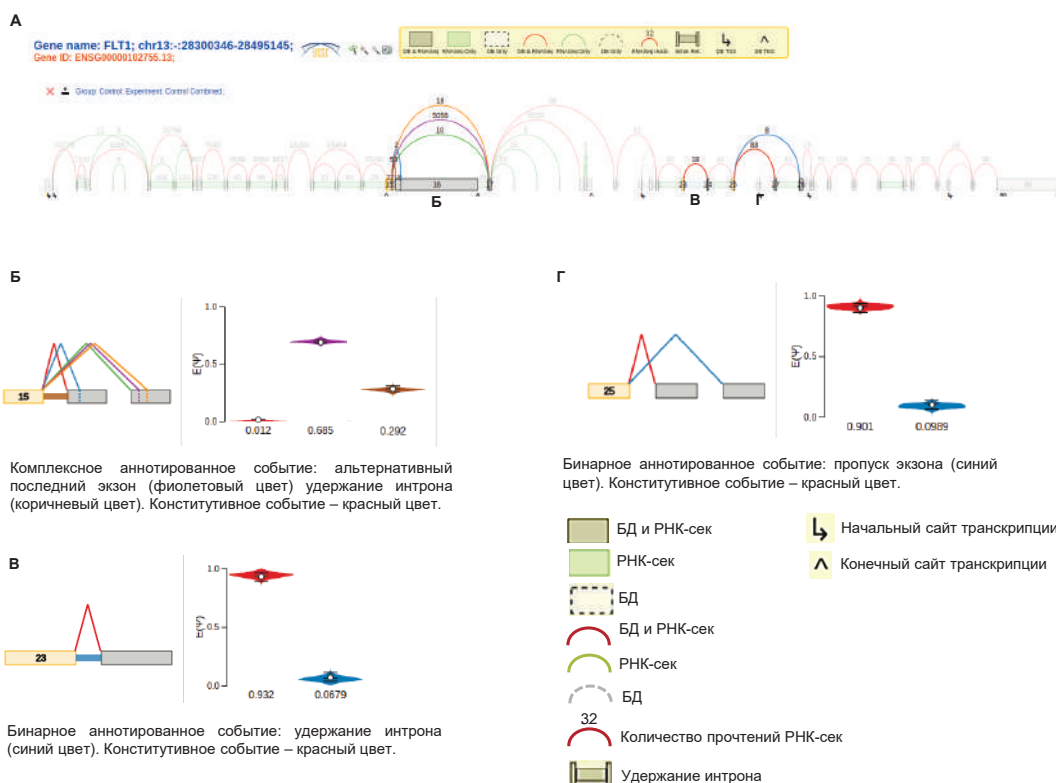
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках данной работы был получен 21 транскриптом уникальных образцов плацентарной ткани, полученных от женщин с физиологической беременностью и задержкой роста плода. После выравнивания на геном человека среднее покрытие на образец составило 62 млн. прочтений. Далее с помощью программы MAJIQ для 11521 транскрипта были идентифицированы события альтернативного сплайсинга. В дальнейший анализ включены те события AC, которые присутствовали как минимум в половине образцов одной из исследуемых групп (4 и 7 образцов, соответственно, для ФБ и ЗРП). Далее исследование сосредоточено на анализе событий альтернативного сплайсинга для целевого гена *FLT1*.

В группе с физиологической беременностью для гена *FLT1* идентифицированы четыре события альтернативного сплайсинга (рис. 1А). Два из них составляют комплексное LSV, которое включает в себя альтернативный последний экзон с уровнем PSI = 0,685 и удержание интрона с уровнем PSI = 0,292 (рис. 1Б), красным цветом указано конститутивное событие соединения экзон–экзон, которое имеет низкий процент включения в транскрипт и PSI = 0,012. Третье событие является бинарным и соответствует удержанию интрона с PSI = 0,068, тогда как конститутивное событие

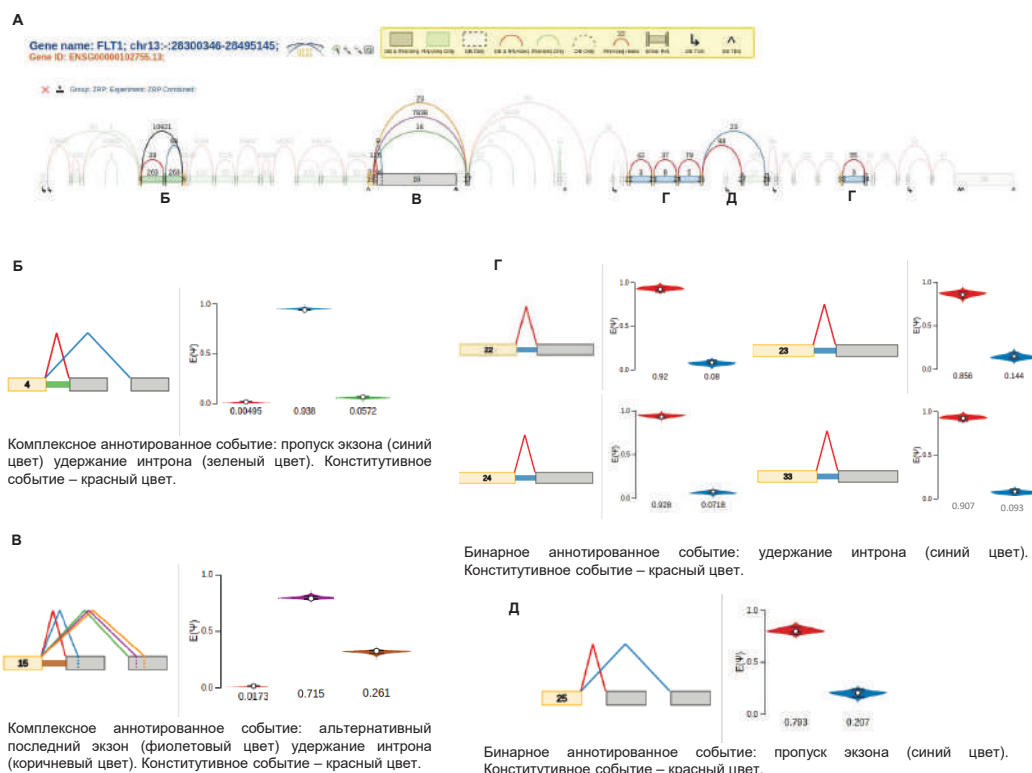
экзон–экзон имеет PSI = 0,932 и более вероятно будет включено в транскрипт (рис. 1В). Четвертое событие также является бинарным и соответствует пропуску экзона с PSI = 0,099, тогда как конститутивное событие экзон–экзон имеет PSI = 0,901 и более вероятно будет включено в транскрипт (рис. 1Г).

В группе с задержкой роста плода для гена *FLT1* идентифицированы девять событий альтернативного сплайсинга (рис. 2А). Два из них составляют комплексное LSV, аналогичное такому в других группах, которое включает в себя альтернативный последний экзон с уровнем PSI = 0,715 и удержание интрона с уровнем PSI = 0,261 (рис. 2Б), красным цветом указано конститутивное событие соединения экзон–экзон, которое имеет низкий процент включения в транскрипт и PSI = 0,017. Ещё два события образуют второй комплекс LSV, состоящий из пропуска экзона с PSI = 0,938 и удержания интрона с PSI = 0,057, тогда как для конститутивного события уровня PSI = 0,005 (рис. 2Б). Из оставшихся пяти событий, четыре являются удержанием интрона с уровнями PSI: 0,08; 0,144; 0,072; 0,093, соответственно (рис. 2Г). И последнее — это пропуск экзона, который также встречается в двух других группах, но при этом имеет в 2 раза больший индекс сплайсинга PSI = 0,207, конститутивное событие экзон–экзон имеет PSI = 0,793 и более вероятно будет включено в транскрипт (рис. 2Д).



**РИС. 1.** Визуализация событий AC в децидуальных клетках плаценты для гена *FLT1* в контрольной группе с помощью программы MAJIQ VOILA. **А** – интрон-экзонная структура гена *FLT1*; **Б-Г** – статистически значимые события в интрон-экзонной структуре.

**FIG. 1.** Visualization of AS events in placental decidual cells for the *FLT1* gene in the control group using the MAJIQ VOILA program. **А** – intron-exon structure of the *FLT1* gene; **Б-Г** – statistically significant events in the intron-exon structure.



**РИС. 2.**

Визуализация событий АС в децидуальных клетках плаценты для гена FLT1 в группе с задержкой роста плода с помощью программы MAJIQ VOILA. А – интрон-экзонная структура гена FLT1; Б-Д – статистически значимые события в интрон-экзонной структуре.

Таким образом, можно наблюдать четыре общих события альтернативного сплайсинга для исследуемых групп, два из которых создают комплексное событие, одно является удержанием интрона и ещё одно – пропуском экзона, но при этом незначительно отличаются индексы сплайсинга, за исключением пропуска экзона в группе с задержкой роста плода, где PSI возрастает примерно в два раза. В группе с задержкой роста плода также мы можем наблюдать ещё два события, образующих комплекс из удержания интрона и пропуска экзона, а также три события с удержанием интрона, которых нет в группе с физиологической беременностью.

При анализе экспрессии транскриптов гена FLT1 в образцах плацентарной ткани были идентифицированы несколько изоформ, включая полно-размерный вариант ENST00000282397.9 (FLT1-201) и укороченные растворимые формы, представленные транскриптами ENST00000615840.5 (sFLT1-i13/FLT1-207), ENST00000639477.1 (sFLT1-e15a/FLT1-209), а также ENST00000540678.2 (FLT1-203) и ENST00000543394.2 (FLT1-205), не имеющими белковых продуктов. Сравнительный анализ между группами с физиологической беременностью и задержкой роста плода не выявил статистически значимых различий в уровне экспрессии отдельных изоформ ( $p = 0,059$  при сравнении полной изоформы с суммарной экспрессией укороченных транскриптов), что, вероятно, обусловлено небольшим

**FIG. 2.**

Visualization of AS events in placental decidual cells for the FLT1 gene in the fetal growth retardation using the MAJIQ VOILA program. A – intron-exon structure of the FLT1 gene; B-D – statistically significant events in the intron-exon structure.

объемом выборки. Однако отмечена тенденция к относительному увеличению экспрессии коротких растворимых транскриптов при ЗРП, что указывает на важность дальнейших исследований с увеличенными когортами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные различия в событиях альтернативного сплайсинга между группами с физиологической беременностью и задержкой роста плода позволяют говорить о перестройке посттранскрипционного контроля в децидуальных клетках.

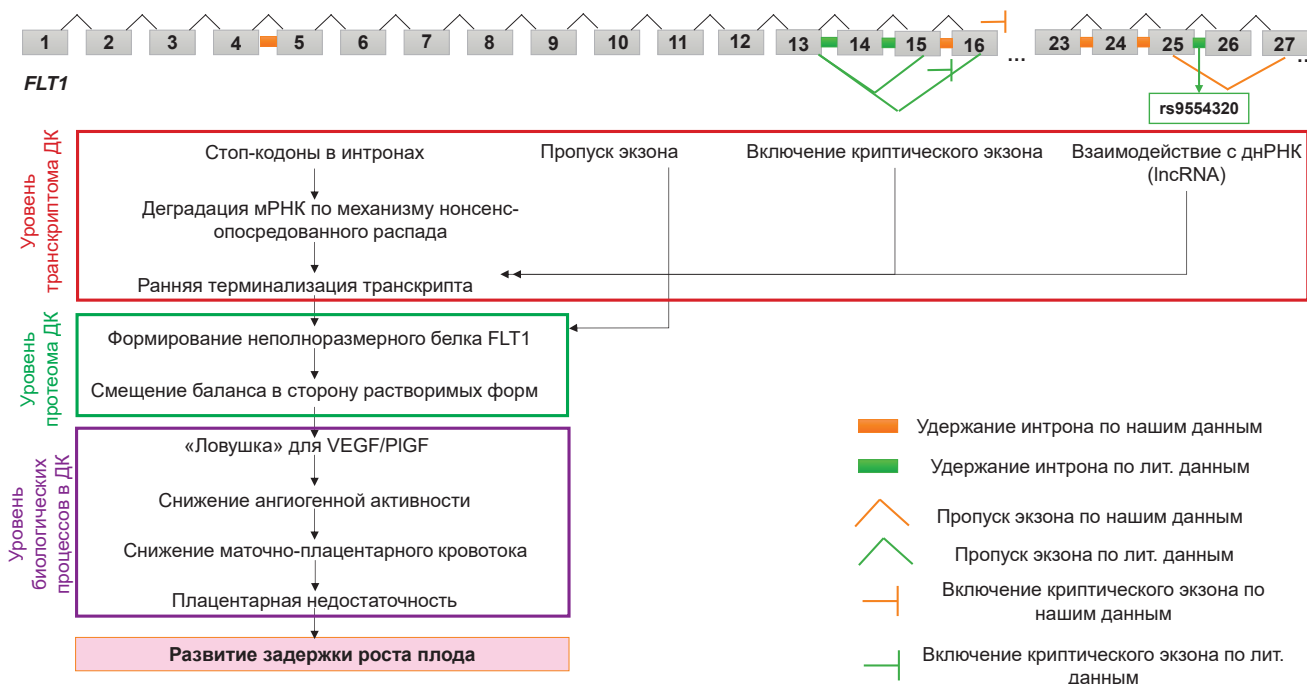
Особый интерес представляет почти двукратное повышение индекса PSI для события пропуска экзона в группе с ЗРП. Пропуск экзона может изменять длину белка, приводить к выпадению критически важных доменов или формированию нефункциональной или измененной по свойствам укороченной изоформы. В литературе есть данные о том, что пропуск экзона 14-15 в гене FLT1 формирует укороченные изоформы, изменяющие внеклеточный домен рецептора и его способность связывать VEGF и PlGF [13]. Нами было зафиксировано повышение вероятности пропуска экзона 26. Такое событие может влиять на ангиогенную активность и снизить адаптивный потенциал плаценты.

Более того, в области между экзонами 25 и 26 описан полиморфный маркер rs9554320, ассоциированный с регуляцией *FLT1* через взаимодействие с длинными некодирующими РНК [14]. Такие некодирующие РНК могут регулировать транскрипцию встраиваемого в них гена, конкурируя за ресурсы транскрипции и модулируя экспрессию *FLT1* в определенных тканях-мишенях, что дополнительно подчёркивает значимость наблюдаемого нами изменения.

Особое внимание привлекает тот факт, что удержание интрона встречается преимущественно в группе с задержкой роста плода. Повышенная частота удержания интронов может быть связана с нарушением работы факторов сплайсинга, регулирующих узнавание сайтов сплайсинга и сборку сплайсосомы. Известно, что гипоксические условия, характерные для плацентарной недостаточности, способны изменять экспрессию и активность ключевых регуляторов, включая семейства SRSFs (факторы сплайсинга, богатые серином/аргинином) и hnRNPs (гетерогенные ядерные рибонуклеопротеины), что приводит к сдвигам в процессинге пре-мРНК [15, 16]. Кроме того, гипоксия индуцирует экспрессию HIF-зависимых генов, участвующих в контроле посттранскрипционной регуляции, а также может влиять на фосфорилирование факторов сплайсинга, изменяя их сродство к мишеням [17]. В совокупности это создает условия для аномального удержания интронов, что может служить молекулярным

отражением адаптивного или патологического ответа плацентарных клеток на хронический стресс. Интроны содержат многочисленные регуляторные элементы, а также стоп-кодоны, запускающие деградацию мРНК по механизму нонсенс-опосредованного распада (NMD) [18]. В результате возрастает вероятность синтеза нефункциональных или нестабильных транскриптов, что ведёт к снижению уровня полноценного белка. Для *FLT1* это означает уменьшение количества полноразмерных функциональных рецепторов и смещение баланса в сторону растворимых форм. Ранее описаны удержания других интронов. Классический плацентарный вариант sFlt1-i13 образуется за счёт удержания интрона 13 и раннего полиаденилирования [19, 20]. Это приводит к укороченному белку, который содержит внеклеточный лиганд-связывающий домен, но лишён трансмембранного и тирозинкиназного домена. В некоторых случаях также наблюдается удержание интрона 14, что создаёт ещё одну растворимую изоформу [21].

Также стоит отметить большое количество событий АС в области 15 экзона. Вариант sFlt1-e15a формируется через включение альтернативного экзона 15a (расположен после стандартного экзона 15) и раннюю терминацию транскрипта, что хорошо описано при преэклампсии [22]. Наши данные показывают, что аналогичный механизм может быть значим и для задержки роста плода (рис. 3).



**РИС. 3.** Механизмы альтернативного сплайсинга гена *FLT1* и их связь с патофизиологическими звеньями задержки роста плода. На рисунке представлена схема интрон-экзонной структуры гена *FLT1* с событиями альтернативного сплайсинга, идентифицированными по нашим и литературным данным. днРНК – длинная некодирующая РНК.

**FIG. 3.** Mechanisms of the *FLT1* gene alternative splicing and their relation to the pathophysiological links of fetal growth retardation. The figure shows a diagram of the intron-exon structure of the *FLT1* gene with alternative splicing events identified from our and literature data. dnRNA is a long non-coding RNA.

На представленном рисунке схематично показаны ключевые патофизиологические механизмы, связывающие альтернативный сплайсинг пре-мРНК гена *FLT1* с развитием задержки роста плода. В верхней части диаграммы отражены молекулярные события на уровне транскриптома децидуальных клеток. На транскрипционном уровне в децидуальных клетках фиксируются события удержания интронов, пропуска экзонов и включения криптических экзонов, что формирует преждевременные стоп-кодоны и инициирует нон-сенс-опосредованный распад мРНК, а также процессы ранней терминации транскрипта. Эти процессы локализованы как по нашим данным, так и по данным литературы, в области экзонов 13–15 и экзона 26, образуя «горячую точку» альтернативного сплайсинга. Даже количественно незначительные отличия в частоте отдельных событий альтернативного сплайсинга могут приводить к принципиальным сдвигам в функциональной организации плаценты.

На следующем уровне показано, что подобные изменения препятствуют формированию полноразмерного трансмембранного рецептора FLT1, смещая баланс в сторону образования его растворимых изоформ (sFlt-1). Последние действуют как молекулярные «ловушки» для VEGF и PlGF, связывая их и препятствуя взаимодействию с полноценными рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток. В результате резко уменьшается биодоступность ключевых факторов роста сосудов, что ослабляет стимуляцию пролиферации, миграции и выживания эндотелиальных клеток. Это снижает ангиогенную активность, ограничивает не только рост новых сосудов, но и стабильность уже сформированных капилляров.

С патофизиологической точки зрения это означает снижение ангиогенной активности, уменьшение плотности и ветвления сосудистого русла ворсинчатого дерева, а также ухудшение процессов васкулогенеза в ранние сроки и ангиогенеза в последующие этапы беременности. В клиническом контексте данные изменения проявляются в виде снижения маточно-плацентарного кровотока, создавая условия для хронической плацентарной гипоперфузии. На фоне этого формируется плацентарная недостаточность: доставка кислорода и питательных веществ к плоду становится неадекватной его потребностям. На системном уровне такие нарушения проявляются как хроническая гипоксия и энергетический дефицит у плода, что приводит к развитию задержки роста плода и повышенному риску перинатальных осложнений. Таким образом, рисунок иллюстрирует патогенетическую цепочку: от молекулярных событий альтернативного сплайсинга пре-мРНК гена *FLT1* до нарушения плацентарных функций и клинических проявлений ЗРП.

Интересным является факт появления дополнительных комплексных событий только в группе с ЗРП. Их наличие может означать, что в условиях патологии клетки плаценты вынуждены использовать более вариативные, но менее эффективные способы генерации белковых изоформ. Это можно рассматривать как маркер

нестабильности транскриптома, возникающей под действием хронической гипоксии, окислительного стресса и воспалительных сигналов. Это приводит к тому, что клеточные процессы адаптируются ценой потери стабильности и функциональной согласованности. Наблюдаемая картина подтверждает, что альтернативный сплайсинг является не просто вторичным отражением патологического процесса, а активным фактором патогенеза, определяющим баланс между адаптацией и декомпенсацией при задержке роста плода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведен анализ событий альтернативного сплайсинга пре-мРНК гена *FLT1* в контексте патогенеза задержки роста плода. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ЗРП происходит сдвиг в ландшафте AC децидуальных клеток плаценты, сопровождающийся увеличением числа удержания интронов и ростом вероятности пропуска экзонов, включая ключевые участки в области экзонов 13–15 и 26, что изменяет баланс между полноразмерными и растворимыми изоформами рецептора VEGFR-1, приводя к синтезу антиангиогенных факторов, которые блокируют VEGF/PlGF-зависимую сигнализацию и ограничивают ангиогенез. Наряду с этим, появление новых комплексных событий сплайсинга при ЗРП отражает нестабильность транскриптома в условиях хронической гипоксии, окислительного стресса и воспалительных процессов. Таким образом, полученные данные подчёркивают значимость альтернативного сплайсинга пре-мРНК гена *FLT1* в формировании плацентарной недостаточности и открывают перспективы его использования как потенциального молекулярного маркера в изучении патофизиологических механизмов задержки роста плода. Анализ специфических паттернов сплайсинга циркулирующей РНК матери может в перспективе использоваться для стратификации риска задержки роста плода. Дальнейшие исследования с расширением выборки и валидацией результатов на уровне белков позволят определить диагностическую и прогностическую значимость обнаруженных событий.

### Финансирование

Исследование выполнено за счет средств государственного задания по теме ФНИ № 122020200083-8.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Посисеева Л.В., Киселева О.Ю., Глик М.В. Задержка роста плода: причины и факторы риска. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2021; 9(2(32)): 92-99. [Posiseeva LV, Kiseleva OYu, Glick MV. Fe-

- tal growth retardation: causes and risk factors. *Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training.* 2021; 9(2(32)): 92-99. (In Russ.). doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-2-92-99
2. Волочаева М.В., Баев О.Р. Современные представления о патогенезе задержки роста плода. *Акушерство и гинекология.* 2021; (8): 13-17. [Volochoeva MV, Baev OR. Modern concepts of the pathogenesis of fetal growth retardation. *Obstetrics and gynecology.* 2021; (8): 13-17. (In Russ.).] doi: 10.18565/aig.2021.8.13-17
  3. Bhattacharjee J, Mohammad S, Goudreau AD, Adamo KB. Physical activity differentially regulates VEGF, PlGF, and their receptors in the human placenta. *Physiological reports.* 2021; 9(2): e14710. doi: 10.14814/phy2.14710
  4. Hiratsuka S, Minowa O, Kuno J, Noda T, Shibuya M. Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998; 95(16): 9349-9354. doi: 10.1073/pnas.95.16.9349
  5. Wazan LE, Widhibrata A, Liu GS. Soluble FLT-1 in angiogenesis: pathophysiological roles and therapeutic implications. *Angiogenesis.* 2024; 27(4): 641-661. doi: 10.1007/s10456-024-09942-8
  6. Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Алажажи А.О., Латышкевич О.А., Николаева Е.В. Ангиогенные факторы (sFlt-1, PlGF) у беременных с двойней и плацента-ассоциированными осложнениями. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2022; 16(5): 541-551. [Kurtser MA, Sichinava LG, Alazhazhi AO, Lатыshkevich OA, Nikolaeva EV. Angiogenic factors (sFlt-1, PlGF) in twin pregnancy with placenta-associated complications. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022; 16(5): 541-551. (In Russ.).] doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.330
  7. Marasco LE, Kornblihtt AR. The physiology of alternative splicing. *Nature reviews Molecular cell biology.* 2023; 24(4): 242-254. doi: 10.1038/s41580-022-00545-z
  8. Wright CJ, Smith CW, Jiggins CD. Alternative splicing as a source of phenotypic diversity. *Nature Reviews Genetics.* 2022; 23(11): 697-710. doi: 10.1038/s41576-022-00514-4
  9. Ruano CS, Apicella C, Jacques S, Gascoin G, Gaspar C, Miralles F, et al. Alternative splicing in normal and pathological human placentas is correlated to genetic variants. *Human Genetics.* 2021; 140(5): 827-848. doi: 10.1007/s00439-020-02248-x
  10. Thomas CP, Andrews JI, Raikwar NS, Kelley EA, Herse F, Dechend R, et al. A recently evolved novel trophoblast-enriched secreted form of fms-like tyrosine kinase-1 variant is up-regulated in hypoxia and preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2009; 94(7): 2524-2530. doi: 10.1210/jc.2009-0017
  11. Бабовская А.А., Трифонова Е.А., Сереброва В.Н., Сваровская М.Г., Зарубин А.А., Жилыкова О.В. и др. Протокол полнотранскриптомного анализа децидуальных клеток плаценты. *Молекулярная биология.* 2022; 56(2): 325-333. [Babovskaya AA, Trifonova EA, Serebrova VN, Swarovskaya MG, Zarubin AA, Zhilyakova OV, et al. Protocol of full transcriptome analysis of decidual placental cells. *Molecular biology.* 2022; 56(2): 325-333. (In Russ.).] doi: 10.31857/s0026898422020045
  12. Vaquero-Garcia J, Barrera A, Gazzara MR, Gonzalez-Vallinas J, Lahens NF, Hogenesch JB, et al. A new view of transcriptome complexity and regulation through the lens of local splicing variations. *Elife.* 2016; 5: e11752. doi: 10.7554/eLife.11752
  13. Domokos A, Varga Z, Jambrovics K, Caballero-Sánchez N, Szabo E, Nagy G, et al. The transcriptional control of the VEGFA-VEGFR1 (FLT1) axis in alternatively polarized murine and human macrophages. *Frontiers in immunology.* 2023; 14: 1168635. doi: 10.3389/fimmu.2023.1168635
  14. Morris BJ, Chen R, Donlon TA, Kallianpur KJ, Masaki KH, Willcox BJ. Vascular endothelial growth factor receptor 1 gene (FLT1) longevity variant increases lifespan by reducing mortality risk posed by hypertension. *Aging (Albany NY).* 2023; 15(10): 3967. doi: 10.18632/aging.204722
  15. Boutz PL, Bhutkar A, Sharp PA. Detained introns are a novel, widespread class of post-transcriptionally spliced introns. *Genes and development.* 2015; 29(1): 63-80. doi: 10.1101/gad.247361.114
  16. Jakubauskiene E, Vilys L, Makino Y, Poellinger L, Kanopka A. Increased serine-arginine (SR) protein phosphorylation changes pre-mRNA splicing in hypoxia. *Journal of Biological Chemistry.* 2015; 290(29): 18079-18089. doi: 10.1074/jbc.m115.639690
  17. Shih SC, Claffey KP. Hypoxia-mediated regulation of gene expression in mammalian cells. *International journal of experimental pathology.* 1998; 79(6): 347-357. doi: 10.1186/s12964-025-02471-x
  18. Ge Y, Porse BT. The functional consequences of intron retention: alternative splicing coupled to NMD as a regulator of gene expression. *Bioessays.* 2014; 36(3): 236-243. DOI: 10.1002/bies.201300156
  19. Thomas CP, Andrews JI, Liu KZ. Intronic polyadenylation signal sequences and alternate splicing generate human soluble Flt1 variants and regulate the abundance of soluble Flt1 in the placenta. *The FASEB Journal.* 2007; 21(14): 3885-3895. doi: 10.1096/fj.07-8809com
  20. Ashar-Patel A, Kaymaz Y, Rajakumar A, Bailey JA, Karumanchi SA, Moore MJ. FLT1 and transcriptome-wide polyadenylation site (PAS) analysis in preeclampsia. *Scientific reports.* 2017; 7(1): 12139. doi: 10.1038/s41598-017-11639-6
  21. Rajakumar A, Powers RW, Hubel CA, Shibata E, von Versen-Höyneck F, Plymire D, et al. Novel soluble Flt-1 isoforms in plasma and cultured placental explants from normotensive pregnant and preeclamptic women. *Placenta.* 2009; 30(1): 25-34. doi: 10.1016/j.placenta.2008.10.006
  22. Palmer KR, Kaitu'u-Lino TUJ, Hastie R, Hannan NJ, Ye L, Binder N, et al. Placental-specific sFLT-1 e15a protein is increased in preeclampsia, antagonizes vascular endothelial growth factor signaling, and has antiangiogenic activity. *Hypertension.* 2015; 66(6): 1251-1259. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.05883

**Сведения об авторах**

**Гавриленко Мария Михайловна** – младший научный сотрудник лаборатории геномной идентификации и лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ; e-mail: maria.gavrilenko@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9526-8581>

**Трифоновна Екатерина Александровна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ; e-mail: ekaterina.trifonova@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1311-7403>

**Бабовская Анастасия Александровна** – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории геномной идентификации и лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ; e-mail: anastasia.babovskaya@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1193-5579>

**Сваровская Мария Геннадьевна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ; e-mail: maria.swarovskaja@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5020-4971>

**Ижойкина Екатерина Владимировна** – врач акушер-гинеколог, Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко; e-mail: katushkabig@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9273-6371>

**Степанов Вадим Анатольевич** – доктор биологических наук, академик РАН, директор Томского НИМЦ; e-mail: genetics@tnimc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5166-331X>

**Information about the authors**

**Maria M. Gavrilenko** – junior researcher at the Laboratory of Genomic Identification and the Laboratory of Evolutionary Genetics at the Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: maria.gavrilenko@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9526-8581>

**Ekaterina A. Trifonova** – Cand. Sc. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Evolutionary Genetics at the Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: ekaterina.trifonova@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1311-7403>

**Anastasia A. Babovskaya** – Cand. Sc. (Med.), Junior Researcher at the Laboratory of Genomic Identification and the Laboratory of Evolutionary Genetics at the Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: anastasia.babovskaya@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1193-5579>

**Maria G. Swarovskaja** – Cand. Sc. (Biol.), Researcher at the Laboratory of Evolutionary Genetics at the Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: maria.swarovskaja@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5020-4971>

**Ekaterina V. Izhojkina** – obstetrician-gynecologist at the Regional Perinatal Center named after I.D. Evtushenko; e-mail: katushkabig@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9273-6371>

**Vadim A. Stepanov** – Cand. Sc. (Biol.), member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: genetics@tnimc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5166-331X>

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

### БИОМАРКЕРЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Хасанова А.Н.<sup>1</sup>,  
Хасанова Г.М.<sup>2</sup>,  
Воробьев В.А.<sup>2,3</sup>,  
Павлов В.Н.<sup>2</sup>,  
Хасанов Д.Н.<sup>4</sup>,  
Ван Г.Ц.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Кардио-неврологический центр  
«Медси-ПроМедицина» (450054, г. Уфа,  
Пр. Октября, д. 67/2, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России (50008,  
г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, Россия)

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России  
(664003, г. Иркутск, ул. Красного  
Восстания, 1, Россия)

<sup>4</sup> Республиканская клиническая  
больница им. Г.Г. Куватова, (450005  
г. Уфа, ул. Достоевского, 132, Россия)

<sup>5</sup> Цзилиньский университет (130012,  
г. Чанчунь, район Чаоян, ул. Цяньцзинь,  
2699, КНР)

Автор, ответственный за переписку:  
**Хасанова Гузель Миргасимовна**,  
e-mail: nail\_ufa1964@mail.ru

#### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает ведущее место среди природно-очаговых инфекций в Российской Федерации. На сегодняшний день рутинно при ГЛПС оцениваются обычно общеклинические анализы (кровь с формулой, тромбоциты; моча на протеинурию/гематурию), биохимия (креатинин, мочевины, печеночные ферменты, электролиты, коагулограмма), СРБ. Эти показатели позволяют составить определенную картину тяжести заболевания. Со времени изучения ГЛПС проведено большое количество исследований и выявлены биомаркеры тяжести течения заболевания, которые не используются в практической медицине по разным причинам, одна из которых не достаточная осведомленность врачей о данных биомаркерах.

**Цель.** Оценить информативность исследования уровня современных биомаркеров в прогнозировании течения ГЛПС.

**Материалы и методы.** Анализ опубликованных данных (как российских, так и зарубежных, в том числе результаты собственных исследований) о биомаркерах тяжести ГЛПС в поисковых системах PubMed, Scopus, Google Scholar, КиберЛенинка и eLIBRARY за последние 15 лет.

**Результаты.** Рассмотрены биомаркеры, ассоциированные с осложнениями ГЛПС: иммунные и воспалительные показатели, маркеры эндотелиального повреждения, коагуляционные факторы, специфические индикаторы почечного повреждения.

**Заключение.** Цитокины (IL-6, IL-8, IL-10) стабильно ассоциированы с тяжестью ГЛПС. Маркеры воспаления острой фазы (ферритин, прокальцитонин) помогают оценить степень системного воспаления. Показатели эндотелиальной дисфункции (РТХЗ, галектин-3BP, suPAR, YKL-40, резистин) предсказывают тяжесть гипотензии, отеков и ОПП. Коагулопатические показатели (тромбоциты, D-димер, фибриноген, ПВ/АЧТВ) указывают на риск кровотечений и мультиорганной недостаточности. Специфические почечные маркеры (NGAL, KIM-1, мочевины IL-18) дают возможность прогнозировать тяжесть острого повреждения почек еще до развития необратимой ОПН. Комбинированное применение данных биомаркеров улучшит раннее выявление «угрожаемых» пациентов и, в итоге, повысит эффективность лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, биомаркер, тест-система, лабораторные тесты, тяжесть течения, прогнозирование

Статья поступила: 14.04.2025  
Статья принята: 18.11.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Хасанова А.Н., Хасанова Г.М., Воробьев В.А., Павлов В.Н., Хасанов Д.Н., Ван Г.Ц. Биомаркеры оценки тяжести состояния пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 56-67. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.7

## BIOMARKERS FOR ASSESSING THE SEVERITY OF PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

**Khasanova A.N.<sup>1</sup>,  
Khasanova G.M.<sup>2</sup>,  
Vorobyov V.A.<sup>2,3</sup>,  
Pavlov V.N.<sup>2</sup>,  
Khasanov D.N.<sup>4</sup>,  
Wang G.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Cardio-Neurological Center "Medsi-ProMeditsina" (Oktyabrya Ave., 67/2, Ufa 450054, Russian Federation)

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University of the Russian Ministry of Health (3 Lenin St., Ufa, 50008, Russian Federation)

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical University of the Russian Ministry of Health (Krasnogo Vosstaniya St., 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

<sup>4</sup> Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatova (Dostoevsky St., 132, Ufa 450005, Russian Federation)

<sup>5</sup> Jilin University (2699 Qianjin Road, Chaoyang District, Changchun 130012, China)

Corresponding author:

**Guzel N. Khasanova,**  
e-mail: nail\_ufa1964@mail.ru

### RESUME

**Introduction.** Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) holds a leading position among natural focal infections in the Russian Federation. Currently, routine evaluation of HFRS primarily includes general clinical tests (complete blood count with differential, platelet count; urinalysis for proteinuria/hematuria), biochemical parameters (creatinine, urea, liver enzymes, electrolytes, coagulation profile), and C-reactive protein (CRP). These indicators provide a general understanding of disease severity. Since the initial investigations of HFRS, numerous studies have identified biomarkers associated with disease severity, which, however, are not utilized in clinical practice for various reasons — one of the main ones being insufficient awareness among healthcare providers.

**The aim.** To analyze modern laboratory tests that may be employed for predicting severe forms of HFRS.

**Materials and methods.** A review of published data (both Russian and international, including the results of our own research) on HFRS severity biomarkers was conducted using PubMed, Google Scholar, and CyberLeninka databases over the past 15 years.

**Results.** The review included biomarkers associated with HFRS complications: immune and inflammatory markers, indicators of endothelial injury, coagulation factors, and specific markers of renal damage.

**Conclusion.** Cytokines such as IL-6, IL-8, and IL-10 are consistently associated with HFRS severity. Acute-phase inflammatory markers (ferritin, procalcitonin) aid in assessing the degree of systemic inflammation. Markers of endothelial dysfunction (PTX3, galectin-3BP, suPAR, YKL-40, resistin) help predict the severity of hypotension, edema, and acute kidney injury. Coagulation indicators (platelet count, D-dimer, fibrinogen, PT/aPTT) reflect the risk of bleeding and multiorgan failure. Specific renal biomarkers (NGAL, KIM-1, urinary IL-18) allow for early prediction of acute kidney damage before irreversible renal failure develops. Combined application of these biomarkers can significantly improve early identification of high-risk patients and ultimately enhance the effectiveness of HFRS treatment.

**Keywords:** hemorrhagic fever with renal syndrome, biomarker, test system, laboratory tests, disease severity, prognosis

Received: 14.04.2025

Accepted: 18.11.2025

Published: 25.12.2025

**For citation:** Khasanova A.N., Khasanova G.M., Vorobyov V.A., Pavlov V.N., Khasanov D.N., Wang G. Biomarkers for assessing the severity of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 56-67. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.7

## ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острое вирусное, зоонозное заболевание, характеризующееся лихорадкой, сосудистой утечкой, коагулопатией и острым повреждением почек (ОПП) [1]. Тяжесть течения ГЛПС варьирует от легких форм до жизнеугрожающих состояний. В тяжелых случаях развиваются гиповолемический или инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность (ОПН) с потребностью в диализе, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) с кровотечениями, а также множественные органические поражения (печени, легких, ЦНС). Летальность при ГЛПС колеблется от 1 % при инфекциях Puumala virus (Европа) до 5–15 % при инфекциях Hantaan и Dobrava (Азия) [1]. Выявление ранних биомаркеров, предсказывающих развитие этих осложнений (тяжелого ОПП/ОПН, шока, ДВС), имеет критическое значение для своевременного интенсивного лечения и снижения смертности.

## ЦЕЛЬ

Оценить информативность исследования уровня современных биомаркеров в прогнозировании течения ГЛПС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа выполнена в формате нарративного обзора в соответствии с критериями SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles). Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, КиберЛенинка и eLibrary. Использованы комбинации ключевых слов на английском и русском языках: «hemorrhagic fever with renal syndrome», «HFRS», «biomarkers», «disease severity», «acute kidney injury», «цитокины», «ГЛПС», «биомаркеры тяжести». Временной диапазон охватывал 2009–2025 гг. Первоначально отобрано 187 публикаций, из которых после исключения дублирующихся и нерелевантных (описание единичных клинических случаев без биомаркеров, статьи с низким уровнем доказательности) в итоговый анализ включено 40 источников. В обзор вошли оригинальные клинические исследования, метаанализы, обзоры, а также федеральные клинические рекомендации. Дополнительно учтены результаты собственных наблюдений авторов, полученные в рамках исследований пациентов с ГЛПС в России. Критериями включения являлись: наличие данных о лабораторных маркерах, связанных с прогнозированием тяжести ГЛПС (цитокины; показатели воспаления, коагуляции, эндотелиальной дисфункции и почечного повреждения), публикации на русском или английском языках, доступные в полном тексте. Исключались работы, посвященные исключительно эпидемиологическим или

вирусологическим аспектам без связи с биомаркерами тяжести.

Структура обзора построена по группам биомаркеров:

1. иммунные и воспалительные цитокины;
2. показатели острой фазы и системного воспаления;
3. маркеры эндотелиальной дисфункции и сосудистой утечки;
4. показатели коагуляции и ДВС-синдрома;
5. специфические индикаторы острого почечного повреждения.

Такой подход обеспечивает логическую последовательность анализа и позволяет оценить клинико-прогностическую значимость каждого класса биомаркеров.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжесть ГЛПС определяется степенью дисфункции жизненно важных органов и развитием осложнений. К специфическим осложнениям относят инфекционно-токсический шок (ИТШ) вследствие массивной плазматической утечки и цитокинового шторма, острую почечную недостаточность с уремией, ДВС-синдром с нарушением коагуляции, внутренние кровотечения, острый респираторный дистресс-синдром и отек легких, отек головного мозга [2]. Рассмотрены биомаркеры, ассоциированные с осложнениями ГЛПС: иммунные и воспалительные показатели, маркеры эндотелиального повреждения, коагуляционные факторы, специфические индикаторы почечного повреждения.

## ИММУННЫЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

### Интерлейкин-6 (IL-6)

IL-6 – плеiotропный провоспалительный цитокин, играющий центральную роль в остром воспалении и переходе врожденного иммунитета в адаптивный [3]. В норме уровень IL-6 низок, но при инфекции быстро нарастает, стимулируя синтез белков острой фазы в печени и активацию В- и Т-клеток. При ГЛПС отмечается резкое повышение продукции IL-6, особенно в тяжелых случаях [4]. Высокая концентрация IL-6 в плазме достоверно коррелирует с более выраженной тромбоцитопенией, лейкоцитозом, длительностью госпитализации, а главное – предсказывает развитие тяжелого острого повреждения почек. В моче также выявляется повышенная экскреция IL-6, отражающая локальную почечную продукцию и ассоциированная с альбуминурией. IL-6, по данным большинства исследований, является одним из самых информативных биомаркеров тяжести при ГЛПС [4]. В крайне тяжелых случаях ГЛПС («с высокой летальностью») у пациентов отмечают «экстремально высокие уровни IL-6», зачастую в сочетании с резким повышением IL-10 и IFN- $\gamma$ . Считается,

что чрезмерный выброс IL-6 вносит вклад в синдром капиллярной утечки (путем нарушения барьерной функции эндотелия) и в развитие инфекционно-токсического шока.

#### **Интерлейкин-8 (IL-8) и интерлейкин-10 (IL-10)**

IL-8 — хемокин, привлекающий нейтрофилы, а IL-10 — ключевой противовоспалительный цитокин, подавляющий избыточный иммунный ответ. Оба этих медиатора также вовлечены в патогенез тяжёлого ГЛПС. В исследованиях показано, что у пациентов с тяжёлым течением уровни IL-8 и IL-10 значительно выше, чем при лёгком/среднетяжёлом [5]. Российские исследования иммунного статуса при ГЛПС подтверждают, что при тяжёлом течении формируется характерная комбинация: IL-6 и IL-10 резко повышены и коррелируют между собой, что указывает на одновременную активацию про- и противовоспалительных путей [6]. Экстремальные концентрации IL-10 (наряду с IL-6 и IFN- $\gamma$ ) ассоциируются с развитием крайне тяжелой, часто летальной формы ГЛПС. Повышение IL-8 способствует массивной активации нейтрофилов и может отражать степень системного воспаления. IL-10 же возрастает вторично, пытаясь ограничить чрезмерное воспаление; однако очень высокие уровни IL-10 при тяжёлом течении могут свидетельствовать о развивающемся иммунном параличе.

#### **Фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и его рецепторы**

TNF- $\alpha$  — один из основных медиаторов воспаления. Результаты наших исследований показали достоверное повышение TNF- $\alpha$  в лихорадочном и олигурическом периодах тяжелой формы ГЛПС по сравнению с ГЛПС средней тяжести и контрольной группой [7]. Греческие ученые не нашли достоверных различий уровня TNF- $\alpha$  при тяжёлых и среднетяжелых случаях ГЛПС, тогда как растворимый рецептор 1 к TNF (sTNFR1) был значительно выше при тяжёлом течении [8]. sTNFR1 является ингибитором TNF и маркером продолжительной активации TNF-системы. Повышение sTNFR1 может указывать на интенсивную выработку TNF- $\alpha$  ранее в заболевании и связано с более тяжёлым течением.

#### **IFN- $\gamma$ и другие цитокины Th1-ответа**

IFN- $\gamma$  — ключевой цитокин клеточного иммунного ответа (Th1 тип), участвующий в противовирусной защите. При тяжёлых формах ГЛПС отмечены очень высокие уровни IFN- $\gamma$ , сочетанные с экстремальными IL-6/IL-10, что, как отмечалось, характерно для наиболее злокачественных вариантов течения [6]. Повышение IFN- $\gamma$  отражает клеточно-опосредованную иммунную реакцию. С одной стороны, это способствует освобождению от вируса, с другой — чрезмерный Th1-ответ может повреждать ткани. В исследованиях показано, что у больных ГЛПС тяжёлого и среднетяжёлого течения повышены уровни целого каскада Th1-цитокинов (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) на фоне подавления противовоспалительных IL-4, IL-1 $\beta$ . Такой дисбаланс коррелирует с тяжестью состояния [6, 7]. Таким образом, наряду с IL-6/8/10, показатели провоспалительных цитокинов клеточного иммунитета (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12) также могут

служить индикаторами тяжёлого течения, особенно если их уровни выходят за пределы, обычно наблюдаемые при умеренной форме.

## **ПОКАЗАТЕЛИ ОСТРОЙ ФАЗЫ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

#### **С-реактивный белок (СРБ)**

СРБ — классический белок острой фазы, синтезируемый в печени под стимуляцией IL-6 [9]. При инфекциях СРБ быстро нарастает (до 1000х нормы) и служит маркером воспаления. Практически у всех пациентов с ГЛПС концентрация СРБ повышена относительно нормы [8]. Однако диапазон значений очень широкий (в финской выборке от 11 до 269 мг/л, медиана ~69 мг/л). Способность СРБ предсказывать тяжесть ГЛПС остается спорной. В ряде исследований (Финляндия) не выявлено связи максимального уровня СРБ с тяжестью тромбоцитопении, лейкоцитоза, степенью ОПП или длительностью госпитализации. Более того, повышенный СРБ ассоциировался с меньшей тяжестью ОПП [4]. Предполагается, что СРБ может защищать почки, усиливая клиренс иммунных комплексов в клубочках. В противоположность этому, немецкие данные указывают, что очень высокий СРБ все же чаще наблюдается при тяжелом ОПП [8]. На практике СРБ более полезен для диагностики бактериальных сопутствующих инфекций: показано, что у больных ГЛПС с присоединившейся бактериальной инфекцией уровень СРБ значительно выше, чем без нее. Порог ~СРБ >80–100 мг/л может косвенно указывать на вероятное бактериальное осложнение, поскольку чисто вирусное воспаление обычно дает более умеренный СРБ [8]. В целом для оценки тяжести ГЛПС СРБ считается менее специфичным маркером.

#### **Прокальцитонин (PCT)**

PCT — прогормон кальцитонина, который в норме вырабатывается С-клетками щитовидной железы, а при системной инфекции (особенно бактериальной) секретруется множеством тканей и коррелирует с тяжестью сепсиса [10]. PCT широко используется для дифференциации бактериальных и вирусных инфекций (при вирусах обычно повышается умеренно или не повышается). Тем интереснее изучить его при тяжёлом ГЛПС. Результаты здесь различаются в зависимости от популяции: в Европе у большинства пациентов PCT не показывал связи с тяжестью вирусного заболевания, т.е. высокие PCT встречались и при относительно нетяжёлом течении. Следовательно, при PUUV-нефропатии прокальцитонин не отражает степень тяжести вирусной инфекции [11]. Однако в Китае (где ГЛПС вызывается более вирулентными вирусами Hantaan, Seoul) у тяжелых пациентов средний PCT значительно выше, чем у лёгких, и AUC ROC для прогнозирования тяжёлого течения составила 0,82 [8]. В той же работе при пороговом уровне чувствительность PCT 76 %, специфичность 60 %. Повышенный PCT >0.5–1.0 нг/мл у больного ГЛПС должен настораживать: либо это свидетельство развития сепсиса

(бактериального), либо отражение крайне выраженной системной воспалительной реакции. В отсутствие ко-инфекции прокальцитонин не является надёжным индикатором чисто хантавирусной тяжелой инфекции, но может помочь выявить пациентов с потенциально осложнённым течением, требующих более пристального наблюдения [8].

#### **Ферритин**

Ферритин — белок, связывающий железо; при воспалении он выступает как маркер активации макрофагов и системного воспаления (особенно при цитокиновом шторме, синдроме активации макрофагов/гемофагоцитозе). Известно, что очень высокие уровни ферритина (>500–1000 нг/мл) наблюдаются при тяжёлых вирусных геморрагических лихорадках и коррелируют с неблагоприятным исходом. В контексте ГЛПС это подтвердилось в исследовании в Китае: у тяжёлых пациентов средний ферритин был в несколько раз выше, чем у лёгких [8]. AUC ферритина для предсказания тяжёлого течения составила 0,73 (чувствительность 75 %, специфичность 88 %). Более того, ферритин оказался маркером летальности: среди умерших уровень ферритина значительно превышал таковой у выживших, и прогностическая ценность ферритина для смертельного исхода очень высокая (AUC 0.85). Например, при пороге 1500 нг/мл чувствительность была 93 % при специфичности 74 % для прогнозирования летального исхода. Таким образом, ферритин можно считать важным прогностическим биомаркером гипервоспалительного синдрома при ГЛПС.

#### **Нейтрофил-лимфоцитарный индекс (NLR)**

NLR — это отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам, простой показатель, отражающий сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону нейтрофилии и лимфопении при остром стрессе/воспалении. Этот индекс зарекомендовал себя как предиктор исхода при различных критических состояниях (сепсис, пневмония, COVID-19 и др.) [12]. При ГЛПС было показано, что NLR у пациентов значимо возрастает в остром периоде, особенно при тяжёлом течении [13]. Медианный NLR на момент поступления составил 3,8 (норма – 1,8), а максимальный за болезнь 4,2, доходя в ряде случаев до >10. NLR при поступлении статистически коррелирует с такими показателями тяжести, как длительность госпитализации и пиковый уровень креатинина. То есть, чем выше NLR в начале болезни, тем более выраженным окажется ОПП и тем дольше пациент будет нуждаться в стационарном лечении. На фоне роста NLR отмечено повышение циркулирующего нефрина (маркер повреждения подоцитов), причём максимальный нефрин коррелировал с максимальным NLR. Это указывает, что повреждение клубочков почек и утечка белка возникает рано и может предшествовать системному воспалению. Тем не менее, NLR признаётся полезным простым маркером, дополняющим другие показатели тяжести при ГЛПС. В клинике его можно использовать при госпитализации для стратификации риска: например, NLR >3–4 может обозначать группу высокого риска развития тяжёлого ОПП и осложнений.

## **МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И КАПИЛЛЯРНОЙ УТЕЧКИ**

#### **Пентраксин-3, Pentraxin-3 (PTX3)**

PTX3 — белок семейства пентраксинов (как и СРБ), однако в отличие от СРБ синтезируется не в печени, а непосредственно в очаге воспаления различными клетками (дендритными, эндотелиальными, макрофагами, нейтрофилами) в ответ на сигналы инфекции. PTX3 участвует во врожденном иммунитете как растворимый паттерн-распознающий рецептор: связывает микробные молекулы, активирует комплемент (через C1q, фактор H) и модулирует воспаление [14]. Интересно, что PTX3 обладает прямой противовирусной активностью против ряда вирусов (цитомегаловирус, грипп). При ГЛПС PTX3 привлек внимание как потенциальный маркер эндотелиального повреждения. Показано, что у пациентов с ГЛПС (в т.ч. вызванной вирусом Хантаан) уровень PTX3 в крови значительно повышен, и высокий PTX3 имеет прогностическую ценность в отношении риска летального исхода [15]. В европейских наблюдениях (PUUV-нефропатия) плазменный PTX3 также резко возрастает в остром периоде и ассоциирован с более тяжелым клиническим течением. Так, при высоких концентрациях PTX3 отмечались: более тяжёлый ОПП (выше креатинин), более выраженная тромбоцитопения и длительная госпитализация [16]. Особенно сильная связь PTX3 установлена с тромбоцитопенией – высокий PTX3 достоверно предсказывал развитие значимой тромбоцитопении [4]. Его преимущество в том, что он более специфичен для местного иммунного ответа, чем печёночные острофазовые белки. Высокий PTX3 (>10–15 нг/мл, к примеру) у больного ГЛПС следует расценивать как неблагоприятный признак, указывающий на риск тяжёлых осложнений (шок, ДВС, ОПП).

#### **Галектин-3-связывающий белок (Gal-3BP)**

Gal-3BP (также известен как Mac-2 binding protein) — секретируемый гликопротеин, входящий в состав сыворотки и внеклеточного матрикса. Он способен связываться с галектином-3 и участвует в иммунных реакциях. При ГЛПС, вызванной Puumala virus, обнаружено, что уровень Gal-3BP значительно повышается в остром периоде и коррелирует с признаками тяжести – в частности, с объёмом выпота/отёков (задержкой жидкости) и длительностью госпитализации [17]. Иначе говоря, чем выше Gal-3BP, тем больше у пациента выражен синдром капиллярной утечки (приводящий к отёкам, плевральному выпоту, прибавке массы). Также Gal-3BP ассоциирован с активацией комплемента, что наводит на мысль о его возможной роли в противовирусном ответе: Gal-3BP способен активировать врождённый иммунитет через систему комплемента [4]. Практическое значение: Gal-3BP можно использовать как индикатор степени сосудистой утечки и «перегрузки жидкостью» при ГЛПС, опосредованно указывающий на тяжесть гемодинамических нарушений. Очень высокий Gal-3BP может предвещать развитие гипотензии, отека легких и др. Однако корреляция

Gal-3BP с тромбоцитопенией или непосредственно с ОПП не прослежена – то есть это скорее маркер именно эндотелиальной дисфункции.

#### **Растворимая форма рецептора активатора плазминогена урокиназы, Soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR)**

suPAR — рецептор урокиназы, экспрессируемый на многих клетках (нейтрофилы, моноциты, эндотелий, подоциты и др.) и участвующий в миграции лейкоцитов, ремоделировании тканей и активации  $\beta$ -интегринов [18]. Растворимая форма (suPAR) образуется при протеолизе рецептора и отражает уровень иммунной активации. При ГЛПС обнаружено резкое увеличение suPAR в плазме, причём чем выше suPAR, тем тяжелее инфекция: финские исследователи показали, что высокий suPAR достоверно коррелирует с выраженностью тромбоцитопении, лейкоцитоза, степенью ОПП (по пику креатинина) и длительностью госпитализации [19]. То есть suPAR – один из самых универсальных индикаторов тяжести, сопоставимый по информативности с IL-6. Также интересна связь suPAR с почечным повреждением: сывороточный suPAR коррелирует с уровнем протеинурии и концентрацией нефрина в моче (нефрин — маркер повреждения подоцитов). Более того, уровень suPAR в моче в остром периоде также повышен и коррелирует с тяжестью заболевания, длительностью стационара, тяжестью ОПП и степенью протеинурии. Отсутствие прямой корреляции между плазменным и мочевым suPAR предполагает, что часть suPAR продуцируется локально в почках во время инфекции [20]. В экспериментальных работах suPAR доказан как фактор, вызывающий повреждение подоцитов и протеинурию (через активацию  $\alpha_v\beta_3$ -интегрина и снижение нефрина). Таким образом, при ГЛПС suPAR не только выступает маркером тяжести, но и, вероятно, участвует в патогенезе ОПП, усиливая протеинурию и гломерулопатию. Клинически высокий suPAR (>5–6 нг/мл) указывает на сильную активацию иммунной системы и ассоциирован с риском тяжёлого ОПП; его измерение может помочь в ранней идентификации тяжёлых случаев.

#### **Резистин**

Резистин — цитокин (ранее считавшийся «адипокином»), секретируемый преимущественно макрофагами и мононуклеарами, связанный с воспалительными реакциями и инсулинорезистентностью. Установлено, что при сепсисе с ОПП уровень резистина резко повышается, причём у септического шока с ОПП он выше, чем у септических пациентов без ОПП [21]. Также резистин повышается при вирусных геморрагических лихорадках (денге, КГЛ) и ассоциирован с тяжестью заболевания [22]. При ГЛПС было показано, что в олигурическом периоде концентрация резистина в плазме значительно возрастает, и высокий резистин коррелирует с более тяжёлым ОПП (более высоким креатинином), а также с другими показателями тяжести – выраженностью тромбоцитопении, длительностью госпитализации. Кроме того, повышенный резистин ассоциирован с наличием гематурии и протеинурии [21]. Последнее наблюдение важно: почки являются одним из органов

клиренса резистина, поэтому при почечной недостаточности его уровень растёт. Однако корреляция именно с альбуминурией наводит на мысль, что резистин может играть роль в патогенезе ОПП при ГЛПС, усиливая воспаление в почках. В любом случае, резистин – перспективный маркер тяжести ОПП: его высокие значения (>20–30 нг/мл) в острый период свидетельствуют о серьёзном воспалительном повреждении почек.

#### **Хитиназа-3-подобный белок 1, (YKL-40)**

YKL-40 — гликопротеин, секретируемый активированными макрофагами, нейтрофилами и сосудистыми клетками при воспалении и повреждении эндотелия [23]. Он способствует хемотаксису, ангиогенезу, ремоделированию тканей и, в целом, является маркером хронического и острого воспаления. При ГЛПС отмечено повышение уровня YKL-40 в острой фазе [24]. Высокий уровень YKL-40 коррелирует с продолжительностью госпитализации (интегральный показатель общей тяжести). Также есть связь с тяжестью воспаления и ОПП: пациенты с более выраженным повышением YKL-40 имели более сильный системный воспалительный ответ и хуже функцию почек. YKL-40 оставался повышенным на протяжении всего острого периода, отражая постоянное воспаление. Однако замечено, что YKL-40 не коррелирует с проявлениями сосудистой утечки (степенью гемоконцентрации, объёмом выпота) и с тромбоцитопенией. Следовательно, YKL-40 — это маркер воспаления и повреждения тканей, но не специфичный маркер сосудистой проницаемости.

#### **Циркулирующая внеклеточная ДНК (cf-DNA)**

Фрагменты клеточной ДНК в плазме высвобождаются при гибели клеток (апоптоз, некроз) или активной секреции NETозом нейтрофилов. Повышение уровня cf-DNA отмечается при тяжелых повреждениях (травмы, сепсис, опухоли) и часто несет неблагоприятный прогноз. При ГЛПС, вызванной вирусом Хантаан, повышение cf-DNA отмечается уже в ранней стадии и коррелирует с вирусной нагрузкой и тяжестью болезни [25]. Качественный анализ показывает преимущественно апоптотическое происхождение этих фрагментов, то есть они являются индикатором программируемой клеточной гибели вследствие инфекции. В случае Риимала-нефропатии общий уровень cf-DNA в плазме также повышен в острой фазе. Высокий cf-DNA ассоциирован с более тяжёлым течением в рамках выраженности тромбоцитопении, уровнем лейкоцитоза и длительностью госпитализации [26]. Однако, что примечательно, cf-DNA не коррелирует со степенью ОПП (уровнем креатинина). Видимо, циркулирующая ДНК отражает системное клеточное повреждение (например, эндотелия, иммунных клеток), но не является специфичным маркером почечной дисфункции. Анализ cf-DNA в моче у пациентов с ГЛПС не выявил повышения, и она не связана с тяжестью ОПП [4], что подтверждает: источник cf-DNA – преимущественно внекорнеальный (не из почек). Таким образом, повышенная cf-DNA сигнализирует о массивной гибели клеток и может рассматриваться как неспецифический маркер тяжести (похожий на ЛДГ).

## КОАГУЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ДВС-СИНДРОМ

Тяжелые формы ГЛПС почти всегда сопровождаются выраженными нарушениями свертывания: от умеренной коагулопатии потребления до развернутого ДВС-синдрома. Это отражает генерализованное эндотелиальное повреждение и активацию как коагуляционного, так и фибринолитического каскада. Рассмотрим ключевые маркеры, такие как **тромбоцитопения** — один из самых ранних и надежных индикаторов тяжести ГЛПС. У большинства пациентов количество тромбоцитов падает в лихорадочный период, но степень падения различается. У тяжелых больных уровень тромбоцитов гораздо ниже, нередко  $<30-50 \times 10^9/\text{л}$ , с появлением петехиальных кровоизлияний. Согласно исследованиям, минимальное число тромбоцитов и масштаб их снижения коррелируют с риском тяжелого исхода [27]. По данным метаанализа среди умерших среднее число тромбоцитов было значимо меньше, чем у выживших [1]. Снижение тромбоцитов связано не только с кровотечениями, но и с почечным повреждением: было показано, что очень низкий уровень тромбоцитов предсказывает развитие острой почечной недостаточности при ГЛПС (нефропатии эпидемической). Механизмы включают потребление тромбоцитов в микротромбах и их секвестрацию в поврежденном эндотелии. В практике уровень тромбоцитов  $<50 \times 10^9/\text{л}$  следует расценивать как критерий тяжелого течения, ассоциированный с ДВС.

### Д-димер и продукты фибринолиза

Д-димер — фрагмент фибрина, образующийся при его распаде плазмином, традиционный маркер тромбообразования и последующего фибринолиза. По данным научной литературы у 26–28 % больных ГЛПС был уровень Д-димера больше 2–2,5 мг/л, что соответствовало явному ДВС [28]. Высокие Д-димеры в сочетании с тромбоцитопенией вносят основной вклад в ДВС-индекс (шкала оценки). В целом Д-димер можно считать маркером тяжести: у пациентов с более тяжелым течением значения Д-димера кратно выше (например,  $>4-5$  мг/л), тогда как при легких формах Д-димер может быть умеренно повышен (0,5–1 мг/л). Также очень высокий Д-димер указывает на риск тромбозов и ТЭЛА, что тоже описано при ГЛПС [29].

### Фибриноген

Концентрация фибриногена в плазме при ГЛПС может динамически меняться. В лихорадочный период фибриноген часто повышен как белок острой фазы, но по мере развития ДВС, он снижается вследствие потребления в тромбах. Снижение фибриногена  $<1-2$  г/л на фоне высокой активации фибринолиза — признак явного ДВС-синдрома [30]. Однако единовременное измерение фибриногена менее показательно, чем комплексный индекс. Предложено использовать отношение фибриноген/СРБ: при отсутствии ДВС фибриноген обычно адекватно высок (на фоне высокого СРБ), а при ДВС фибриноген относительно низок для данного уровня СРБ (то есть отношение  $<100$ ). Включение этого отношения в критерии улучшило специфичность

выявления ДВС и прогнозирования тяжелого течения. Практически, падающий фибриноген на фоне прогрессирующей ГЛПС — плохой знак, говорящий о потреблении коагуляционных резервов и переходе ДВС в фазу гипокоагуляции с риском кровотечений [30].

### Протромбиновое время (МНО) и АЧТВ

Удлинение протромбинового времени (повышение МНО) и АЧТВ свидетельствует о дефиците коагуляционных факторов вследствие потребления или поражения печени. При тяжелом течении ГЛПС нередко отмечается удлинение этих показателей. Метаанализ показал, что у умерших пациентов среднее АЧТВ и ПВ были значительно выше (ПВ удлинено, МНО  $>1,4$ ) по сравнению с выжившими [1]. В исследовании из Финляндии удлинение ПВ  $>6$  сек (МНО  $>1,4$ ) наблюдалось в 15–20 % случаев, часто сочетаясь с ДВС [30]. Таким образом, коагулограмма — важный компонент оценки тяжести: значимое отклонение ПВ/АЧТВ от нормы сигнализирует о развивающемся ДВС-синдроме или печеночной дисфункции. В ДВС-скоринг ISTE (шкалу оценки Международного общества по тромбозу и гемостазу): тромбоциты, фибриноген, D-димер и протромбиновое время. Получив у пациента суммарный балл  $\geq 5$ , можно говорить об явном ДВС, что в исследованиях достоверно ассоциировалось с более тяжелым течением [30]. Интересно, что неразвернутый ДВС (субклинический) встречается еще чаще; такие пациенты тоже требуют внимания, поскольку коагулопатия у них может усугубиться.

### Активация комплемента и тканевой фактор

Косвенными маркерами гиперкоагуляции являются повышение уровня циркулирующего тканевого фактора и компонентов комплемента. Например, у пациентов с ГЛПС выявлена повышенная активность тканевого фактора на микрочастицах, что способствует тромбообразованию (особенно венозным тромбозам) [29]. Также об активации комплемента свидетельствует повышение уровня sC5b-9 (терминального комплекса) — при ГЛПС Ruutala он был повышен и коррелировал с тяжестью тромбоцитопении [4]. Это подтверждает связь между комплемент-системой и коагуляцией: чрезмерная активация обеих ведет к повреждению эндотелия и активации тромбоцитов. В целом, развитие ДВС-синдрома при ГЛПС — грозный знак, напрямую связанный с тяжестью инфекции. Наличие ДВС (по критериям ISTE) у пациента значимо повышает шансы на осложненное течение и требует максимально интенсивной терапии [31]. Соответственно, лабораторные маркеры коагулопатии (тромбоциты, D-димер, фибриноген, ПВ/АЧТВ) — обязательная часть мониторинга тяжелого больного ГЛПС. Их динамика (ухудшение или улучшение) нередко служит критерием эффективности терапии.

## СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ (ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ)

Поражение почек — центральное звено патогенеза ГЛПС, поэтому множество исследований

посвящены выявлению ранних маркеров ОПП у этих пациентов. Стандартные показатели – сывороточный креатинин и мочевины, суточный диурез – конечно, отражают степень почечной недостаточности, однако они повышаются уже при развернутом ОПП. Для предсказания же тяжелого ОПП (ОПН) используют как общевоспалительные маркеры (описанные выше), так и новые специфичные биомаркеры повреждения почечной паренхимы.

#### **Креатинин и мочевины крови**

Рост креатинина >130 мкмоль/л свидетельствует об ОПП, а >350–500 мкмоль/л – об ОПН. У тяжелых больных ГЛПС креатинин часто превышает 700–900 мкмоль/л в олигурической стадии. Сам по себе уровень креатинина уже является маркером тяжести [32]. По данным метаанализа установлено, что у погибших пациентов креатинин был значительно выше, чем у выживших, и большинству проводился частый или постоянный диализ [1]. Таким образом, очень высокий креатинин, особенно не поддающийся коррекции, прогностически неблагоприятен. Тем не менее, креатинин — запоздалый показатель; в первые дни болезни он может быть еще нормальным, несмотря на запущенные патологические процессы. Поэтому исследователи сосредоточены на поиске более ранних биомаркеров.

### **ПРОТЕИНУРИЯ И ГЕМАТУРИЯ**

Анализ мочи — простой способ оценить повреждение почек. Известно, что обилие белка и крови в моче на ранних этапах ГЛПС связано с более тяжелым течением [4]. В частности, протеинурия >3,5 г/сут (нефротический диапазон) в первые дни олигурического периода – неблагоприятный признак, свидетельствующий о выраженном гломерулярном повреждении, что чаще бывает при тяжелом капиллярном синдроме. В российской практике уровень протеинурии и гематурии используется как один из критериев прогноза: выраженная протеинурия и микрогематурия ассоциированы с более глубоким ОПП и длительным восстановительным периодом [33]. Повышенная альбуминурия коррелирует с такими маркерами, как IL-6 в моче и резистин в плазме [21], что подтверждает: протеинурия отражает тяжесть иммунного поражения почек. Таким образом, анализ мочи — «дешевый биомаркер», который в совокупности с другими данными (цитокины, суточный диурез) может служить ранним индикатором неблагоприятного прогноза.

#### **Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)**

NGAL — небольшой белок липокалин, секретруемый нейтрофилами и почечным эпителием при повреждениях. NGAL признан одним из наиболее чувствительных и ранних биомаркеров острого почечного повреждения: его уровень в моче и плазме повышается уже через 2–6 часов от начала ишемии или

нефротоксического действия, значительно опережая креатинин [34]. При ГЛПС это также оказалось справедливым. В немецком исследовании продемонстрировано, что уровень NGAL в моче при поступлении хорошо предсказывает последующую тяжесть ОПП [35]. Более высокие концентрации NGAL на входе коррелировали с более высоким пиком креатинина и более длительным пребыванием в стационаре. Причем прогностическая ценность NGAL проявляется уже при госпитализации, то есть задолго до развития максимального ОПП [35] with a substantial number of previously healthy individuals developing acute kidney injury (AKI. NGAL предлагается использовать для ранней стратификации риска ОПП у больных ГЛПС: если уровень NGAL в моче высок (например, >150 мг/л), то велика вероятность тяжелого олигурического периода и необходимости диализа. В сочетании с другими маркерами (IL-6, суточный диурез) NGAL может улучшить модель прогнозирования.

#### **Цистатин С**

Альтернативный эндогенный маркер СКФ, повышается при снижении почечной фильтрации быстрее креатинина [32]. В контексте нашего обзора можно упомянуть, что в отличие от NGAL/КИМ-1, цистатин С – не маркер повреждения, а маркер функции, поэтому он приблизительно равноценен креатинину для прогноза.

#### **Молекула повреждения почек 1, Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)**

KIM-1 — гликопротеин, экспрессируемый в эпителии почечных канальцев при их повреждении. Он не обнаруживается в моче у здоровых, но резко повышается при ишемическом или токсическом ОПП. В исследовании с участием российских пациентов с ГЛПС проведен анализ 12 потенциальных уринальных биомаркеров нефротоксичности в олигурической фазе [32]. Выявлено достоверное повышение KIM-1 в моче у больных ГЛПС (особенно тяжелых). Это подтверждает выраженное тубулярное повреждение. Также повышенными оказались уровни кластерина (маркер апоптоза клеток почек), MCP-1 (хемоаттрактант моноцитов, отражает воспаление в почках) и IL-18 (противовоспалительный цитокин, высвобождающийся канальцевыми клетками при их повреждении) [32]. Повышение IL-18 в моче – дополнительный признак острого повреждения почек, ранее показанный как предиктор ОПП, например, после кардиохирургических вмешательств. Таким образом, комбинация мочевых биомаркеров (KIM-1, IL-18, NGAL, кластерин, MCP-1) даёт более полную картину: при тяжелом ГЛПС они все, как правило, значимо выше нормы, что указывает на некроз/апоптоз канальцев и воспаление в почках. Эти маркеры еще не вошли в широкую практику, но в научных работах продемонстрировали способность идентифицировать тяжелое ОПП задолго до развития уремии.

#### **GATA-связывающий белок 3, GATA-3 (мРНК в мочевом осадке)**

Оригинальный подход к оценке локального почечного иммунного ответа — измерение экспрессии

определенных генов в клетках, выделенных из мочи. GATA-3 — транскрипционный фактор, необходимый для дифференцировки Th2-лимфоцитов, а также экспрессируемый в эпителии дистальных канальцев и собирательных трубочек [36]. В исследовании финских ученых изучалась мРНК GATA-3 в клетках мочевого осадка у больных ГЛПС. В остром периоде уровень GATA-3 (мРНК) в моче был повышен по сравнению с периодом реконвалесценции [4]. Более того, высокая экспрессия GATA-3 ассоциировалась с тяжестью ОПП — статистически выступала независимым фактором риска тяжелого ОПП (с потребностью в диализе). Предполагается, что повышение GATA-3 отражает повреждение и активацию дистальных отделов нефрона, вовлеченных в патологию при ГЛПС [36]. Хотя метод несколько специализирован, уровень GATA-3 может служить перспективным прогностическим маркером: его повышение выше определенного порога позволяет прогнозировать развитие острой почечной недостаточности высокой степени. GATA-3 интересен еще и тем, что связывает иммунный ответ (Th2) с почечным поражением, возможно указывая на иммунопатологический компонент в дистальных канальцах.

Таким образом, спектр почечных биомаркеров при ГЛПС очень широк — от простых (креатинин, диурез, протеинурия) до высокотехнологичных (мочевые NGAL, KIM-1, GATA-3). Практически значимыми в ближайшее время могут стать NGAL и KIM-1 как быстрые индикаторы риска ОПН. Их использование совместно с общими маркерами воспаления (IL-6, suPAR и др.) позволит более точно идентифицировать пациентов, которым грозит необходимость в раннем диализе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЛПС — заболевание с непредсказуемой динамикой: у части пациентов оно быстро прогрессирует к шоку, ОПН, ДВС и полиорганной недостаточности. В этих условиях прогнозирование течения заболевания в том числе с использованием современных биохимических показателей — важная задача для исследований.

За последние десятилетия выявлен ряд перспективных маркеров. Иммунные цитокины (IL-6, IL-8, IL-10) стабильно ассоциированы с тяжестью: их экстремальный дисбаланс свидетельствует о «цитокиновом шторме» и грозит шоком и ДВС [6]. Маркеры воспаления острой фазы (ферритин, прокальцитонин) помогают оценить степень системного воспаления и возможное присоединение сепсиса [8]. Показатели эндотелиальной дисфункции (PTX3, галектин-3BP, suPAR, YKL-40, резистин) отражают степень капиллярной утечки, активацию комплемента и повреждение подоцитов, что предсказывает тяжесть гипотензии, отёков и ОПП [37, 20]. Коагулопатические показатели (тромбоциты, D-димер, фибриноген, ПВ/АЧТВ) прямо входят в критерии ДВС и указывают на риск кровотечений и мультиорганной недостаточности [30]. Специфические почечные маркеры (NGAL, KIM-1, мочевая IL-18) дают возможность

прогнозировать тяжесть острого повреждения почек еще до развития необратимой ОПН.

Следует подчеркнуть, что ни один отдельный маркер не охватывает всей сложности патогенеза ГЛПС. На практике перспективно использование комбинаций биомаркеров в виде тест-систем. Китайские ученые предприняли попытку создать прогностические шкалы и номограммы для раннего прогнозирования летальности при ГЛПС, включающие лабораторные показатели и клинические данные [38, 39, 40]. Например, номограмма EASTAR (2023) учитывает возраст, стадию болезни, показатели qSOFA, уровень AST и др., позволяя ранжировать пациентов по риску 30-дневной летальности [38].

В будущем такие модели могут быть дополнены специфическими биомаркерами: цитокинами, ферритином, NGAL и др., что повысит их точность.

В заключение следует сказать, что рост понимания патогенеза ГЛПС благодаря исследованию биомаркеров не только улучшает прогнозирование исходов, но и открывает новые терапевтические мишени. Например, обнаружение роли suPAR в протеинурии [4], может привести к использованию ингибиторов этих путей у тяжелых пациентов. Уже применяются в отдельных случаях глюкокортикоиды и экстракорпоральные методы для сдерживания цитокинового шторма и удаления медиаторов. Вероятно, интегрированный подход — совмещение клинической оценки, мониторинга ключевых биомаркеров и использование специализированных шкал, что обеспечит наилучшее ведение пациентов с ГЛПС и снижение летальности.

### Информация о финансировании:

Исследование проведено в рамках государственного задания №1023030100047-7-3.3.8.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lu W, Kuang L, Hu Y, Shi J, Li Q, Tian W. Epidemiological and clinical characteristics of death from hemorrhagic fever with renal syndrome: a meta-analysis. *Front Microbiol.* 2024; 15: 1329683. doi: 10.3389/fmicb.2024.1329683
2. 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 features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Medical Council.* 2017; 5: 156–161. (In Russ.).] doi: 10.21518/2079-701X-2017-5-156-161
3. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18(1): 84-95. [Simbirtsev AS. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Bulletin*

- of *Siberian Medicine*. 2019; 18(1): 84-95. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-84-95
4. Outinen TK, Mäkelä S, Pörsti I, Vaheri A, Mustonen J. Severity Biomarkers in Puumala Hantavirus Infection. *Viruses*. 2021; 14: 45. doi: 10.3390/v14010045
  5. Maleki KT, Niemetz L, Christ W, Wigren Byström J, Thunberg T, Ahlm C, et al. IL-6 trans-signaling mediates cytokine secretion and barrier dysfunction in hantavirus-infected cells and correlates to severity in HFRS. *PLoS Pathog*. 2025; 21(4): e1013042. doi: 10.1371/journal.ppat.1013042
  6. Иванов М.Ф., Балмасова (Бучина) И.П. Патогенетическая роль цитокинов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в динамике и при различной степени тяжести. *Журнал Микробиологии, Эпидемиологии и Иммунологии*. 2023; 100: 176–185. [Ivanov MF, Balmassova (Buchina) IP. Pathogenetic role of cytokines in hemorrhagic fever with renal syndrome in dynamics and with varying severity. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2023; 100: 176–185. (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-381
  7. Хасанов Д.Н., Свирина А.С., Хасанова Г.М. и др. Особенности клинического течения и динамики провоспалительных цитокинов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом у взрослых и детей. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020; 2(86): 41-46. [Khasanov DN, Svirina AS, Khasanova GM, et al. Features of the clinical course and dynamics of proinflammatory cytokines in hemorrhagic fever with renal syndrome in adults and children. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2020; 2(86): 41-46. (In Russ.)].
  8. Che L, Wang Z, Du N, Li L, Zhao Y, Zhang K, et al. Evaluation of Serum Ferritin, Procalcitonin, and C-Reactive Protein for the Prediction of Severity and Mortality in Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome. *Front Microbiol*. 2022; 13: 865233. doi: 10.3389/fmicb.2022.865233
  9. Zhou Y, Feng Y, Liang X, Gui S, Ren D, Liu Y, et al. Elevations in presepsin, PCT, hs-CRP, and IL-6 levels predict mortality among septic patients in the ICU. *J Leukoc Biol*. 2024; 116(4): 890-900. doi: 10.1093/jleuko/qiae121
  10. Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, Coz Yataco A. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci*. 2020; 17: 332–337. doi: 10.7150/ijms.39367
  11. Latus J, Kitterer D, Segerer S, Artunc F, Alscher MD, Braun N. Determination of procalcitonin levels in patients with nephropathia epidemica – a useful tool or an unnecessary diagnostic procedure? *Kidney Blood Press Res*. 2015; 40: 22–30. doi: 10.1159/000368479
  12. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(7): 3636. doi: 10.3390/ijms23073636
  13. Nusshag C, Gruber G, Zeier M, Krautkrämer E. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is elevated in acute hantavirus infection and correlates with markers of disease severity. *J Med Virol*. 2024; 96: e29759. doi: 10.1002/jmv.29759
  14. Porte R, Davoudian S, Asgari F, Parente R, Mantovani A, Garlanda C, et al. The Long Pentraxin PTX3 as a Humoral Innate Immunity Functional Player and Biomarker of Infections and Sepsis. *Front Immunol*. 2019; 10: 794. doi: 10.3389/fimmu.2019.00794
  15. Du H, Hu H, Wang P, Wang X, Zhang Y, Jiang H, et al. Predictive value of pentraxin-3 on disease severity and mortality risk in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 445. doi: 10.1186/s12879-021-06145-0
  16. Koskela S, Mäkelä S, Strandin T, Vaheri A, Outinen T, Joutsu-Korhonen L, et al. Coagulopathy in Acute Puumala Hantavirus Infection. *Viruses*. 2021; 13(8): 1553. doi: 10.3390/v13081553
  17. Hepojoki J, Strandin T, Hetzel U, Sironen T, Klingström J, Sane J, et al. Acute hantavirus infection induces galectin-3-binding protein. *J Gen Virol*. 2014; 95: 2356–2364. doi: 10.1099/vir.0.066837-0
  18. Belvederi F, Leggeri S, Urbani A, Baroni S. suPAR as a biomarker of support in different clinical settings. *Clin Chim Acta*. 2025; 573: 120303. doi: 10.1016/j.cca.2025.120303
  19. Outinen TK, Tervo L, Mäkelä S, Huttunen R, Mäenpää N, Huhtala H, et al. Plasma levels of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor associate with the clinical severity of acute Puumala hantavirus infection. *PLoS One*. 2013; 8: e71335. doi: 10.1371/journal.pone.0071335
  20. Yang H, Chen Y, He J, Li Y, Feng Y. Advances in the diagnosis of early biomarkers for acute kidney injury: a literature review. *BMC Nephrol*. 2025; 26(1): 115. doi: 10.1186/s12882-025-04040-3
  21. Mantula PS, Outinen TK, Jaatinen P, Hämäläinen M, Huhtala H, et al. High plasma resistin associates with severe acute kidney injury in Puumala hantavirus infection. *PLoS One*. 2018; 13: e0208017. doi: 10.1371/journal.pone.0208017
  22. Liu KT, Liu YH, Lin CY, Tsai MJ, Hsu YL, Yen MC, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and resistin are associated with dengue infection in adults. *BMC Infect Dis*. 2016; 16(1): 441. doi: 10.1186/s12879-016-1759-9
  23. Umopathy D, Dornadula S, Krishnamoorthy E, Mariappanadar V, Viswanathan V, Ramkumar KM. YKL-40: A biomarker for early nephropathy in type 2 diabetic patients and its association with inflammatory cytokines. *Immunobiology*. 2018; 223: 718–727. doi: 10.1016/j.imbio.2018.07.020
  24. Outinen TK, Mantula P, Jaatinen P, Hämäläinen M, Moilanen E, Vaheri A, et al. Glycoprotein YKL-40 Is Elevated and Predicts Disease Severity in Puumala Hantavirus Infection. *Viruses*. 2019; 11: 767. doi: 10.3390/v11090767
  25. Lee GY, Kim WK, No JS, Yi Y, Park HC, Jung J, et al. Clinical and Immunological Predictors of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Outcome during the Early Phase. *Viruses*. 2022; 14(3): 595. doi: 10.3390/v14030595
  26. Outinen TK, Kuparinen T, Jylhävä J, Leppänen S, Mustonen J, Mäkelä S, et al. Plasma cell-free DNA levels are elevated in acute Puumala hantavirus infection. *PLoS One*. 2012; 7: e31455. doi: 10.1371/journal.pone.0031455
  27. Schrottmaier WC, Schmuckenschlager A, Thunberg T, Wigren-Byström J, Fors-Connolly AM, Assinger A,

et al. Direct and indirect effects of Puumala hantavirus on platelet function. *Thromb Res.* 2024; 233: 41-54. doi: 10.1016/j.thromres.2023.11.017

28. Tariq M, Kim DM. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Literature Review, Epidemiology, Clinical Picture and Pathogenesis. *Infect Chemother.* 2022; 54(1): 1-19. doi: 10.3947/ic.2021.0148

29. Schmedes CM, Grover SP, Hisada YM, Goeijenbier M, Hultdin J, Nilsson S, et al. Circulating Extracellular Vesicle Tissue Factor Activity During Orthohantavirus Infection is Associated With Intravascular Coagulation. *J Infect Dis.* 2020; 222: 1392–1399. doi: 10.1093/infdis/jiz597

30. Chen WJ, Du H, Hu HF, Lian JQ, Jiang H, Li J, et al. Levels of peripheral blood routine, biochemical and coagulation parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome and their relationship with prognosis: an observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2024; 24(1): 75. doi: 10.1186/s12879-023-08777-w

31. Zhao HD, Sun JJ, Liu HL. Potential clinical biomarkers in monitoring the severity of Hantaan virus infection. *Cytokine.* 2023; 170: 156340. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156340

32. Федеральные клинические рекомендации «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых». МЗ РФ. 2025: 71 с. [Federal clinical guidelines «Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults». Ministry of Health of the Russian Federation. 2025: 71 (In Russ.)].

33. Шакирова В.Г., Мартынова Е.В., Саубанова А.Р., Хаертынова (Зиганшина) И.М., Хайбуллина С.Ф., Гаранина (Черенкова) Е.Е. Анализ маркеров почечного повреждения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Практическая Медицина.* 2019; 17: 97–102. [Shakirova VG, Martynova EV, Saubanova AR, Khaertynova (Ziganshina) IM, Khaibullina SF, Garanina (Cherenkova) EE. Analysis of kidney injury markers in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Practical Medicine.* 2019; 17: 97–102. (In Russ.)].

34. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-analysis Investigator Group.

Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 1012–1024. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020

35. Bunz H, Weyrich P, Peter A, Baumann D, Tschritter O, Guthoff M, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and proteinuria predict severity of acute kidney injury in Puumala virus infection. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 464. doi: 10.1186/s12879-015-1180-9

36. Libraty DH, Mäkelä S, Vlk J, Hurme M, Vaheri A, Ennis FA, et al. The degree of leukocytosis and urine GATA-3 mRNA levels are risk factors for severe acute kidney injury in Puumala virus nephropathia epidemica. *PLoS One.* 2012; 7(4): e35402. doi: 10.1371/journal.pone.0035402

37. Korva M, Rus KR, Pavletić M, Saksida A, Knap N, Jelovšek M, et al. Characterization of Biomarker Levels in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and Hantavirus Fever with Renal Syndrome. *Viruses.* 2019; 11: 686. doi: 10.3390/v11080686

38. Ma K, Wu T, Guo W, Wang J, Ming Q, Zhu J, et al. Clinical Characteristics and a Novel Prediction Nomogram (EASTAR) for Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: A Multicenter Retrospective Study. *Trop Med Infect Dis.* 2025; 10(2): 51. doi: 10.3390/tropicalmed10020051

39. Yang Z, Hu Q, Feng Z, Sun Y. Development and validation of a nomogram for predicting severity in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome: A retrospective study. *Open Med (Wars).* 2021; 16(1): 944-954. doi: 10.1515/med-2021-0307

40. Hu H, Zhan J, Chen W, Yang Y, Jiang H, Zheng X, et al. Development and validation of a novel death risk stratification scale in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome: a 14-year ambispective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2024; 30(3): 387-394. doi: 10.1016/j.cmi.2023.11.003

#### Сведения об авторах

**Хасанова Алия Наилевна** – врач Кардио-неврологического центра «Медси-ПроМедицина»; e-mail: nail\_ufa1964@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0857-2604>

**Хасанова Гузель Миргасимовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: gmhasanova@bashgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7255-5302>

**Воробьев Владимир Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; доцент кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: denecer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

**Павлов Валентин Николаевич** – доктор медицинских наук; профессор, Академик РАН, заведующий кафедрой урологии; ректор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

**Хасанов Динар Наилевич** – врач Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова; e-mail: Human-Ecology@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-3209-3216>

**Ван Гоцин** – доктор медицинских наук, профессор Цзилиньского университета; e-mail: qing@jlu.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-9326-3755>

#### Information about the authors

**Aliya N. Khasanova** – doctor, Cardio-Neurology Center "Medsi-ProMeditsina"; e-mail: nail\_ufa1964@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0857-2604>

**Guzel' M. Khasanova** – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the

Russian Federation; e-mail: gmhasanova@bashgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7255-5302>

**Vladimir A. Vorobev** – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery and Urology at the Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Associate Professor of the Department of Urology and Oncology of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: denecer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

**Valentin N. Pavlov** – Dr. Sc. (Med.), Professor; member of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Urology; Rector of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

**Dinar N. Khasanov** – Physician, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatova; e-mail: Human-Ecology@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-3209-3216>

**Wang Guoqing** – Dr. Sc. (Med.), Professor, College of Basic Medical Science, Jilin University; e-mail: qing@jlu.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-9326-3755>

## КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

### НЕФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СИНУСОВАЯ ТАХИКАРДИЯ, ВЫЯВЛЕННАЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

**Енисеева Е.С.<sup>1,2</sup>,  
Протасов К.В.<sup>1</sup>,  
Федоришина О.В.<sup>1</sup>,  
Власюк Т.П.<sup>3</sup>,  
Храмцова Н.А.<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Иркутская государственная  
медицинская академия  
последипломного образования  
– филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России (664049, г. Иркутск,  
микрорайон Юбилейный, 100, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России  
(664003, г. Иркутск, ул. Красного  
Восстания, 1, Россия)

<sup>3</sup> ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта»  
областная клиническая больница»  
(664049, г. Иркутск, микрорайон  
Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Енисеева Елена Сергеевна,**  
e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru

#### РЕЗЮМЕ

Нефизиологическая синусовая тахикардия (НСТ) — это необъяснимая видимыми физиологическими и вторичными причинами синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений в покое более 100 в 1 мин. Истинная распространенность НСТ неизвестна. При этом НСТ, по-видимому, нередко встречается при нормально протекающей беременности, что вызывает существенные затруднения в дифференциальной диагностике и тактике ведения пациентов. Практика постановки диагноза НСТ в России отсутствует. При анализе литературы не выявлено описаний клинических случаев НСТ у беременных в отечественных изданиях и обнаружено лишь одно сообщение о НСТ в обзорной статье.

В работе представлен клинический случай НСТ у 33-летней женщины в третьем триместре беременности. У пациентки выявлена синусовая тахикардия с частотой 180 в мин., сопровождавшаяся жалобами на одышку, слабость, сердцебиение. При холтеровском мониторировании сердечного ритма синусовая тахикардия регистрировалась как в дневные, так и в ночные часы. Проведен дифференциальный диагноз с пароксизмальной реципрокной синусовой тахикардией и синдромом постуральной ортостатической тахикардии. Исключены другие возможные причины синусовой тахикардии. Установлен диагноз НСТ. Наличие беременности ограничивало возможности медикаментозной терапии. На фоне приема метопролола сульфата 25 мг отмечался незначительный эффект по снижению частоты сердечных сокращений до 120 в мин. На сроке 38 недель проведено родоразрешение путем кесарева сечения. В ходе динамического наблюдения через 4 месяца после родов отмечено уменьшение тахикардии до 100 в мин, что требует продолжения наблюдения. Особенности представленного клинического случая является описанная впервые чрезвычайно высокая для синусового ритма ЧСС (180 в 1 мин.) и сохраняющаяся умеренная синусовая тахикардия через 4 месяца после родов.

**Ключевые слова:** синусовая тахикардия, беременность, неадекватная синусовая тахикардия

Статья поступила: 16.10.2025  
Статья принята: 15.12.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Енисеева Е.С., Протасов К.В., Федоришина О.В., Власюк Т.П., Храмцова Н.А. Нефизиологическая синусовая тахикардия, выявленная во время беременности (описание клинического случая). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 68-75. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.8

## INAPPROPRIATE SINUS TACHYCARDIA PRESENTED DURING PREGNANCY (CLINICAL CASE)

**Eniseeva E.S.<sup>1,2</sup>,  
Protasov K.V.<sup>1</sup>,  
Fedorishina O.V.<sup>1</sup>,  
Vlasyuk T.P.<sup>3</sup>,  
Khramtsova N.A.<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy  
of Postgraduate Education –  
Branch of Russian Medical Academy  
of Continuing Professional Education  
(Yubileyny, 100, Irkutsk 664049, Russian  
Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University  
(Krasnogo Vosstaniya str., 1, Irkutsk  
664003, Russian Federation)

<sup>3</sup> Irkutsk Regional Clinical Hospital  
(Yubileyny, 100, Irkutsk 664049, Russian  
Federation)

Corresponding author:

**Elena S. Eniseeva,**  
e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru

### RESUME

*Inappropriate sinus tachycardia (IST) is a sinus tachycardia unexplained by visible physiological and secondary causes with a resting heart rate of more than 100 beats per minute. The true prevalence of IST is unknown. At the same time, IST seems to be common in normal pregnancies, which causes significant difficulties in differential diagnosis and patient management. There is no practice of diagnosing IST in Russia. An analysis of the literature revealed no descriptions of clinical cases of IST in pregnant women in Russian publications and found only one report of IST in the review article.*

*The paper presents a clinical case of IST in a 33-year-old woman in the third trimester of pregnancy. The patient had sinus tachycardia with a heart rate of 180 beats per minute, accompanied by complaints of shortness of breath, weakness, and palpitations. During Holter monitoring, sinus tachycardia was recorded during both daytime and nighttime hours. A differential diagnosis with paroxysmal reciprocal sinus tachycardia and postural orthostatic tachycardia syndrome was performed. Other potential causes of sinus tachycardia were ruled out. The diagnosis of HCT has been established. Therapeutic options were limited due to pregnancy. Administration of metoprolol succinate at a dose of 25 mg produced only a modest reduction in heart rate to 120 beats per minute. At 38 weeks of gestation, delivery was performed via cesarean section. During dynamic follow-up 4 months after delivery, a decrease in tachycardia to 100 beats per minute was noted, which requires continued monitoring.*

*The features of the presented clinical case are the extremely high heart rate for the sinus rhythm described for the first time (180 beats per minute) and persistent moderate sinus tachycardia 4 months after delivery.*

**Key words:** sinus tachycardia, pregnancy, inappropriate sinus tachycardia

Received: 16.10.2025

Accepted: 15.12.2025

Published: 25.12.2025

**For citation:** Eniseeva E.S., Protasov K.V., Fedorishina O.V., Vlasyuk T.P., Khramtsova N.A. Inappropriate sinus tachycardia presented during pregnancy (clinical case). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 68-75. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.8

## ВВЕДЕНИЕ

Нефизиологическая синусовая тахикардия (НСТ) впервые описана в 1939 году Codvelle и Boucher [1] и представляет собой доброкачественный синдром, симптомы которого проявляются у пациентов с синусовой тахикардией. Определение НСТ согласно Консенсусу 2015 г. включает синусовую тахикардию с частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое более 100 в мин. и среднюю ЧСС за сутки более 90 в мин. при 24-часовом мониторинговании и симптомы, возникающие из-за персистирующей тахикардии [2].

Симптомы НСТ неспецифичны и включают слабость, утомляемость, головокружение и учащенное сердцебиение в покое, при минимальной нагрузке или в период восстановления, необъяснимое физиологическими потребностями. НСТ является диагнозом исключения, который может быть установлен при отсутствии многочисленных и разнородных причин синусовой тахикардии: обезвоживания, гипертиреоза, кровотечения, железодефицитной анемии, гипоксии, гипоксии, тромбоэмболии легочной артерии, сердечной недостаточности, травмы, воспалительного заболевания или инфекции, синдрома постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) [3, 4, 5].

Истинная распространенность НСТ неизвестна. По данным исследования OPERA (Oulu Project), изучающего риск развития атеросклероза, распространенность НСТ составила 1,16 %. Однако это не отражает истинную распространенность НСТ в популяции, так как исследование включало лиц в возрасте 40–59 лет [6], в то время, как НСТ чаще наблюдается у лиц молодого возраста [3, 5, 7].

Патогенез НСТ – многофакторный. Возможные механизмы НСТ включают нарушение собственного автоматизма синусового узла, снижение влияния парасимпатической активности вследствие наличия аутоантител к M2 рецепторам или гипочувствительности, или увеличение влияния симпатической системы вследствие наличия аутоантител к бета-адренорецепторам или гиперчувствительности бета-адренорецепторов [2, 4, 5, 8].

Частым провоцирующим фактором НСТ является беременность [7, 9]. Так как при беременности синусовая тахикардия наблюдается часто, вероятно, НСТ остается нераспознанной [9, 10]. Механизмы НСТ при беременности связаны с активацией симпатической системы, изменением чувствительности барорецепторов [3, 7, 10]. Диагноз НСТ у беременных устанавливается согласно критериям Консенсуса 2015 г. Однако в некоторых случаях диагноз может представлять сложности в связи с тем, что во время беременности происходит физиологическое увеличение ЧСС и у 10 % здоровых беременных она превышает 100 в мин [3].

Прогноз при НСТ благоприятный. При наблюдении за 305 пациентами в течение 3,5 лет случаев развития тахииндуцированной кардиомиопатии не было [7]. У пациентов с НСТ, как правило, отсутствуют структурные изменения сердца [5, 7]. В то же время имеются

сообщения о единичных случаях тахииндуцированной кардиомиопатии [2], в том числе при НСТ у беременных [10]. Лечение НСТ у беременных представляет определенные сложности в связи с возможным влиянием препаратов на плод или отсутствием убедительной доказательной базы о безопасности их использования у беременных.

## ЦЕЛЬ ПУБЛИКАЦИИ

Представить случай НСТ у беременной пациентки и обсудить подходы к ее диагностике, дифференциальной диагностике и лечению.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

От пациентки получено информированное согласие на публикацию ее медицинских данных и результатов обследований.

Пациентка К. П. А. 33 лет. Поступила в кардиологическое отделение 14.04.2025 г. Беременность 30 недель. Предъявляла жалобы на сердцебиение в покое и при физической нагрузке до 160–180 в мин., одышку. Внезапное начало сердцебиения отрицает, зависимость ЧСС от положения тела отрицает. Артериальное давление 100/70 мм рт. ст. В течение трех месяцев (с 27-й недели беременности) в связи с выявленной тахикардией принимала метопролола сукцинат в дозе 25 мг. На этой дозе препарата тахикардия сохранялась. В апреле 2025 года (на 30-й неделе беременности) выявлено ухудшение плацентарного кровотока, доза препарата уменьшена до 12,5 мг.

На приеме кардиолога 14 апреля обнаружена тахикардия 186 в мин., артериальное давление (АД) 89/78 мм рт. ст. (на фоне 12,5 мг метопролола сукцината), в связи с чем, была госпитализирована в кардиологическое отделение.

При сборе анамнеза выяснено, что тахикардия отмечалась с детства. Архивные электрокардиограммы (ЭКГ) отсутствуют. Приступов с внезапным началом сердцебиения не было. Физические нагрузки переносила хорошо, занималась спортом. Настоящая беременность первая. В декабре 2024 г. проводилось холтеровское мониторирование сердечного ритма (срок беременности 12 недель). Среднесуточная ЧСС составила 119, средненочная – 96, максимальная – 178 ударов в мин., в связи с чем, и был назначен метопролола сукцинат в дозе 25 мг. В феврале 2025 г. была выявлена железодефицитная анемия легкой степени (уровень гемоглобина в крови 103 г/л, ферритин 2,7 мкг/л), по поводу чего пациентка принимала пероральный препарат железа (III) гидроксид полимальтозат. На фоне лечения сывороточное железо 24,48 мкмоль/л.

При поступлении рост 165 см., вес 70 кг, сатурация 98 %, температура тела 36,5 °С. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Частота дыхательных движений 12 в мин. В легких

дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, шумов нет, ЧСС 180 в мин. Пульсации яремных вен нет. АД 124/87 мм рт. ст. Живот увеличен за счет беременности. Отеков нет. Водный режим адекватный.

В таблице приведены значения ЧСС и АД в динамике.

На ЭКГ от 14.04.2025 синусовая тахикардия с ЧСС 180 в мин. Длительность интервала PQ – 0,12 с, QRS

– 0,06 с, QT – 0,26 с, QTс – 0,4 с. Электрическая ось сердца не отклонена (рис.).

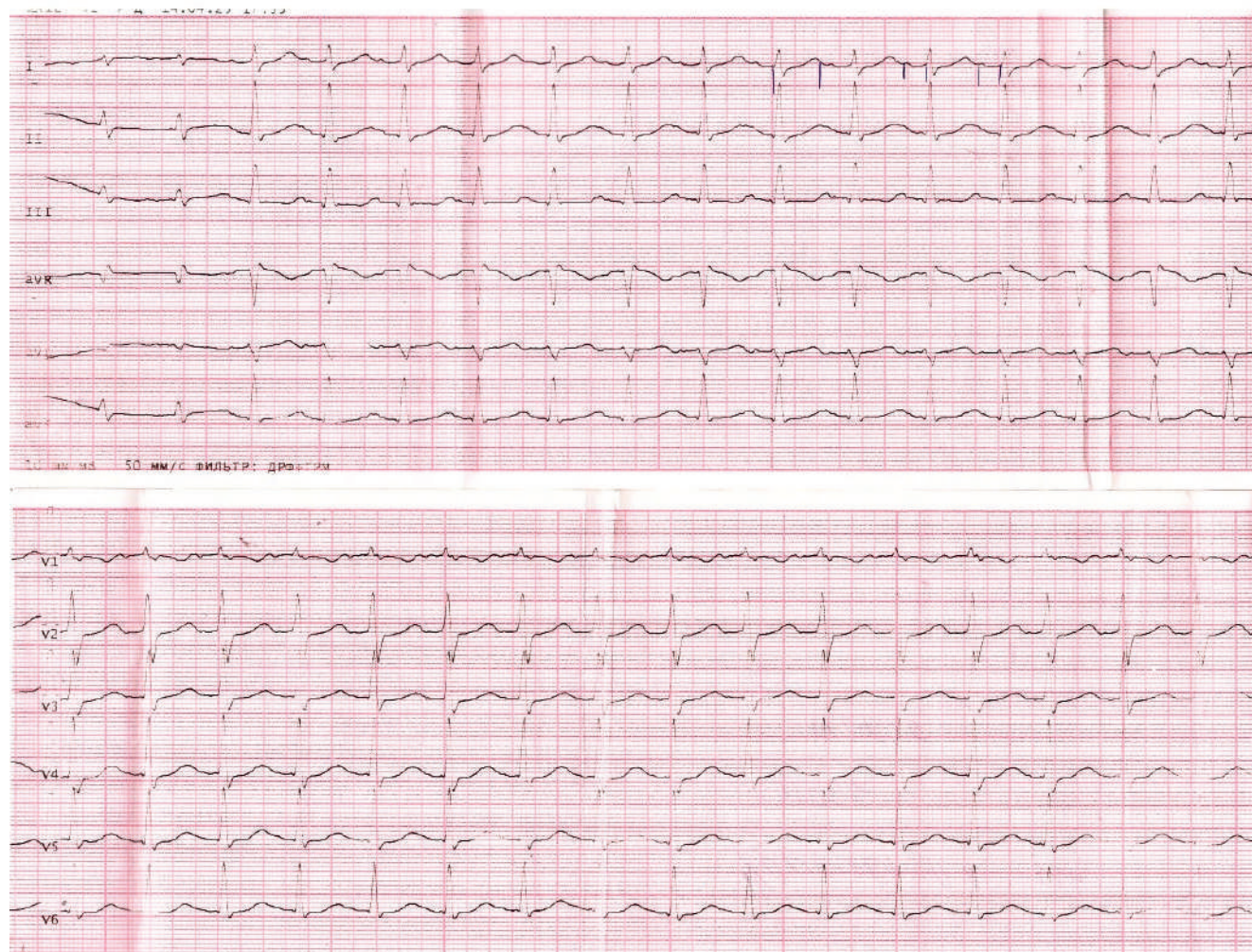
17.04.2025 проведено ультразвуковое исследование плода. Установлена беременность 30 недель и 4 дня. Сердцебиение плода 133 в мин. Темп роста плода снижен, маловесный плод. Нарушений маточно-плацентарного кровотока и фетоплацентарного кровотока нет.

**ТАБЛИЦА**  
**ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТКИ К.П.А.**

**TABLE**  
**DYNAMICS OF HEART RATE AND BLOOD PRESSURE OF THE PATIENT K.P.A.**

Параметр	14.04.2025 16:00	14.04.2025 20:00	15.04.2025	18.04.2025	25.04.2025
ЧСС, ударов в мин.	180	167	166	148	142
АД, мм рт. ст.	120/80		122/84		117/78

**Примечания:** АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.



**РИС. 1.**  
ЭКГ пациентки К.П.А. от 14.04.2025 г.

**FIG. 1.**  
ECG of patient K.P.A. from April 14, 2025

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы от 22.04.2025 г. выявлены диффузные изменения в щитовидной железе.

Результаты эхокардиографии от 24.04.2025 г.: клапаны не изменены, полости сердца не увеличены, гипертрофии стенок не выявлено. Фракция выброса по Симпсону 56 %. Расчетное давление в правом желудочке (по трикуспидальной регургитации) 30 мм рт. ст. Жидкости в полости перикарда не выявлено. Трансмитральный диастолический поток – слияние пиков Е и А на фоне тахикардии. Нижняя полая вена не расширена, коллабирует во время вдоха более 50 %.

Результаты Холтеровского мониторирования сердечного ритма от 16.04.2025 (на фоне приема метопролола 12,5 мг). Длительность мониторирования 24 часа. В течение суток регистрировался синусовый ритм. Средняя ЧСС 141 в мин. Минимальная ЧСС 110 в мин. (в 3 ч 40 мин), максимальная ЧСС 176 в мин. (в 9 ч. 51 мин). Средняя ЧСС днем 150 в мин. Средняя ЧСС ночью 123 в мин. Эктопической активности не зарегистрировано, паузы не зарегистрированы.

При лабораторном обследовании выявлена нормохромная анемия легкой степени (эритроциты  $3,06 \times 10^{12}/\text{мл}$ ; гемоглобин 96 г/л; гематокрит 28,2 %; среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците 31,5 пг; средняя концентрация гемоглобина в 1 эритроците 342 г/л); сывороточное железо 31,8 мкмоль/л. Содержание глюкозы, креатинина и калия крови в норме. Исследование свободного тироксина, свободного трийодтиронина, тиреотропного гормона и антител к тиреопероксидазе в крови отклонений от нормы не выявило (Т4 5,19 пмоль/л, Т3 3,64 пмоль/л, тиреотропный гормон 2,66 мкМЕ/мл, антитела к тиреоидной пероксидазе 0,32 МЕ/мл).

За время пребывания в кардиологическом отделении пациентка продолжила прием метопролола сукцината в дозе 25 мг.

Выписана из кардиологического отделения 28.04.2025 г. с диагнозом:

**Беременность 32 недели. Нефизиологическая синусовая тахикардия. Железодефицитная анемия легкой степени.**

Пациентка проконсультирована в перинатальном центре. Во время осмотра ЧСС 120 в мин. АД 114/72 мм рт. ст. Шевеление плода более 6 за 2 часа. Матка в нормальном тоне. Сердцебиение плода 126 в мин. Рекомендована госпитализация в отделение патологии беременности областного перинатального центра 4.06.2025 г. 7.06.2025 года проведено плановое кесарево сечение в сроке 38 недель.

Через 4 месяца после родоразрешения пациентка была приглашена на осмотр в динамике. На ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 100 в мин. Больная чувствует себя удовлетворительно, продолжает грудное вскармливание. В послеродовом периоде пациентка прекратила прием метопролола. Рекомендовано наблюдение для оценки динамики симптомов и тахикардии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность представленного клинического случая обусловлена, прежде всего, редкостью постановки диагноза НСТ. В отечественной литературе нами обнаружено лишь одно сообщение о НСТ в обзорной статье [11], описаний клинических случаев НСТ у беременных не найдено. В зарубежной литературе имеются единичные случаи описания НСТ у беременных [10, 12] и анализ ретроспективного когортного исследования, включавшего 19 женщин [9]. Вместе с тем истинная распространенность НСТ, по-видимому, выше опубликованных данных, особенно среди беременных женщин, у которых НСТ расценивается как нормальное проявление беременности. Интерес к НСТ существенно возрос после того, как было установлено частое обнаружение НСТ в составе постковидного синдрома. В рекомендациях Российского кардиологического общества «Наджелудочковые тахикардии» 2025 года указывается на необходимость отличать физиологическую тахикардию от нефизиологической, однако отсутствуют критерии диагноза НСТ [13]. В недавно опубликованном Европейском руководстве по ведению сердечно-сосудистых заболеваний и беременности НСТ не упоминается [12]. Это вызывает затруднения практических врачей в дифференциальной диагностике и лечении синдрома.

Известно, что беременность связана с повышенной частотой аритмий, в том числе с синусовой тахикардией [15], которая может быть следствием гиповолемии, гипоксемии, анемии или инфекции, в некоторых случаях она возникает без идентифицируемого патологического состояния [16]. Выявление и адекватное лечение аритмий имеют первостепенное значение для оптимизации здоровья матери и плода [17].

Во время беременности происходит увеличение ЧСС на 3–5 % в первом триместре, на 10–15 % во втором и на 15–20 % в третьем [18]. С 18 недели беременности ЧСС более 100 в мин. и с 28 недели более 105 в мин. наблюдается у более, чем 10 % здоровых беременных [19]. В связи с этим, по мнению некоторых авторов критерии НСТ [2], согласно которым синусовый ритм в покое 100 ударов в мин., установлен как верхний предел нормальной ЧСС, слишком низок для беременных [12]. Другие считают, что несмотря на увеличение ЧСС на 10–20 в мин., тахикардия более 95 в мин. в покое у беременных наблюдается редко [20]. Поэтому синусовая тахикардия в покое более 100 в мин. у беременных женщин при отсутствии других причин должна расцениваться как НСТ [9, 10].

У нашей пациентки имеется синусовая тахикардия, выраженность которой намного превосходит уровень, который можно было бы считать нормальной реакцией на беременность. У больной отсутствуют другие причины для синусовой тахикардии. Гипертиреоз, инфекции, патология сердца и легких были исключены, отсутствуют признаки тромбоэмболии легочной артерии. Анемия легкой степени не может быть причиной выраженной тахикардии. На фоне

приема препаратов железа среднее содержание гемоглобина в эритроците и средняя концентрация гемоглобина в эритроците, уровень железа сыворотки нормальные, незначительное снижение гемоглобина и эритроцитов могут быть обусловлены гемодилюцией на фоне беременности. В связи с этим синусовую тахикардию можно расценивать как НСТ. Обращает на себя внимание необычная выраженность тахикардии: ЧСС до 180 в мин. в покое, при Холтеровском мониторировании сердечного ритма средние значения ЧСС за сутки составили 141, днем – 150, ночью – 123 в мин. A. Sharp et al. описали НСТ у 19 беременных женщин с максимальной ЧСС в покое 101–148 ( $121 \pm 16$ ) в мин, средней ЧСС за сутки при Холтеровском мониторировании 92–118 ( $99 \pm 6$ ) в мин. [9].

Необходимо дифференцировать НСТ и СПОТ. СПОТ характеризуется симптомами, которые возникают при переходе в вертикальное положение, и увеличением ЧСС на  $\geq 30$  ударов в мин. или на  $\geq 40$  ударов в мин. у лиц в возрасте от 12 до 19 лет при отсутствии ортостатической гипотензии (снижение систолического АД более 20 мм рт. ст.) [2]. Исследование ЧСС и АД в ортостазе имеет решающее значение для дифференциального диагноза НСТ и СПОТ. Иногда может потребоваться тилт-тест [2, 5, 8]. У пациентки тахикардия регистрируется как лежа, так и стоя. Результаты Холтеровского мониторирования свидетельствуют о выраженной синусовой тахикардии в ночные часы (в положении лежа) со средней ЧСС 126 в мин. Минимальная ЧСС ночью составила 110 в мин., при переходе в вертикальное положение (при сопоставлении ЧСС и записями в дневнике) значительного увеличения ЧСС не зарегистрировано, что свидетельствует об отсутствии СПОТ.

НСТ и синусовая реципрокная тахикардия имеют сходные ЭКГ признаки. Постепенное увеличение и замедление ЧСС является признаком НСТ в отличие от пароксизмальной синусовой реципрокной тахикардии, характеризующейся внезапным началом и окончанием [3, 5, 8]. Реципрокная тахикардия запускается предсердной экстрасистолой, прекращается под действием аденозина или при проведении вагусных проб [8]. Отсутствие внезапного начала и окончания тахикардии при Холтеровском мониторировании сердечного ритма позволяет исключить пароксизмальную синусовую реципрокную тахикардию у нашей пациентки. Укорочение интервала PQ наблюдается при НСТ в отличие от предсердной тахикардии, при которой интервал PQ удлиняется [20]. У нашей пациентки при синусовой тахикардии интервал PQ–0,12 сек при ЧСС 180 в мин.

Лечение больных с НСТ проводится бета-адреноблокаторами, недигидропиридиновыми антагонистами кальция [5, 8, 22]. Бета-адреноблокаторы широко используются, но при ретроспективном анализе, проведенном S.A. Shabtaie et al., только 20 % из 245 пациентов отмечали уменьшение симптомов и только у 4 % симптомы исчезли. Эффективность недигидропиридиновых антагонистов кальция также оказалась низкой, уменьшение симптомов наблюдалось у 10 % пациентов, исчезновения симптомов не отмечалось [22].

Ивабрадин является блокатором If каналов синусового узла, подавляет его автоматизм [23]. В объединенном анализе 9 проспективных исследований, включавшем 145 пациентов, ивабрадин показал значительное снижение ЧСС в покое и максимальной ЧСС, уменьшение симптомов при хорошей переносимости [8]. В сравнительных исследованиях ивабрадина с бета-блокаторами (метопролола сукцинат, бисопролол) выявлены преимущества ивабрадина по эффективности и переносимости [8, 24]. В отличие от бета-адреноблокаторов, ивабрадин в меньших дозах оказывает более выраженный блокирующий эффект на автоматизм синусового узла при высокой ЧСС и более эффективен при лечении НСТ [25, 26]. Ивабрадин снижает базальную, среднюю и максимальную ЧСС и уменьшает симптомы при высоком профиле безопасности [25]. По мнению A. Khan эти данные позволяют считать ивабрадин препаратом первой линии для лечения НСТ [25]. В небольшом исследовании, включавшем 20 пациентов, комбинация ивабрадина и метопролола сукцината показала преимущество перед монотерапией метопрололом [22].

При неэффективности медикаментозной терапии рассматривается возможность выполнения аблации. В ретроспективном анализе S.A. Shabtaie et al. оценивалось лечение 305 пациентов в клинике Мэйо за период с 1998 по 2018 г. У 55 пациентов (18 %) в связи с неэффективностью медикаментозной терапии проведена аблация (в 90,9 % случаев эндокардиальная, в 9,1 % – эпикардиальная аблация). Отмечается высокая частота осложнений (у 34,5 % пациентов, из них в 3,6 % – перфорация) [22]. Возможным вариантом вмешательства у больных с отсутствием эффекта является аблация атриовентрикулярного узла с имплантацией кардиостимулятора [26].

Лечение НСТ у беременных является сложной задачей в связи с тем, что ивабрадин противопоказан [10]. Имеются сообщения об эффективности метопролола сукцината [27]. Препарат в наименьшей степени влияет на снижение веса плода в сравнении с другими бета-адреноблокаторами [15]. Атенолол при беременности противопоказан [10, 15].

У нашей пациентки применялся метопролола сукцинат в дозе 25 мг. В связи с обнаружением низкого веса плода и замедлением роста при ультразвуковом исследовании доза была снижена до 12,5 мг. Эффективность препарата была низкой: ЧСС сохранялась на уровне 120 в мин. В послеродовом периоде на фоне отмены бета-адреноблокатора отмечено умеренное снижение ЧСС до 100 в 1 мин.

Применение блокаторов кальциевых каналов не связано с повышенным риском врожденных пороков развития. Верапамил считается безопасным при беременности и кормлении грудью [15], однако эффективность препарата низкая [22]. При неэффективности медикаментозной терапии аблация является альтернативой, но связана с риском значительного облучения плода. Несмотря на это относительное противопоказание, его применение было описано

у беременной женщины с НСТ и тахииндуцированной кардиомиопатией [10].

Отличительной особенностью представленного случая является выявленная у пациентки чрезвычайно высокая для синусового ритма ЧСС в покое (180 в 1 мин.), что описано нами впервые. В представленных ранее случаях НСТ максимальная ЧСС в покое достигала 148 в мин. [9]. Кроме того, через 4 месяца после родоразрешения, минимальная синусовая тахикардия сохранялась, тогда как по данным литературы, ЧСС в постпартальном периоде приходит в норму у большинства пациенток [9]. Это требует динамического наблюдения с целью возможного возобновления пульсурежающей терапии и ранней диагностики тахииндуцированной кардиомиопатии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клиническом случае описаны диагностика, дифференциальная диагностика, течение и тактика ведения нефизиологической синусовой тахикардии у беременной женщины. Диагноз нефизиологической синусовой тахикардии очень редко устанавливается в российской клинической практике. Особенностью представленного случая является крайне высокая для синусового ритма ЧСС в покое (до 180 в 1 мин.) и описание естественного течения синдрома при длительном наблюдении.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Codvella MM, Boucher H. Tachycardie sinusale permanente a haute frequence sans troubles fonctionnels. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1939; 54: 18491852.
- Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shen W-K, Calkins H., et al. 2015 Heart Rhythm Society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015; 12: e41e63. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.03.029
- Mayuga KA, Fedorowski A, Ricci F, Gopinathannair R, Dukes JW, et al. Sinus Tachycardia: A Multidisciplinary Expert Focused Review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022; 15(9): e007960. doi: 10.1161/CIRCEP.121.007960
- Yasin OZ, Vaidya VR, Chacko SR, Asirvatham SJ. Inappropriate sinus tachycardia: current challenges and future directions. *J Innov Cardiac Rhythm Manage*. 2018; 9(7): 3239–3243. doi: 10.19102/icrm.2018.090706
- Ahmed A, Pothineni NVK, Charate R, Garg J, Elbey M, de Asmundis C, et al. Inappropriate sinus tachycardia: etiology, pathophysiology, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79: 24502462. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.019
- Still AM, Raatikainen P, Ylitalo A, Kauma H, Ikaheimo M, Kesaniemi YA, et al. Prevalence, characteristics and natural course of inappropriate sinus tachycardia. *Eurpace*. 2005; 7: 104112. doi: 10.1016/j.eupc.2004.12.007
- Shabtaie SA, Witt CM, Asirvatham SJ. Natural history and clinical outcomes of inappropriate sinus tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020; 31: 137–143. doi: 10.1111/jce.14288
- Ali M, Haji AQ, Kichloo A, Grubb BP, Kanjwal K. Inappropriate sinus tachycardia: a review. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2021; 22(4): 1331-1339. doi: 10.31083/j.rcm2204139
- Sharp A, Patient C, Pickett J, Belham M. Pregnancy-related inappropriate sinus tachycardia: a cohort analysis of maternal and fetal outcomes. *Obstetric Medicine*. 2021; 14(4): 230234. doi: 10.1177/1753495X21990196
- Belham M, Patient C, Pickett J. Inappropriate sinus tachycardia in pregnancy: a benign phenomena? *BMJ Case Rep*. 2017; 2017: bcr2016217026. doi: 10.1136/bcr2016217026
- Бунин Ю.А., Миклишанская С.В., Золозова Е.А., Чигинева В.В. Предсердные тахикардии и трепетание предсердий: основы диагностики и современные возможности терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019; 15(1): 115124. [Bunin YA, Miklishanskaya SA, Zolozova EA, Chigineva VV. Atrial tachyarrhythmias and atrial flutter: the basics of diagnostics and modern opportunities of therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019; 15(1): 115124. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-115-124
- Coad F, Frise C. Tachycardia in pregnancy: when to worry? *Clin Med*. 2021; 21: e434e437. doi: 10.7861/clinmed.2021-0495
- Попов С.В., Давтян К.В., Шубик Ю.В., Артюхина Е.А., Базаев В.А., Баталов Р.Е. и др. Наджелудочковые тахикардии. Клинические рекомендации 2025. *Российский кардиологический журнал*. 2025; 30(7): 6448. [Popov SV, Davtyan KV, Shubik YuV, Artyukhina EA, Bazaev VA, Batalov RE, et al. 2025 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardias. *Russian Journal of Cardiology*. 2025; 30(7): 6448. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6448
- De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, de Hoes M, Brida M, Castelletti S, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy. *Eur Heart J*. 2025; 46(43): 4462-4568. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf193
- Tamirisa KP, Elkayam U, Briller JE, Mason PK, Pillarisetti J, Merchant FM, et al. Arrhythmias in pregnancy. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2022; 8(1): 12035. doi: 10.1016/j.jacep.2021.10.004
- Varrias D, Sharma N, Hentz R, Ma R, Gurciullo D, Kleiman J, et al. Clinical significance of unexplained persistent sinus tachycardia in women with structurally normal heart during the peripartum period. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022; 22(1): 677. doi: 10.1186/s12884-022-05012-3
- Williams DS, Mikhova K, Sodhi S. Arrhythmias and Pregnancy. Management of preexisting and new-onset maternal arrhythmias. *Cardiol Clin*. 2021; 39: 67–75. doi: 10.1016/j.ccl.2020.09.013

18. American College of Obstetricians and Gynecologists' Presidential Task Force on Pregnancy and Heart Disease and Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 212: Pregnancy and Heart Disease. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(5): e320-56. doi: 10.1097/AOG.00000000000003243
19. Green LJ, Mackillop LH, Salvi D, Pullon R, Loerup L, Tarassenko L, et al. Gestation-specific vital sign reference ranges in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020; 135: 653664. doi: 10.1097/AOG.00000000000003721
20. Loerup L, Pullon RM, Birks J, Fleming S, Mackillop LH, Gerry S, et al. Trends of blood pressure and heart rate in normal pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2019; 17(1): 167. doi: 10.1186/s12916-019-1399-1
21. Field ME, Donato P, Bottoni N, Iori M, Brignole M, Kipp RT, et al. P-wave amplitude and PR changes in patients with inappropriate sinus tachycardia: findings supportive of a central mechanism. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(9): e008528. doi: 10.1161/JAHA.118.008528
22. Shabtaie SA, Witt CM, Asirvatham SJ. Efficacy of medical and ablation therapy for inappropriate sinus tachycardia: A single-center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021; 32: 10531061. doi: 10.1111/jce.14942
23. Kaczmarek K, Klingenheben T, Poddebska I, Urbanek I, Wranicz JK, Cygankiewicz I, et al. Baseline intrinsic heart rate and response to ivabradine treatment in patients with inappropriate sinus tachycardia. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020; 25: e12709. doi: 10.1111/anec.12709
24. Martino A, Rebecchi M, Sette A, Cicogna F, Politano A, Sgueglia M, et al. Ivabradine versus bisoprolol in the treatment of inappropriate sinus tachycardia. *Journal of Cardiovascular Medicine.* 2021; 22(12): 892-900. doi: 10.2459/JCM.0000000000001203
25. Khan A, Ling J, Parikh VK, Bekheit S. Should ivabradine be first-line therapy for inappropriate sinus tachycardia? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2025; 48(7): 725-732. doi: 10.1111/pace.15214
26. Cappato R. Treatment of inappropriate sinus tachycardia: still a long way to go. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021; 32: 10621064. Doi: 10.1111/jce.14940
27. Shah AN, Ferreira SW, Padanilam BJ, Prystowsky EN. Management of inappropriate sinus tachycardia during pregnancy. *Heart Rhythm O2.* 2022; 4(1): 6566. doi: 10.1016/j.hroo.2022.11.001

#### Сведения об авторах

**Енисеева Елена Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

**Протасов Константин Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; e-mail: k.v.protasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6516-3180>

**Федоришина Ольга Васильевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; e-mail: olff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0155-676X>

**Власюк Татьяна Петровна** – врач-кардиолог кардиологического отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии для больных с ОКС ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница»; e-mail: VlasjukTatiana2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5047-1893>

**Храмцова Наталья Анатольевна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО; заведующая кардиологическим отделением с палатой реанимации и интенсивной терапии для больных с ОКС ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница»; e-mail: khramtsova\_na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4890-5197>

#### Information about the authors

**Elena S. Eniseeva** – Cand. Sc. (Med.), Associate professor of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Associate Professor of the Department of Hospital Therapy of Irkutsk State Medical University; e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

**Konstantin V. Protasov** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: k.v.protasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6516-3180>

**Olgav. Fedorishina** – Cand. Sc. (Med.), Associate professor of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: olff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0155-676X>

**Tatiana P. Vlasjuk** – Cardiologist of Cardiology department with ICU for patients with ACS of Irkutsk Order “Badge of Honor” Regional Clinical Hospital; e-mail: VlasjukTatiana2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5047-1893>

**Natalia A. Khramtsova** – Dr. Sc. (Med.), Professor of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Cardiology department with ICU for patients with ACS of Irkutsk Order “Badge of Honor” Regional Clinical Hospital; e-mail: khramtsova\_na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4890-5197>

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

## РАЗРАБОТКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНОТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ МЕТАБОЛИЗМА КОФЕИНА

**Родионова Л.В.,  
Животенко А.П.,  
Самойлова Л.Г.,  
Ларионов С.Н.**

Федеральное государственное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Родионова Любовь Викторовна,**  
e-mail: greidmacho@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Многочисленность заболеваний и состояний, при которых ключевую роль имеет NAT2, диктует необходимость исследования как генотипа, так и фенотипа ацетилирования. Такие подходы позволят определять группы риска, а также подбирать эффективные дозы лекарств, предотвращая развитие побочных эффектов и определяя оптимальную терапевтическую дозу.

**Цель.** Разработать экономичный и простой метод определения фенотипа ацетилирования на основе спектрофотометрического определения скорости метаболизма кофеина в качестве тестового препарата.

**Методы.** Работа проведена в группе из 52 пациентов со стенозами позвоночного канала (средний возраст  $51,04 \pm 9,671$  лет) и 32 условно здоровыми людьми (средний возраст  $53,32 \pm 0,933$  лет). В образцах крови и мочи до и после приема кофеина определяли креатинин и мочевую кислоту, а также измеряли оптическую плотность мочи на 272 нм. Для оценки скорости ацетилирования предложен расчет интегрального прогностического показателя. В качестве референсного метода использовали ПЦР со специфическими праймерами для выявления полиморфизмов NAT2, отражающихся на скорости ацетилирования.

**Результаты.** Разработан эффективный, легко выполнимый алгоритм, включающий технологию сбора, подготовки и анализа образцов крови и мочи до и после применения кофеина в качестве тестового препарата, расчет интегрального прогностического показателя для оценки скорости реакций ацетилирования. Метод пригоден для косвенной, более простой и мало затратной оценки скорости протекания реакций ацетилирования по сравнению с молекулярно-генетическими исследованиями.

**Заключение.** Определение фенотипа ацетилирования с помощью предлагаемых аналитических процедур позволяет выявить индивидуальные различия в метаболизме соединительной ткани, искать подходы к прогнозированию исходов лечения в зависимости от полиморфного варианта NAT2 с выделением групп риска. Полученные данные можно использовать для поиска новых звеньев патогенеза, реализации механизмов боли и фиброзирования.

**Ключевые слова:** ацетилтрансфераза NAT2, ацетилирование, прогнозирование, кофеин, мочевая кислота, креатинин

Статья поступила: 18.08.2025  
Статья принята: 17.12.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Родионова Л.В., Животенко А.П., Самойлова Л.Г., Ларионов С.Н. Разработка спектрофотометрического метода определения фенотипа ацетилирования на основе метаболизма кофеина. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 76-92. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.9

## A SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR DETERMINING THE PHENOTYPE OF ACETYLATION BASED ON CAFFEINE METABOLISM

Rodionova L.V.,  
Zhivotenko A.P.,  
Samoilova L.G.,  
Larionov S.N.

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

Corresponding author:  
**Lubov V. Rodionova,**  
e-mail: greidmacho@yandex.ru

### RESUME

**Justification.** The multiplicity of diseases and conditions in which NAT2 plays a key role, dictates the need to study both the genotype and the phenotype of acetylation. Such approaches will make it possible to identify risk groups, as well as select effective doses of drugs, preventing the development of side effects and determining the optimal therapeutic dose.

**The aim.** To develop an economical and simple method for determining the phenotype of acetylation based on the spectrophotometric determination of the metabolic rate of caffeine as a test preparation.

**Methods.** The work was performed in a group of 52 patients with spinal canal stenosis (average age  $51.04 \pm 9.671$  years) and 32 conditionally healthy people (average age  $53.32 \pm 0.933$  years). Creatinine and uric acid were determined in blood and urine samples before and after taking caffeine, and the optical density of urine at 272 nm was measured. To estimate the acetylation rate, the calculation of an integral predictive indicator is proposed. PCR with specific primers was used as a reference method to detect NAT2 polymorphisms affecting the acetylation rate.

**Results.** An effective, easily executable algorithm has been developed that includes the technology of collecting, preparing and analyzing blood and urine samples before and after using caffeine as a test drug, and calculating an integral predictive indicator to assess the rate of acetylation reactions. The method is suitable for indirect, simpler and less costly assessment of the rate of acetylation reactions compared with molecular genetic studies.

**Conclusion.** The determination of the acetylation phenotype using the proposed analytical procedures makes it possible to identify individual differences in connective tissue metabolism, and to seek approaches to predicting treatment outcomes depending on the polymorphic variant of NAT2 with the identification of risk groups. The data obtained can be used to search for new links in pathogenesis, to implement the mechanisms of pain and fibrosis.

**Keywords:** acetyltransferase NAT2, acetylation, prediction, caffeine, uric acid, creatinine

Received: 18.08.2025  
Accepted: 17.12.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Rodionova L.V., Zhivotenko A.P., Samoilova L.G., Larionov S.N. A spectrophotometric method for determining the phenotype of acetylation based on caffeine metabolism. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 76-92. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.9

## ВВЕДЕНИЕ

Для N-ацетилтрансферазы 2 (*NAT2*) известен генетический полиморфизм, в результате чего образуются быстрые и медленные ацетиляторы. Основной путь метаболизма субстратов этого фермента (гетероциклических аминов) включает N-гидроксилирование в печени с помощью CYP1A2, за которым во второй фазе следует O-ацетилирование с помощью *NAT2* [1].

Снижение активности ацетилирования обычно происходит из-за уменьшения синтеза белка (в том числе и задействованных в этом процессе ферментов) [2], формирования ацетилтрансфераз с меньшей ферментативной активностью и/или стабильностью [3], а также из-за увеличения скорости деградации ацетилтрансфераз [4]. Наиболее частой причиной изменения активности *NAT2* является полиморфизм этого гена, связанный с наличием одной или сочетания нескольких однонуклеотидных замен [3, 4].

Установлено, что от ацетиляторного статуса может зависеть как частота, так и различная степень риска развития различных заболеваний, в том числе онкологических [5, 6, 7], инсулинорезистентности, нарушению жирового обмена [8], диабета II типа [9], панкреатита [10], аллергии [11], системной красной волчанки [12], ревматоидного артрита, псориаза, болезни Паркинсона [13] и др.

Статус медленного ацетилирования *NAT2* обычно связывают с повышенным риском возникновения побочных эффектов фармакотерапии, особенно гепатотоксичности. С другой стороны, у «быстрых» ацетиляторов более вероятны случаи неэффективности лечения из-за быстрого выведения препарата и развития в этой связи рецидива заболевания [14]. Ариламин-N-ацетилтрансферазы *NAT1* и *NAT2* в основном известны своим участием во второй фазе процесса детоксикации, но кроме этого, они экспрессируются во многих органах и тканях и могут выполнять другие физиологические функции. *NAT*, кроме гепатоцитов, обнаруживаются также и в лейкоцитах, фибробластах, мононуклеарах, уротелии, кишечнике, почках, эпителиальной выстилке бронхов легких, пародонтальных грануляциях, коже человека, простате и др. [15, 16].

Исследуется роль *NAT2* в канцерогенезе и клеточном метаболизме. Каталитическая активность *NAT2* оказывает существенное влияние на клеточную концентрацию кофактора ацетилкофермента А, что, в свою очередь, может влиять на множество клеточных процессов, поскольку кофермент А является универсальной молекулой, задействованной как в анаболических, так и в катаболических процессах и участвует в метаболизме огромного числа соединений, в том числе белков, липидов и углеводов. Последнее время также обсуждают ацетилирование в качестве возможного эпигенетического регулятора [17].

Особый интерес представляет участие *NAT2* в метаболизме соединительной ткани. В 2016 году вышла работа V.J. Kresyun с соавторами по оценке риска образования спаек в брюшной полости в зависимости

от полиморфизма *NAT2*. Исследователи показали прогностическую ценность генетического полиморфизма гена *NAT2* для определения риска возникновения послеоперационного спаечного процесса в брюшной полости у детей с фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани. По результатам этого исследования «быстрые» ацетиляторы отнесены к группе риска по развитию спаечной кишечной непроходимости, в связи с чем, признано целесообразным проводить для них комплексные профилактические мероприятия, начиная с интраоперационного этапа [18].

Дегенерация межпозвоночных дисков, одна из основных причин болей в пояснице, возникает из-за нарушения биосинтеза/обновления внеклеточного матрикса в диске. В лечении часто используют обезболивающий препарат Нейротропин™, который дополнительно оказывает анаболическое действие на синтез гликозаминогликанов в клетках пульпозного ядра. Показано, что влияние нейротропина на уровень агрекана коррелировало с активностью *NAT2* [19]. Более подробно о роли *NAT2* в метаболизме соединительной ткани написано в нашей работе [20].

Статус медленного ацетилирования *NAT2* обычно связывают с повышенным риском возникновения побочных эффектов фармакотерапии, особенно гепатотоксичности [14]. С другой стороны, у «быстрых» ацетиляторов более вероятны случаи неэффективности лечения из-за быстрого выведения препарата и развития в этой связи рецидива заболевания [14]. Несмотря на важность, научный и практический интерес оценки типа ацетилирования и выяснения его роли в метаболизме различных тканей, особый интерес представляет исследование влияния полиморфизма *NAT2* на развитие и течение дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, именно в этом направлении мало исследований и очень многое еще только предстоит выяснить.

Прогнозировать скорость реакций ацетилирования можно с помощью молекулярно-генетических методов, определив совокупность наиболее часто встречающихся SNP в структурной области гена *NAT2* [21], которые могут отражать полиморфность клинических вариантов патологии. Это может дать ценную информацию для прогнозирования реакций соединительной ткани на оперативное вмешательство, для определения подходов к комплексной профилактике развития фиброза, а также поиска путей оптимизации терапии с учетом метаболического статуса. Однако молекулярно-генетические методы требуют достаточно много времени, оборудованной ПЦР лаборатории, обученного персонала и достаточного количества средств на дорогостоящие реагенты и расходные материалы.

Определение скорости N-ацетилирования часто используют как фенотипический маркер, позволяющий избежать развития осложнений фармакотерапии у медленных ацетиляторов и наоборот, увеличить дозу для быстрых ацетиляторов для достижения эффективной концентрации препарата при его более быстром выведении из организма [22].

Предлагались методы с использованием изо-ниазида, сульфадимезина, а также дозированной по массе тела нагрузке пищевыми напитками (кофе, чай). По методу Буловской Л.Н. в НИИ детских инфекций (г. Санкт-Петербург) определяли разницу клиренса мочевой кислоты до и после нагрузки, за пограничное значение разницы клиренса мочевой кислоты после и до приёма кофеина принимали величину 4,48 мл/мин — минимальное значение показателя для быстрых ацетиляторов [23].

Наиболее точным методом оценки фенотипа NAT2 является оценка соотношений метаболитов кофеина в моче с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии или масс-спектрометрии. Однако эти методы довольно дороги, трудоемки и требуют специально обученного персонала [24].

## ЦЕЛЬ

Разработать экономичный и простой метод определения фенотипа ацетилирования на основе спектрофотометрического определения скорости метаболизма кофеина в качестве тестового препарата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено когортное одноцентровое исследование на основании данных 52 пациентов со стенозами позвоночного канала и дурального мешка в возрасте от 27 до 66 лет, в среднем  $51,04 \pm 9,671$  лет. Для участия в исследовании методом сплошной выборки отбирали пациентов со стенозами позвоночного канала старше 18 лет, поступавших в нейрохирургическое отделение ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» на оперативное лечение с 2021 по 2023 год. Блок-схема определения участников исследования приведена на рисунке 1. В качестве критериев включения использовали верифицированные с помощью МРТ и МСКТ показатели утолщения *Ligamentum flavum*  $\geq 3,5$  мм, а также сужение позвоночного канала менее 10 мм в диаметре и проведенное оперативное лечение с целью декомпрессии и реконструкции позвоночного канала с установкой системы транспедикулярной фиксации. Из исследования исключали пациентов с инфекционными гнойными заболеваниями M46.2, M46.3, M46.5, M46.9 по МКБ-10, пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа (E10 и E11 по МКБ-10), с системной красной волчанкой (M32 по МКБ-10), с ревматоидным артритом (M05-M06 по МКБ-10) в том случае, если пациенты принимали глюкокортикоидные препараты во время проведения исследования, с псориазом (L40 по МКБ-10), подагрой (M10 по МКБ-10), если эти пациенты принимали аллопуринол и бронхальной астмой (J45 по МКБ-10) в случае использования ингаляционных кортикостероидных препаратов. На этой группе пациентов была разработана технология по определению фенотипа ацетилирования.

Для независимой валидации теста использовали показатели 32 человек, условно здоровых лиц, не предъявляющих жалоб на состояние здоровья, без явной патологии опорно-двигательного аппарата, жителей г. Иркутска, сопоставимых по возрасту с «опытной» группой ( $51,52 \pm 0,933$  лет).

В качестве критериев включения в контрольную группу использовали отсутствие жалоб на состояние здоровья в течение как минимум 3 предыдущих месяцев, отсутствие явной патологии опорно-двигательного аппарата (со слов), критерии исключения совпадали с таковыми выше описанной группы пациентов со стенозами.

В качестве тестового препарата выбран кофеин из-за его безопасности по сравнению с другими препаратами, используемыми в качестве «зондов» для исследования *in vivo* [25]. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие, им был подробно объяснен порядок действий по обеспечению качественного сбора биологических жидкостей. Для стандартизации поступления кофеина в организм за сутки до исследования и весь период исследования испытуемые соблюдали диету с исключением чая, кофе, шоколада, бананов, какао, и др. кофеинсодержащих напитков и продуктов. После безкофеиновой диеты производили забор крови и мочи. Кровь забирали в асептических условиях в соответствии с общими правилами из локтевой вены в пробирку с активатором образования сгустка, не допуская при этом энергичного встряхивания пробирки и вспенивания ее содержимого.

Мочу собирали с 18 часов вечера до 10 часов утра следующего дня. Собирали весь объем мочи за заданный промежуток времени, хранили ее при  $6-8^{\circ}\text{C}$  до момента доставки в лабораторию. Объем собранной мочи измеряли с помощью аттестованных поверенных мерных цилиндров с точностью до 1 мл. На следующий день проводили консультацию терапевта, измерение артериального давления и определяли дозу кофеина из расчета 4 мг на килограмм массы тела. После приема кофеина в качестве тестового препарата в 18 часов повторно осуществляли забор биологических жидкостей: крови (на следующее утро) и мочи (с момента приема разовой дозы кофеина в 18 час. и до 10 час. следующего дня). Все биологические образцы исследовали по одной схеме: в сыворотке крови определяли концентрацию креатинина и мочевой кислоты, а в моче после определения ее точного объема измеряли оптическую плотность (ОП) при 272 нм и также измеряли концентрацию креатинина и мочевой кислоты. На основе полученных данных производили расчеты.

**Спектрофотометрия мочи.** Аликвоту мочи центрифугировали в течение 15 минут при 1,5 тыс. об/мин., отбирали прозрачный супернатант, после чего измеряли его оптическую плотность на длине волны 272 нм (соответствует максимуму поглощения кофеина и его метаболитов) на спектрофотометре «СФ-2000» (Россия).

**Биохимические исследования крови и мочи.** В собранных (1 – после безкофеиновой диеты,

до применения кофеина и 2 – после употребления рассчитанной дозы кофеина) образцах крови и мочи определяли на биохимическом автоматическом анализаторе Sapphyre 400 (Япония) концентрацию креатинина и мочевой кислоты. Для биохимического

анализа мочи ее разводили в 10 (для определения концентрации мочевой кислоты) и в 100 раз (для измерения концентрации креатинина) с целью проведения измерений в линейном диапазоне. Для определения концентрации креатинина и мочевой кислоты

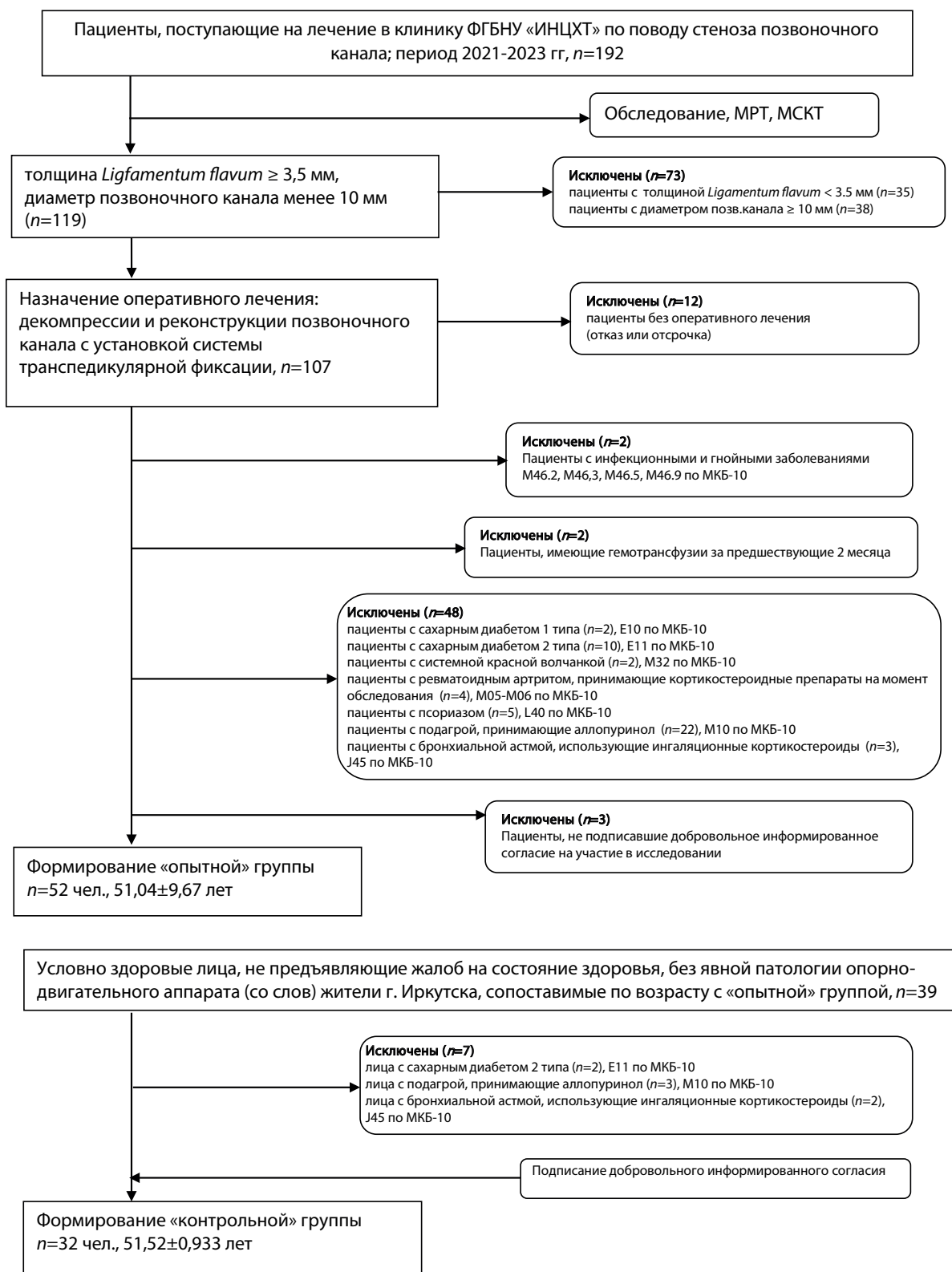


РИС. 1. Блок-схема определения участников исследования

FIG. 1. Block scheme of study participant selection

использовали коммерческие тест-системы для клинической лабораторной диагностики производства Vital (Санкт-Петербург, Россия). Контроль качества проводимых исследований выполняли в соответствии с действующими нормативными документами МЗ РФ.

Коэффициент вариации (CV) определения биохимических параметров, рассчитывали по формуле  $CV = (\sigma / \mu) \times 100\%$ , где  $\sigma$  – стандартное отклонение выборки;  $\mu$  – среднее арифметическое выборки составлял для каждого из определяемых параметров не более 5,7 %.

Правильность определения биохимических анализов проверяли с помощью двух уровней коммерческих контрольных сывороток в соответствии с действующей нормативно-правовой документацией для клинико-диагностических лабораторий.

**Расчет интегрального прогностического показателя.** Фенотип ацетилирования устанавливали на основе расчета интегрального прогностического показателя с использованием данных определения мочевой кислоты до и после приема кофеина в качестве тестового препарата, поправку на функциональное состояние почек делали по клиренсу креатинина. Дополнительно учитывали спектрофотометрическое измерение при  $\lambda = 272$  нм.

Расчет клиренса мочевой кислоты и креатинина производили по формуле:

Клиренс вещества =

$$\frac{\text{концентрация вещества в моче}}{\text{концентрация вещества в крови}} \times \text{минутный диурез}$$

Для регулирования вклада в прогнозирование каждого показателя, согласно его значимости для исследования нами предложен интегральный прогностический показатель (ИПП), рассчитываемый по формуле:

$$\text{ИПП} = \frac{\left[ \frac{Cl-UA}{Cl-Kr} \times OP_{272} \times 100 + a + b \right]}{\text{ППТ}}$$

где  $Cl-UA$  – клиренс мочевой кислоты после приема кофеина,  $Cl-Kr$  – клиренс креатинина после приема кофеина,  $a$  – дополнительный балл, который равен 1 в случае, если произошло увеличение концентрации мочевой кислоты по сравнению с исходным уровнем, в противном случае,  $a=0$ ;  $b$  – дополнительный балл, который равен 1 в случае, если произошло увеличение оптической плотности мочи при  $\lambda = 272$  нм, по сравнению с исходным уровнем, в противном случае  $b=0$ . ППТ – площадь поверхности тела, рассчитанная по формуле Мостеллера:

$$\text{ППТ} = \sqrt{\frac{\text{рост, см} \times \text{вес, кг}}{3600}}$$

На качество полученных результатов может повлиять температурный режим доставки биологического материала в лабораторию, поэтому нужно строго следить за соблюдением температурного режима. Также критически важно собирать полный объем выделенной мочи за заданный промежуток времени, поскольку потеря даже небольшой части мочи может существенно отразиться на результатах и стать источником ошибок.

**Определение полиморфизмов гена NAT2 (референтный метод определения скорости ацетилирования).** Для исследования однонуклеотидных полиморфизмов структурной области гена NAT2 использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Кровь забирали из локтевой вены. Геномную ДНК выделяли из ядерных клеток крови набором реагентов «Номотек-Экстракт ДНК-2» (ООО «Номотек», Ref R1003, Россия) с использованием лизиса с последующей очисткой ДНК на микроцентрифужных колонках.

Для контроля контаминации во время каждого выделения ДНК использовали отрицательный контроль выделения. Полученный препарат геномной ДНК использовали для выявления SNP NAT2 с помощью специфической ПЦР с использованием набора реагентов «ГенТест-М NAT2» (ООО «Номотек», кат. R2006, Россия). Определяли следующие наиболее часто встречающиеся полиморфизмы гена NAT2: C282T (rs1041983), T341C (rs1801280), C481T (rs1799929), G590A (rs1799930), A803G (rs1208) и G857A (rs1799931).

В каждой постановке использовали отрицательные контроли выделения, а также для контроля прохождения ПЦР и верного определения генотипов ставили положительные контрольные образцы («дикая» гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота), содержащие смесь синтетических матриц ДНК, содержащих последовательности генотипов искомым полиморфизмов.

Выделенную ДНК до момента постановки ПЦР сохраняли при температуре от -28 до -20°C.

Для полученных при выделении ДНК отрицательных контрольных образцов, прошедших все стадии процедуры также проводили специфическую ПЦР для выявления возможных дефектов выделения.

Условия проведения амплификации были определены инструкцией производителя тест-систем. Измерение флуоресценции проводили по каналу FAM.

Параметр «Пороговый уровень» (Threshold) для программируемого амплификатора CFX96 (Bio Rad, USA), используемого для измерений, вводили в значении 50. Анализ считали легитимным, если в исследуемом образце содержание ДНК было более 1 нг/мкл ( $Cq \leq 30$ ) и соблюдались все параметры, указанные в рекомендациях производителя набора реагентов.

**Аналитические характеристики метода** определяли в обеих исследуемых группах. Чувствительность (Se) определяли по формуле:  $Se = TP / (TP + FN) \times 100$ , где TP – True Positives или в данном случае правильно

диагностированные «быстрые» ацетиляторы, FN – False Negatives – ложно отрицательные, то есть «быстрые» ацетиляторы, неправильно определенные как «медленные». Специфичность (Sp) рассчитывали по формуле:  $TN/(TN+FP) \times 100$ , где TN – True Negatives – «медленные» ацетиляторы, правильно классифицированные с помощью разработанного метода, FP – False Positives или «медленные» ацетиляторы ошибочно отнесенные к классу «быстрые».

**Этическая экспертиза.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», протокол № 9 от 16.12.2021; все пациенты добровольно подписали информированное согласие для участия в исследовании.

**Статистический анализ.** Для проведения расчетов, построения графиков, а также анализа ROC-кривых использовали MS Excel 2022, Statistica v.10 и MedCalc v 23.4.0. Различия считали значимыми в случае достижения  $p < 0,05$ .

Для оценки размера эффекта использовали формулу Коэна для несвязанных выборок:

$d = (M1 - M2)/s_p$ , где M1 и M2 – средние значения групп «быстрых» и «медленных» ацетиляторов, соответственно;  $s_p$  – объединенное стандартное отклонение. Объединенное стандартное отклонение вычисляли по формуле:

$$\sigma_{p} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Значение объединенного стандартного отклонения для группы больных получилось

$$\begin{aligned} & \sqrt{\frac{(30-1) \times 3,44^2 + (22-1) \times 1,94^2}{30+22-2}} = \sqrt{\frac{29 \times 11,8336 + 21 \times 3,7636}{50}} \approx \\ & = \sqrt{\frac{343,1744 + 79,0356}{50}} \approx \sqrt{8,4442} \approx 2,906. \end{aligned}$$

Размер эффекта ( $d$ ) был также рассчитан с использованием программы MedCalc:

$$d = \frac{8,19 - 4,95}{2,906} \approx \frac{3,24}{2,906} \approx 1,115$$

С применением этих данных, зная размер эффекта, количество испытуемых и выбрав уровень значимости как  $\alpha = 0,05$ , с помощью программы MedCalc рассчитывали оценку мощности.

Определение оптимальной точки отсечения (cut off value) на ROC-кривой проводили с помощью критерия Йюдена, рассчитанного для каждой подходящей точки в верхнем левом углу ROC-кривой в программе MedCalc по формуле  $J = Se + Sp - 1$ . Далее выбирали точку с максимальным значением индекса Йюдена и определяли ее координаты.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристики исследуемых групп представлены в таблице 1. Исходно среди поступивших за срок выполнения исследования 192 пациентов со стенозами позвоночного канала по описанным выше критериям (см. Материалы и методы) было отобрано 52 человека.

Среди первоначально выбранных, условно здоровых 39 лиц контрольной группы, было исключено всего 7 человек после первичного собеседования и анкетирования по причине выявления сопутствующих заболеваний и принимаемых в связи с этим препаратов, которые могли бы повлиять на биохимические анализы. Группы сопоставимы по основным характеристикам. Все отобранные для исследования пациенты были обследованы по полной схеме и на последующих этапах никто не выбыл. Исследования были проведены в полном объеме, поэтому отсутствующих данных не было.

Результаты оценки воспроизводимости определения мочевой кислоты и креатинина определяли при десятикратном исследовании контрольного материала как внутри-, так и между аналитическими сериями, данные приведены в таблице 2.

Коэффициент вариации (CV) находился в диапазоне от 0,84–0,71 % до 5,2–7,3 % для мочевой кислоты и от 3,8–4,2 % до 4,1–5,2 % для креатинина внутри- и между сериями определений, соответственно, что доказывает достаточную аналитическую надежность определения биохимических показателей.

Полученные значения для опытной и контрольной групп до и после приема кофеина приведены в таблицах 3–6. Между «быстрыми» и «медленными» ацетиляторами значимые отличия в обеих группах были выявлены только для оптической плотности мочи, измеренной на 272 нм и для ИПП. С помощью разработки интегрального прогностического показателя мы стремились получить совокупную оценку изменения клиренса мочевой кислоты с поправкой на выведение креатинина и ОП мочи на 272 нм. Таким образом, в совокупности эти показатели могли дать удобный способ расчета для прогнозирования скорости реакций ацетилирования.

При размере эффекта  $d \approx 1,115$ , количестве участников  $n_1=30$  («быстрые» ацетиляторы и  $n_2=22$  («медленные» ацетиляторы), статистическая мощность составила 0,95. То есть, вероятность возможного выявления эффекта (различия ИПП между группами) близка к 95 %.

ROC-кривая (рис. 2) показывает зависимость количества верно классифицированных положительных («быстрое» ацетилирование) примеров от количества неверно классифицированных отрицательных случаев («медленное» ацетилирование) в группе пациентов со стенозами позвоночного канала. Референтным методом выбрали ПЦР исследование на полиморфизмы NAT2. Площадь под ROC-кривой составила 0,870,  $p < 0,001$ .

При подборе метода расчета ИПП мы сравнивали разные способы его вычисления (без учета и с учетом площади поверхности тела) (рис. 3).

**ТАБЛИЦА 1**  
**ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ,**  
**СФОРМИРОВАННЫХ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**TABLE 1**  
**CHARACTERISTICS OF THE PATIENT GROUPS**  
**FORMED FOR THE STUDY**

Характеристики	Пациенты со стенозами позвоночного канала, n=52	Лица, не предъявляющие жалоб на состояние здоровья, жители г. Иркутска (контроль), n=32
Возраст, лет	51,04±9,671	53,32±0,933
Мужчин, n (%)	29 (55,8)	14 (43,8)
Женщин, n (%)	23 (44,2)	18 (56,3)
Европеоиды, n (%)	52 (100)	32 (100)
Быстрых ацетиляторов, n (%)	30 (57,7)	19 (59,4)
Медленных ацетиляторов, n (%)	22 (42,3)	13 (40,6)
ГБ 0 ст., n (%)	24 (46,15)	16 (50,0)
<b>Сопутствующая патология (вне обострения)</b>		
ГБ 1 ст., n (%)	5 (9,62)	5 (15,6)
ГБ 2 ст., n (%)	19 (33,54)	6 (18,8)
ГБ 3 ст., n (%)	4 (7,69)	3 (9,4)
Калькулезный холецистит, n (%)	4 (7,69)	2 (6,3)
Бронхиальная астма (ремиссия), n (%)	1 (1,92)	0 (0)
Ревматоидный артрит (ремиссия), n (%)	1 (1,92)	0 (0)
Подагра (ремиссия), n (%)	1 (1,92)	0 (0)
Аллергия в анамнезе, n (%)	1 (1,92)	2 (6,3)

**Примечания:** \*данные возраста представлены как ср.арифм. ± ошибка сред.арифм.  
Ограничения: в группе контроля данные о сопутствующей патологии собирали со слов обследуемых лиц

**ТАБЛИЦА 2**  
**ПОКАЗАТЕЛИ АНАЛИТИЧЕСКОЙ НАДЕЖНОСТИ**  
**ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ**  
**И КРЕАТИНИНА**

**TABLE 2**  
**INDICATORS OF ANALYTICAL RELIABILITY OF URIC**  
**ACID AND CREATININE DETERMINATION**

Аналит	Показатель аналитической надежности	Внутри серии			Между сериями		
		среднее	SD	CV	среднее	SD	CV
Мочевая кислота	среднее	211,3	215,4	214,8	218,4	219,9	210,4
	SD	6,8	4,9	7,2	7,3	6,8	5,2
	CV	0,84	0,52	0,71	0,86	1,1	1,14
Креатинин	среднее	98,3	102,8	99,7	102,3	99,5	108,3
	SD	3,2	2,8	4,1	4,3	5,1	5,7
	CV	3,8	2,3	4,2	4,1	4,8	5,2

**Примечания:** SD – стандартное отклонение, CV – коэффициент вариации.

ROC-кривая, построенная для ИПП, рассчитанного с учетом поверхности площади тела немного дальше заходит на верхний левый угол, что подтверждается большей AUC. Площади, ограниченные ROC-кривыми для двух методов расчета (с учетом и без учета площади поверхности тела) составили 0,870 и 0,883, соответственно. Поскольку AUC для расчета ИПП с учетом площади поверхности тела была больше, мы выбрали данный способ подсчета как наиболее оптимальный.

В таблицах 7–8 приведено фактическое состояние типа ацетилирования участников исследования с оценкой правильности классификации с помощью предлагаемого метода.

В группе пациентов со стенозами позвоночного канала чувствительность разрабатываемого метода составила Se = 93,3 %, специфичность Sp = 90,91 %.

В контрольной группе 2 человека с «быстрым» типом ацетилирования неверно были классифицированы с помощью предлагаемой технологии

как «медленные» и 1 человек с «медленный» ацетилятор определен как «быстрый» (табл. 6). Это может быть связано как с неучтенными ошибками преаналитического этапа, так и расхождением между генотипом и фенотипом или не доведенной до оптимальной чувствительностью метода.

Наименьшая чувствительность наблюдалась в контрольной группе  $Se = 89,47\%$ , возможно из-за ее меньшей численности, но все же обеих группах чувствительность и специфичность были достаточно приемлемы.

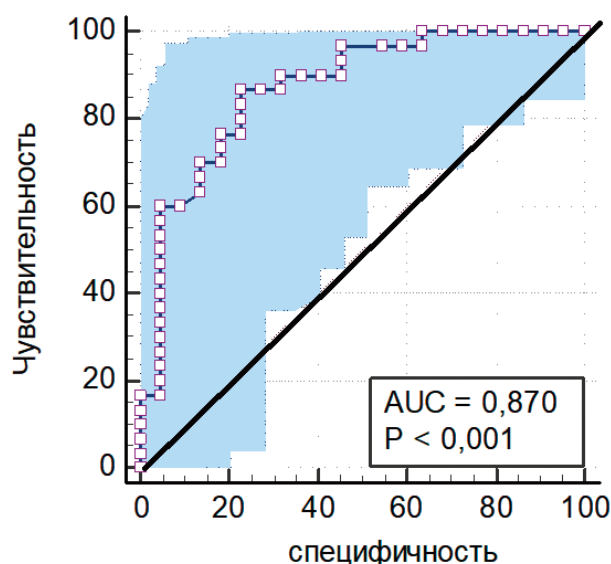
Статус ацетилирования был подтвержден с помощью референтного метода определения шести наиболее распространенных полиморфизмов [rs1041983, rs1801280, rs1799929, rs1799930, rs1208, rs1799931]. Различные комбинаторные сочетания выбранных полиморфизмов позволили выявить большинство «медленных» аллелей и часть «быстрых». Совпадение генотипа и фенотипа составляло от 89,47 до 93,3 % (табл. 6–7), что доказывает эффективность предлагаемого метода. В результате применения данной технологии получена достаточная чувствительность и специфичность определения фенотипа ацетилирования.

В качестве порога или «точки отсечения» (cut-off value) для наиболее адекватного разделения быстрых и медленных ацетиляторов с помощью критерия Йюдена в программе MedCalc рассчитали значение 6,8, как ближе всего расположенное к верхнему левому углу при построении ROC-кривой и максимально удаленное от диагонали. Считается, что именно эта точка отсечки наиболее целесообразна для бинарной классификации и соответствует наилучшему компромиссу между чувствительностью и специфичностью.

При оценке расчетных значений ИПП все пациенты, имеющие ИПП ниже значения 6,8, классифицировались как «медленные» ацетиляторы и, соответственно, пациентов, имеющих ИПП больше 6,8 – относили к «быстрым» ацетиляторам.

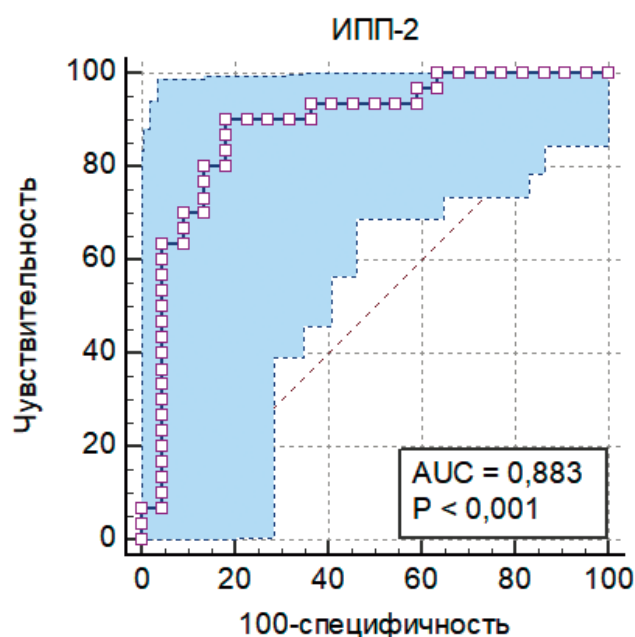
Таким образом, если при выполнении описываемой технологии ИПП больше или равен 6,8, то фенотип ацетилирования считают быстрым, если меньше – то медленным.

Определение фенотипа ацетилирования по описываемой нами методике при применении кофеина в качестве тестового препарата позволяет по анализу крови и мочи прогнозировать скорость реакций ацетилирования, которые так важны для жизнедеятельности соединительной ткани, в том числе и структур позвоночно-двигательного сегмента, а также принимают активное участие в реализации ключевых адаптационных механизмов. Таким образом, прогнозирование скорости реакций ацетилирования с использованием спектрометрического метода определения фенотипа ацетилирования по метаболизму кофеина является эффективным и легко выполнимым, а также обеспечивает получение новой информации для научных исследований. С применением предлагаемого способа возможно более быстрое и дешевое выявление особенностей реакций ацетилирования по анализу образцов крови и мочи.



**РИС. 2.** ROC-кривая, построенная по данным классификации на «быстрых» и «медленных» ацетиляторов «опытной» группы с помощью предлагаемого метода с расчетом ИПП и с использованием real time ПЦР в качестве референтной методики

**FIG. 2.** ROC curve constructed based on the classification data for “fast” and “slow” acetylators of the “experimental” group using the proposed method with calculation of the integral predicative indicator and using real-time PCR as a reference method



**РИС. 3.** ROC-кривая, построенная по данным классификации на «быстрых» и «медленных» ацетиляторов «опытной» группы с помощью расчета ИПП с учетом поверхности тела (референтный метод – real time ПЦР)

**FIG. 3.** ROC curve constructed based on the classification data for “fast” and “slow” acetylators of the “experimental” group using the calculation of the integral predicative indicator taking into account the body surface area (reference method – real-time PCR)

**ТАБЛИЦА 3**  
**ПОКАЗАТЕЛИ «ОПЫТНОЙ» ГРУППЫ ДО УПОТРЕБЛЕНИЯ КОФЕИНА**  
**В КАЧЕСТВЕ ТЕСТОВОГО ПРЕПАРАТА, n = 52**

**ТАБЛИЦА 3**  
**ПОКАЗАТЕЛИ «ОПЫТНОЙ» ГРУППЫ ДО УПОТРЕБЛЕНИЯ КОФЕИНА**  
**В КАЧЕСТВЕ ТЕСТОВОГО ПРЕПАРАТА, n = 52**

До приема кофеина	МД	UA мочи	UA сыворотки крови	Креатинин мочи	Креатинин сыворотки крови	ОП-272	Клиренс UA	Клиренс кр-на	Выведение моч.к-ты за сутки	Выведение кр-на за сутки	Площадь поверхности тела (ППТ)
Референтные значения	0,5-1,5 мл/мин	1,48-4,43 ммоль/сутки	Муж.- 210-420, жен.- 150-350 мкмоль/л	Муж.- 7,1-17 ммоль/л, жен.- 5,6-15,8 ммоль/л	Муж.- 72-115, Жен.- 58-96 мкмоль/л	-	5,4-9 мл/мин	64-126 мл/мин	1,48-4,43 мм/сутки	8,84-13,3 мм/сутки	формула Мостеллера= корень((рост см X вес, кг)/3600))
Среднее знач.	1,067	2223,18	304,73	8154,95	88,74	0,1322	7,947	96,91	3,41	12,31	1,988
CO	0,151	376,67	50,21	1159,11	8,62	0,0346	1,956	9,96	0,74	0,73	0,213
COС	0,028	68,77	9,17	211,62	1,57	0,0063	0,357	1,82	0,14	0,13	0,039
Среднее знач.	1,01	2116,89	286,49	8954,81	86,16	0,08	7,54	103,69	3,07	12,73	1,985
CO	0,19	416,68	35,39	1433,73	10,95	0,03	2,10	10,78	0,81	0,79	0,215
COС	0,04	88,84	7,55	305,67	2,34	0,01	0,45	2,30	0,17	0,17	0,046
Различия между «быстрыми» и «медленными», p<0,05	-	-	-	-	-	p<0,05	-	-	-	-	-

**ТАБЛИЦА 4**  
**ПОКАЗАТЕЛИ ОПЫТНОЙ ГРУППЫ ПОСЛЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ КОФЕИНА**  
**В КАЧЕСТВЕ ТЕСТОВОГО ПРЕПАРАТА, n = 52**  
**ТАБЛЕ 4**  
**INDICATORS OF THE EXPERIMENTAL GROUP AFTER CONSUMING CAFFEINE**  
**AS A TEST DRUG, n = 52**

После приема кофеина	МД	UA мочи	UA сыворотки крови	Креатинин мочи	Креатинин сыворотки крови	ОП-272	Клиренс UA	Клиренс кр-на	Выведение моч.к-ты за сутки	Выведение кр-на за сутки	ИПП с коррекц. на площадь тела
Референтные значения	0,5–1,5 мл/мин	1,48–4,43 ммоль/сутки	Муж. – 210–420, жен. – 150–350 мкмоль/л	Муж. – 7,1–17 ммоль/л, жен. – 5,6–15,8 ммоль/л	Муж. – 72–115, Жен. – 58–96 мкмоль/л	-	5,4–9 мл/мин	64–126 мл/мин	1,48–4,43 мм/сутки	8,84–13,3 мм/сутки	Менее 6,8 – «медленное», более 6,8 – «быстрое» ацетилирование
Среднее знач.	1,115	2269,253	312,990	8201,443	86,587	0,190	8,181	104,584	3,615	12,954	8,19
CO	0,163	355,424	47,420	1117,335	8,207	0,142	1,765	10,835	0,627	1,044	3,44
COС	0,030	64,891	8,658	203,996	1,498	0,026	0,322	1,978	0,115	0,191	0,63
Среднее знач.	1,045	2187,800	300,145	8975,868	86,041	0,107	7,661	107,284	3,273	13,161	4,95
CO	0,194	422,009	36,792	1434,741	10,668	0,037	2,038	11,008	0,839	0,867	1,94
COС	0,041	89,973	7,844	305,888	2,274	0,008	0,434	2,347	0,179	0,185	0,41
Различия между «быстрыми» и «медленными», p<0,05	-	-	-	-	-	p<0,05	-	-	-	-	p<0,05

ТАБЛИЦА 5

ПОКАЗАТЕЛИ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ ДО УПОТРЕБЛЕНИЯ КОФЕИНА В КАЧЕСТВЕ ТЕСТОВОГО ПРЕПАРАТА, n = 32

TABLE 5

INDICATORS OF THE CONTROL GROUP BEFORE USING CAFFEINE AS A TEST DRUG, n = 32

До приема кофеина	МД	UA мочи	UA сыворотки крови	Креатинин мочи	Креатинин сыворотки крови	ОП-272 мочи	Клиренс UA	Клиренс кр-на	Выведение моч.к-ты за сутки	Выведение кр-на за сутки	Площадь поверхности тела (ППТ)
Референтные значения	0,5–1,5 мл/мин	1,48–4,43 ммоль/сутки	Муж.– 210–420, жен.– 150–350 мкмоль/л	Муж.– 7,1–17 ммоль/л, жен.– 5,6–15,8 ммоль/л	Муж.– 72–115, Жен.– 58–96 мкмоль/л	-	5,4–9 мл/мин	64–126 мл/мин	1,48–4,43 мм/сутки	8,84–13,3 мм/сутки	формула Мостеллера= корень ((рост, см x вес, кг)/3600))
Среднее знач.	1,054	2238,03	294,60	8414,84	88,57	0,1309	8,152	99,24	3,389	12,54	1,998
СО	0,160	379,43	50,89	1070,61	9,43	0,0366	1,966	9,85	0,766	0,61	0,194
СОС	0,037	87,05	11,68	245,61	2,16	0,0084	0,451	2,26	0,176	0,14	0,045
«быстрые» ацетиляторы (определенные с помощью ПЦР), n = 19											
Среднее знач.	1,02	2129,83	279,48	9006,59	83,29	0,0880	7,80	108,20	3,09	12,84	2,020
СО	0,20	389,37	35,75	1669,47	10,00	0,0330	1,93	11,07	0,65	0,55	0,198
СОС	0,06	107,99	9,92	463,03	2,77	0,0092	0,54	3,07	0,18	0,15	0,055
«медленные» ацетиляторы (определенные с помощью ПЦР), n = 13											
Различия между «быстрыми» и «медленными», p<0,05	-	-	-	-	-	p<0,05	-	-	-	-	-

**Примечания:** МД – минутный диурез; UA – мочевая кислота; ОП-272 – оптическая плотность мочи после предварительного центрифугирования, измеренная при 272 нм; ППТ – площадь поверхности тела; СО – стандартное отклонение; СОС – стандартная ошибка среднего; данные представлены как ср.арифм. ± стоишка ср.арифм.

ТАБЛИЦА 6

ПОКАЗАТЕЛИ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ ПОСЛЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ КОФЕИНА В КАЧЕСТВЕ ТЕСТОВОГО ПРЕПАРАТА, n = 32

После приема кофеина	МД	UA мочи	UA сыворотки крови	Креатинин мочи	Креатинин сыворотки крови	ОП-272	Клиренс UA	Клиренс кр-на	Выведение моч.к-ты за сутки	Выведение кр-на за сутки	ИПП с коррекц. на площадь тела
Референтные значения	0,5–1,5 мл/мин	1,48–4,43 ммоль/сутки	Муж. – 210–420, жен. – 150–350 мкмоль/л	Муж. – 7,1–17 ммоль/л, жен. – 5,6–15,8 ммоль/л	Муж. – 72–115, Жен. – 58–96 мкмоль/л	-	5,4–9 мин	64–126 мл/мин	1,48–4,43 мм/сутки	8,84–13,3 мм/сутки	-
«быстрые» ацетиляторы (определенные с помощью ПЦР), n = 19											
Среднее знач.	1,090	2280,2	304,03	8367,3	85,68	0,1990	8,265	105,49	3,549	12,90	8,22
CO	0,165	343,2	45,85	1047,9	9,13	0,1788	1,776	10,46	0,595	0,72	3,99
COС	0,038	78,73	10,52	240,41	2,09	0,0410	0,407	2,40	0,137	0,17	0,917
«медленные» ацетиляторы (определенные с помощью ПЦР), n = 13											
Среднее знач.	1,053	2210,54	293,10	9035,08	84,15	0,1050	7,925	110,84	3,297	13,26	4,84
CO	0,209	405,37	38,66	1665,38	11,16	0,0381	1,860	12,46	0,676	0,58	2,08
COС	0,058	112,43	10,72	461,89	3,09	0,0106	0,516	3,46	0,188	0,16	0,578
Различия между «быстрыми» и «медленными», p<0,05	-	-	-	-	-	p<0,05	-	-	-	-	p<0,05

Примечания: МД – минутный диурез, UA – мочевая кислота, ППТ – площадь поверхности тела; данные представлены как с.р.арифм. ± ст.ошибка с.р.арифм.

ТАБЛИЦА 7

**ФАКТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ОБЪЕКТОВ «ОБУЧАЮЩЕЙ» ВЫБОРКИ (ПАЦИЕНТЫ СО СТЕНОЗАМИ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА), n = 52**

Классификация	Positive («быстрые»)	Negative («медленные»)
«Быстрые»	Истинно положительные (TP) 28	Ложно положительные (FP) 2
«Медленные»	Ложно отрицательные (FN) 2	Истинно отрицательные (TN) 20
Чувствительность Se = 93,3%, специфичность Sp=90,91%		

TABLE 7

**THE ACTUAL CONDITION OF THE OBJECTS OF THE “TRAINING” SAMPLE (PATIENTS WITH SPINAL CANAL STENOSIS), n = 52**

ТАБЛИЦА 8

**ФАКТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ОБЪЕКТОВ ТЕСТОВОЙ ВЫБОРКИ (КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА), n = 32**

Классификация	Positive («быстрые»)	Negative («медленные»)
«Быстрые»	Истинно положительные (TP) 17	Ложно положительные (FP) 1
«Медленные»	Ложно отрицательные (FN) 2	Истинно отрицательные (TN) 12
Чувствительность Se = 89,47%, специфичность Sp=92,3%		

TABLE 8

**THE ACTUAL CONDITION OF THE OBJECTS IN THE TEST SAMPLE (CONTROL GROUP), n = 32**

Ранее мы заметили, что после приема кофеина у большинства быстрых ацетиляторов несколько увеличивался клиренс мочевой кислоты и ОП мочи на 272 нм. Однако эти изменения было нелегко обнаружить, так как при обычной лабораторной практике ошибка определения могла нивелировать эти сдвиги. Поэтому мы решили учесть все изменяющиеся показатели в совокупности, чтобы достичь уровня значимости и оценить взаимосвязи с активностью ацетилирования, чтобы выбрать самые подходящие. Определение фенотипа по клиренсу мочевой кислоты после приема кофеина применялось другими исследователями [23, 26], такой метод хорошо работает на пациентах без почечной патологии. Стандартизацию по креатинину в моче при измерении 14 метаболитов кофеина выполняли в работе Chen X. с соавт., но другим методом [24]. Предлагаемая нами технология обеспечивает более точное определение с учетом функциональной выделительной активности почек (введение в расчет клиренса креатинина). Спектрофотометрическое измерение оптической плотности на 272 нм соответствует максимуму поглощения кофеина и его основных метаболитов.

Самым точным методом оценки фенотипа NAT2 все же является оценка метаболитов кофеина в моче с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии или масс-спектрометрии [24]. Однако эти методы довольно дороги, трудоемки и требуют специально обученного персонала.

Есть и некоторые несоответствия теоретически ожидаемым результатам и ограничения, о которых тоже нужно сообщить. Поскольку кофеин стимулирует диурез за счет усиления почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, логично было ожидать, что в нашем исследовании должно увеличиться значение минутного диуреза после применения кофеина [27,

28, 29]. Однако в нашем исследовании явного увеличения минутного диуреза не отмечалось ни в одной группе, если у некоторых людей такие изменения и были, то в общей совокупности не было достигнуто уровней значимости. Возможно, причиной этому был небольшой объем выборки, что также мы относим к ограничениям нашего исследования.

Кофеин первоначально метаболизируется ферментом цитохромом P450 (CYP1A2) до параксантина, который затем может ацетилироваться с помощью NAT2. Ферменты цитохромов при этом в отличие от NAT2 могут быть источниками активных форм кислорода, а с другой стороны, продуцируемые митохондриями супероксиды и пероксинитрит могут необратимо ингибировать NAT2 [30].

Сложность однозначной интерпретации заключается в том, что фермент уриказы, используемый для биохимического определения мочевой кислоты (тест-система Vital, Россия) обладает высокой, но не абсолютной специфичностью. Поэтому этот фермент, хоть и с более меньшей скоростью и более низким сродством к субстрату, но все же теоретически может окислять и другие структурно похожие ксантины, включая метаболиты кофеина. Таким образом, часть H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, которая далее должна будет участвовать в образовании измеряемой окраски, будет образована не только из мочевой кислоты, но и из метаболитов кофеина. С другой стороны, известно ингибирующее действие кофеина и его метаболитов на фермент ксантиноксидазу, которая также действует параллельно с NAT2. Угнетение активности ксантиноксидазы может способствовать необходимости более активной работы NAT2 [31]. Таким образом, теоретически могут возникнуть два противоположно направленных эффекта: 1 – метаболиты кофеина в пробе крови (*in vitro*) могут дать ложнозавышенный результат определения мочевой кислоты

из-за взаимодействия с уриказой, входящей в состав реакционной смеси, 2 – физиологический эффект кофеина (*in vivo*), с другой стороны, может подавлять образование мочевой кислоты из-за ингибирования ксантиноксидазы [31]. Исследование тонких механизмов биохимии выведения кофеина из организма не являлось целью нашей работы, но мы попытались отразить возможные затруднения, связанные с преаналитическим и аналитическим этапом лабораторных исследований. Для разрешения возможных затруднений, получения неоднозначных результатов и неточностей анализа необходимо провести дополнительные исследования с использованием выборки большего объема, а также провести валидацию разработанного метода на независимой выборке пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение фенотипа ацетилирования с помощью расчета индивидуального интегрального прогностического показателя с использованием данных определения мочевой кислоты и креатинина с поправкой на оптические характеристики мочи после приема кофеина и учетом динамики изменения показателей, позволяет по анализу крови и мочи определять скорость реакций ацетилирования для прогнозирования исходов лечения в зависимости от полиморфного варианта *NAT2* с выделением групп риска. Проведенная работа позволяет выявить индивидуальные различия в метаболизме соединительной ткани и использовать их для поиска новых звеньев патогенеза, реализации механизмов боли и фиброобразования. Однако, недостаточно обширная когорта обследованных с помощью этой технологии лиц, накладывает некоторые ограничения, желательно подтвердить результаты более масштабными исследованиями. Также следует отметить, что соблюдение преаналитического этапа лабораторных исследований критически необходимо для получения надежных результатов.

Предлагаемый нами алгоритм позволяет по анализу крови и мочи прогнозировать скорость реакций ацетилирования, которые принимают активное участие в метаболизме соединительной ткани, а также вполне могут участвовать в реализации механизмов боли и фиброобразовании. Такой метод способствует выявлению и исследованию метаболических вариантов течения дегенеративно-дистрофической патологии позвоночника, а также может указать на подходы к профилактике эпидуральных фиброзирующих процессов, а также разработке прогнозирования исходов оперативного лечения, в зависимости от полиморфного варианта *NAT2*.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических

заболеваний позвоночника и таза на основе управления патофизиологическими механизмами в формировании патологии».

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Walls KM, Joh JY, Martinez MM, Hong KU, Hein DW. Metabolic effects of heterocyclic amines on insulin-induced AKT phosphorylation and gluconeogenic gene expression are modified by N -acetyltransferase 2 genetic polymorphism. *Pharmacogenet Genomics*. 2025; 35(4): 119-126. doi: 10.1097/FPC.0000000000000559
2. Тийс Р.П., Осипова Л.П., Галиева Э.Р., Личман Д.В., Воронина Е.Н., Мелихова А.В., и др. Полиморфизм вариантов гена N-ацетилтрансферазы 2 (*NAT2*) и анализ геномной сети. *Биомедицинская химия*. 2021; 67(3), 213-221. [Tiis RP, Osipova LP, Galieva ER, Lichman DV, Voronina EN, Melikhova AV, et al. N-acetyltransferase (*NAT2*) gene polymorphism and gene network analysis. *Biomed Khim*. 2021; 67(3): 213-221. (In Russ.)]. doi: 10.18097/PBMC20216703213
3. Choudhury C, et al. The arylamine N-acetyltransferases as therapeutic targets in metabolic diseases associated with mitochondrial dysfunction. *Pharmacological Reviews*. 2024; 76(2): 300-320. doi: 10.1124/pharmrev.123.000835
4. Salazar-González RA, Turiján-Espinoza E, Hein DW, Milán-Segovia RC, Uresti-Rivera EE, Portales-Pérez DP. Expression and genotype-dependent catalytic activity of N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by Sirtuin 1. *Biochem Pharmacol*. 2018; 156: 340-347. doi: 10.1016/j.bcp.2018.08.034
5. Никишина М.В., Вавилин В.А., Макарова С.И., Ляхович В.В. Анализ ассоциаций полиморфизмов гена *NAT2* с риском возникновения рака легкого. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007; 143(1): 89-92. [Nikishina MV, Vavilin VA, Makarova SI, Lyakhovich VV. Analysis of associations of polymorphisms of the *NAT2* gene with the risk of lung cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007; 143(1): 89-92. (In Russ.)].
6. Silva IMD, Vacario BGL, Okuyama NCM, Barcelos GRM, Fuganti PE, Guembarovski RL, et al. Polymorphisms in drug-metabolizing genes and urinary bladder cancer susceptibility and prognosis: Possible impacts and future management. *Gene*. 2024; 907: 148252. doi: 10.1016/j.gene.2024.148252
7. Elsalem L, Al Shatnawi A, Alfaqih M, Alshoh A, Al Demour S, Al-Daghmin A, Halalsheh O, et al. Discovery of a novel genetic variant in the N-acetyltransferase2 (*NAT2*) gene that is associated with bladder cancer risk. *Acta Biochim Pol*. 2023; 70(3): 575-582. doi: 10.18388/abp.2020\_6590
8. Camporez JP, Wang Y, Faarkrog K, Chukijrungsroo N, Petersen KF, Shulman GI. Mechanism by which

arylamine N-acetyltransferase 1 ablation causes insulin resistance in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114(52): E11285-E11292. doi: 10.1073/pnas.1716990115

9. Walls KM. Heterocyclic amines and arylamine N-acetyltransferase 2 polymorphism in pathogenesis of insulin resistance. – 2021.

10. Самгина Т.А. Влияние некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 гена NAT2-590 G>A на развитие хронического панкреатита. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021; 7(2): 143-148. [Samgina TA. The influence of certain risk factors and polymorphism rs1799930 of the NAT2-590 G>A gene on the development of chronic pancreatitis. *Scientific results of biomedical research*. 2021; 7(2): 143-148. (In Russ.)]. doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4

11. Schnuch A, Westphal GA, Müller MM, Schulz TG, Geier J, Brasch J, et al. Genotype and phenotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with contact allergy. *Contact Dermatitis*. 1998; 38(4): 209-11. doi: 10.1111/j.1600-0536.1998.tb05709.x

12. Santos EC, Pinto AC, Klumb EM, Macedo JM. Polymorphisms in NAT2 (N-acetyltransferase 2) gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016; 56(6): 521-529. doi: 10.1016/j.rbre.2016.09.015

13. Petryszyn P, Zurkowski G, Dudkowiak R, Machowska M, Gruca A, Ekk-Cierniakowski P, et al. The N-Acetyltransferase 2 Polymorphism and Susceptibility to Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Pharmacol Res Perspect*. 2025; 13(1): e70040. doi: 10.1002/prp2.70040

14. Amorim G, Jaworski J, Yang J, Cordeiro-Santos M, Kritski AL, Figueiredo MC, et al. Pharmacogenetics of tuberculosis treatment toxicity and effectiveness in a large Brazilian cohort. *Pharmacogenet Genomics*. 2025; 35(2): 55-64. doi: 10.1097/FPC.0000000000000552

15. van Amerongen CCA, Kramer D, Pas HH, Schutelaar MLA. The expression pattern of N-acetyltransferase 1 in healthy human skin. *Contact Dermatitis*. 2021; 85(1): 1-6. doi: 10.1111/cod.13821

16. Salazar-González RA, Turiján-Espinoza E, Hein DW, Milán-Segovia RC, Uresti-Rivera EE, Portales-Pérez DP. Expression and genotype-dependent catalytic activity of N-acetyltransferase 2 (NAT2) in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by Sirtuin 1. *Biochem Pharmacol*. 2018; 156: 340-347. doi: 10.1016/j.bcp.2018.08.034

17. Hernández-González O, Martínez-Leija ME, Paz-Rodríguez VA, Portales-Pérez DP. Arylamines N-acetyltransferases 1 and 2: physiology, genetics and epigenetics. *Gac Med Mex*. 2024; 160(5): 473-479. doi: 10.24875/GMM.M24000946

18. Kresyun VJ, Mehlnychenko MG, Antonenko PB, Antonenko KO, Kvashnina AA. Adhesion ileus in children in the connective tissues dysplasia. *Klin Khir*. 2016; (10): 21-5.

19. Nakai T, Sakai D, Nakamura Y, Horikita N, Matsushita E, Naiki M, et al. Association of NAT2 genetic polymorphism with the efficacy of Neurotropin® for the enhancement of aggrecan gene expression in nucleus pulposus cells: a pilot study. *BMC Med Genomics*. 2021; 14(1): 79. doi: 10.1186/s12920-021-00926-x

20. Родионова Л.В., Сороковиков В.А., Кошкарева 3.В. Активность ферментных систем и метаболизм соединительной ткани в патогенезе стенозирующего процесса позвоночного канала (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2015; 1: 77-83. [Rodionova LV, Sorokovikov VA, Koschkareva ZV. Enzyme systems activity and connective tissue metabolism as pathogenetic factors of spinal stenosis (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2015; 1: 77-83. (In Russ.)].

21. Lopes MQP, Teixeira RLF, Cabello PH, Nery JAC, Sales AM, Nahn JREP, et al. Human N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene variability in Brazilian populations from different geographical areas. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1278720. doi: 10.3389/fphar.2023.1278720

22. Al-Ahmad MM, Amir N, Dhanasekaran S, John A, Abdulrazzaq YM, Ali BR, et al. Studies on N-Acetyltransferase (NAT2) Genotype Relationships in Emiratis: Confirmation of the Existence of Phenotype Variation among Slow Acetylators. *Ann Hum Genet*. 2017; 81(5): 190-196. doi: 10.1111/ahg.12198

23. Буловская Л.Н., Борисенко Г.Н., Дробаченко О.А. и др. Определение фенотипа N-ацетилтрансферазной активности. *Лабораторное дело*. 1990; 10: 28-30. [Bulovskaya LN, Borisenko GN, Drobachenko OA, et al. Determination of the phenotype of N-acetyltransferase activity. *Laboratory work*. 1990; 10: 28-30. (In Russ.)].

24. Chen X, Guo Q, Li J, et al. The association between urinary caffeine and caffeine metabolites and diabetic retinopathy in individuals with diabetes: NHANES 2009–2014. *Sci Rep*. 2025; 15: 15827. doi: 10.1038/s41598-025-01088-x

25. Hill GM, Moriarity DM, Setzer WN. Attenuation of cytotoxic natural product DNA intercalating agents by caffeine. *Sci Pharm*. 2011; 79(4): 729-47. doi: 10.3797/scipharm.1107-19

26. Палковский О.Л., Михайлова Е.И., Кудря А.А., Шестопапов М.Ю. Клиренс мочевой кислоты как фармакогенетический маркер в определении фенотипа N-ацетилирования. *Мат.конф. «Вопросы организации и информатизации здравоохранения»*. 2015: 79–83. [Palkovsky OL, Mikhailova EI, Kudrya AA, Shestopalov MY. Uric acid clearance as a pharmacogenetic marker in determining the phenotype of N-acetylation. *Mat.conf. "Issues of organization and informatization of healthcare"*. 2015; 79-83. (In Russ.)].

27. Chavez Valdez R, Ahlawat R, Wills-Karp M, Nathan A, Ezell T, Gauda EB. Correlation between serum caffeine levels and changes in cytokine profile in a cohort of preterm infants. *J Pediatr*. 2011; 158(1): 57-64. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.06.051

28. Fujii R, Nakatochi M, Del Greco MF. Coffee Intake, Plasma Caffeine Levels, and Kidney Function: Two-Sample Mendelian Randomization among East Asian and European Ancestries. *Kidney Int Rep*. 2024; 9(4): 1083-1092. doi: 10.1016/j.ekir.2024.01.024

29. Chen S, Zhang H, Su Q, Lin X, Kang K, Zhou Z, et al. Caffeine Intake Attenuates the Association of Cadmium Exposure with Cardiovascular Disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2016.

*Cardiovasc Toxicol.* 2025; 25(10): 1506-1522. doi: 10.1007/s12012-025-10031-5

30. Jaeschke H, Ramachandran A. Oxidant Stress and Lipid Peroxidation in Acetaminophen Hepatotoxicity. *React Oxyg Species (Apex)*. 2018; 5(15): 145-158.

31. Wu D, Chen R, Zhang W, Lai X, Sun L, Li Q, et al. Tea and its components reduce the production of uric acid by inhibiting xanthine oxidase. *Food Nutr Res.* 2022; 66. doi: 10.29219/fnr.v66.8239

#### Сведения об авторах

**Родионова Любовь Викторовна** – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии, ведущий научный сотрудник ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии; e-mail: greidmacho@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

**Животенко Александр Петрович** – научный сотрудник НКО нейрохирургии ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии; e-mail: sivotenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

**Самойлова Лилия Григорьевна** – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии; e-mail: popovalg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-6130>

**Ларионов Сергей Николаевич** – зав. НКО нейрохирургии ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии; e-mail: snlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

#### Information about the authors

**Lyubov V. Rodionova** – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: greidmacho@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

**Aleksandr P. Zhivotenko** – Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: sivotenko1976@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

**Liliya G. Samoiloova** – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: popovalg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-6130>

**Sergey N. Larionov** – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: snlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

# МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

## ВОЗРАСТНЫЕ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОМАТОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЮНОШЕЙ И МУЖЧИН 2-ГО ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРО-ВОСТОКА И СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Аверьянова И.В.,  
Бредихина О.О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (НИЦ «Арктика» ДВО РАН) (685000, Магадан, пр. Карла Маркса д. 24, г. Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Бредихина Ольга Олеговна,**  
e-mail: oalesina597@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Антропометрические характеристики необходимы для получения объективных данных о физическом развитии человека, которые позволяют оценить возрастные, половые и географические особенности строения человеческого тела, при этом географические различия в форме тела (размер тела, пропорции тела, форма и размер конечностей, а также относительные пропорции между этими компонентами) часто интерпретируются как результат адаптации к климату.

**Цель исследования.** Оценка возрастной динамики и региональных особенностей соматометрических характеристик лиц мужского пола, проживающих в различных климатогеографических регионах – Северо-Восток и Северо-Запад России.

**Методы.** Проведена оценка основных антропометрических характеристик, их расчетных индексов, а также показателей компонентного состава тела у 333 лиц мужского пола, проживающих в различных северных регионах Российской Федерации: Магаданская область (Северо-Восток России) – 119 юношей и 110 мужчин, Мурманская область (Северо-Запада России) – 72 юноши и 32 мужчины.

**Результаты.** В ходе работы выявлена отчетливая региональная особенность в формировании морфотипа жителей Северо-Востока России юношеского и зрелого периодов онтогенеза, проявляющаяся большими величинами длины тела и диспропорциональностью телосложения за счет большего вклада длины ног в длину тела относительно жителей Северо-Запада России. Возрастная динамика изменения анализируемых параметров у жителей Северо-Востока и Северо-Запада России имела схожие тенденции, проявляющиеся в усилении гиперстенизации телосложения, обусловленной избыточной массой тела.

**Заключение.** Полученные результаты подчеркивают важность проведения постоянных мониторинговых исследований ключевых показателей физического развития как ценных маркеров для выявления географических вариаций морфологических типов под влиянием социально-экономических и экологических факторов в северных и арктических регионах.

**Ключевые слова:** антропометрические характеристики, климатогеографические зоны, конституция телосложения, юноши, мужчины, Россия, Север, Арктика

Статья поступила: 02.06.2025  
Статья принята: 12.12.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Аверьянова И. В., Бредихина О.О. Возрастные и региональные особенности соматометрических характеристик юношей и мужчин 2-го зрелого возраста, проживающих в условиях Северо-Востока и Северо-Запада Российской Федерации. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 93-101. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.10

## AGE-RELATED AND REGIONAL PECULIARITIES OF SOMATOMETRIC CHARACTERISTICS OF YOUNG MEN AND MEN OF THE 2<sup>nd</sup> MATURE AGE LIVING IN THE CONDITIONS OF THE NORTH-EAST AND NORTH-WEST OF THE RUSSIAN FEDERATION

**Averyanova I.V.,  
Bredikhina O.O.**

Scientific Research Center "Arktika"  
Far Eastern Branch of the Russian  
Academy of Sciences (SRC "Arktika" FEB  
RAS) (Karl Marx str., 24, Magadan 685000,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
**Olga O. Bredikhina,**  
e-mail: oalesina597@gmail.com

### RESUME

**Introduction.** Anthropometric characteristics are necessary to obtain objective data on human physical development that allow us to assess the age, gender and geographical features of the human body structure while geographical differences in the shape of the human body (body size, body proportions, shape and size of limbs, as well as the relative proportions between these components) are often interpreted as the result of adaptation to the climate.

**Objective.** Assessment of the age dynamics of somatometric characteristics of males living in various climatogeographic regions – North-East, North-West of Russia.

**Materials and methods.** The main anthropometric characteristics, their calculated indices, and body composition were evaluated in 333 males living in various northern regions of the Russian Federation: Magadan Region (Northeast of Russia) – 199 young men and 110 men, Murmansk Region (Northwest of Russia) – 72 young men and 32 men.

**Results:** In the course of the work, a distinct regional feature has been established in the formation of the morphotype of the inhabitants of the North-East of Russia in the adolescent and mature periods of ontogenesis, manifested by large body lengths and body disproportionality due to the greater contribution of leg length to body length compared to the inhabitants of the North-West of Russia. The age-related dynamics of changes in the analyzed parameters in residents of the North-East and North-West of Russia had similar trends, manifested in an increase in hypersthenization of body build, conditioned by excessive body weight.

**Conclusion.** The results obtained emphasize the importance of conducting continuous monitoring studies of key indicators of physical development as valuable markers for identifying geographical variations in morphological types under the influence of socio-economic and environmental factors in the northern and Arctic regions.

**Keywords:** anthropometric characteristics; climatogeographic zones; somatotype; boys; men; Russia; north; Arctic

Received: 02.06.2025  
Accepted: 12.12.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Averyanova I.V., Bredikhina O.O. Age-related and regional peculiarities of somatometric characteristics of young men and men of the 2<sup>nd</sup> mature age living in the conditions of the North-East and North-West of the Russian Federation. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 93-101. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.10

## ВВЕДЕНИЕ

Антропометрические данные о строении тела необходимы для получения объективной информации о физическом развитии человека [1], они используются в качестве комплексной оценки морфофункциональных характеристик и в полной мере отражают физическую работоспособность и состояние здоровья в целом [2]. Именно поэтому, показатели физического развития в настоящее время рассматриваются как «зеркальное отражение происходящих в обществе процессов» [3]. Стоит отметить, что интенсивность ростовых процессов контролируется как внутренними (гормоны, местные тканеспецифические факторы саморегуляции ростовых процессов) так и внешними факторами, к которым, несомненно, относятся климатические особенности окружающей среды [4]. На ранних этапах онтогенеза антропометрические показатели позволяют охарактеризовать темпы роста и фенотипические особенности индивидуума, обусловленные генотипом и внешними факторами, в более старших возрастных группах появляется возможность оценить риски развития ряда патологических состояний [5], в том числе, таких как избыточная масса тела и ожирение, которые в настоящее время являются глобальной проблемой общественного здравоохранения и приобретают характер эпидемии [6].

Основные антропологические характеристики (длина, масса тела и тип телосложения) представляют собой адаптивные признаки, существенно различающиеся у населения различных климатогеографических областей [7]. Эпохальные морфологические изменения представляют собой адаптивные реакции человеческого организма на динамично изменяющиеся природно-климатические и социально-экономические условия окружающей среды [8]. Параллельно этому, уровень экономического развития отдельного региона способен оказывать существенное воздействие на динамику антропометрических показателей в структуре популяции, в частности, на линейные размеры тела [9].

В современной науке интерес представляет роль климатогеографических факторов и их влияние на морфофункциональные характеристики человека [7, 10]. Особое внимание привлекают северные территории с их суровыми климатическими условиями, влияние которых отражается сначала на функциональных системах, а в последствии и на фенотипе популяции [11]. В данной работе проведена оценка антропометрических характеристик жителей двух северных регионов – Северо-Востока и Северо-Запада Российской Федерации, которые характеризуются различными климатогеографическими условиями. Так, Северо-Запад (Мурманская область) имеет относительно мягкий климат, сформированный под влиянием теплых воздушных масс, тогда как Северо-Восток России (Магаданская область) подвержен влиянию континентальных арктических масс холодного воздуха [12, 13].

Таким образом, цель данной работы – анализ возрастной динамики антропометрических характеристик

с учетом региональных особенностей лиц мужского пола (юношеского и 2-го зрелого возраста), проживающих в различных климатогеографических северных регионах Российской Федерации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках проведения экспедиционных работ, направленных на оценку функциональных резервов жителей различных регионов Российской Федерации проведен анализ соматометрического статуса и компонентного состава тела лиц мужского пола, проживающих на Северо-Востоке (г. Магадан) и Северо-Западе Российской Федерации (Арктическая зона – г. Мурманск). В общую выборку были включены 333 лиц мужского пола, из которых 119 юношей (17–21 год) и 110 мужчин 2-го зрелого возраста (35–60 лет) – уроженцев Северо-Восточного региона, и 72 юноши и 32 мужчины – жителей Северо-Запада России. Исследования проведены в осенне-зимний период 2024 г.

Анализируемые группы мужчин и юношей являлись европеоидами 1–3 поколений и постоянно проживали в анализируемых климатогеографических зонах. Все юноши, вошедшие в выборку, характеризовались сопоставимыми условиями жизни (студенты) и режимом двигательной активности (занятия физической культурой в рамках плана образовательного учреждения). Группа мужчин также характеризовалась сопоставимыми условиями жизни (офисные работники) и типом профессиональной деятельности (преимущественно умственный труд) с умеренным режимом двигательной активности.

*Характеристика климатогеографических зон:* г. Мурманск – субарктический пояс, атлантическая область, климат формируется под влиянием циклонической деятельности в течение всего года, зима относительно теплая (средняя месячная температура января -12...-14 °С), среднегодовая температура: 0...-2 °С; г. Магадан – умеренный пояс, тихоокеанская область, в холодный период климат формируется преимущественно под влиянием циклонической деятельности на Охотском и Беринговом морях, зима холодная (средняя месячная температура января -28 °С), среднегодовая температура -4...-6 °С [14].

*Критерии соответствия:* мужской пол, юношеский или 2-й зрелый возраст, уроженцы из числа европеоидов региона исследования, отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения и жалоб на состояние здоровья, наличие информированного согласия.

*Методы регистрации исходных данных.* Оценка соматометрических показателей проведена следующим образом: длина тела (ДТ, см) и рост сидя (РС, см) с точностью до 0,5 см с помощью настенного ростомера, масса тела (МТ, кг) с точностью до 0,1 кг с использованием медицинских весов. Измерение окружности талии (ОТ, см) и грудной клетки (ОГК, см) проведены с точностью до 0,1 см измерительной сантиметровой лентой. Параметры компонентного состава тела – общее

содержание жира (%) и мышечной массы (в кг) получены на основе метода биоэлектрического сопротивления при помощи анализатора биоимпедансных обменных процессов и состава тела ABC-02 «МЕДАСС» (Россия). С использованием ручного динамометра проведена оценка силы мышц левой и правой кистей рук (кг).

На основе полученных данных был произведен расчет индекса Пинье (ИП, усл. ед.) по формуле:  $ИП = ДТ - (ОГК + МТ)$ , характеризующий крепость телосложения, на основании которого определялся тип конституции: астеники ( $ИП > 25$ ), нормостеники ( $10 \leq ИП \leq 25$ ) и гиперстеники ( $ИП < 10$ ). Индекс пропорциональности телосложения (ПТ, %) рассчитан по формуле:  $ПТ = ((ДТ - РС) / РС) * 100$ ; индекса массы тела (ИМТ,  $кг/м^2$ ) по формуле:  $ИМТ = МТ / ДТ^2$ , интерпретация: 87–92 % – пропорциональное физическое развитие,  $ПТ < 87\%$  – относительно малая длина ног, при  $ПТ > 92\%$  – указывает на большую длину ног. Ранжирование показателей ИМТ для взрослых обследуемых проводилась в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) [15].

**Этическая экспертиза.** Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации (2013). Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения науки Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук

(заключение № 002/021 от 26.11.2021 г.). У всех обследуемых было получено письменное информированное согласие для включения в исследование.

**Статистический анализ.** Методы статистического анализа данных: обработку полученных данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 21.0. Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро – Уилка. Результаты параметрических методов обработки представлены как среднее значение и его ошибка ( $M \pm m$ ). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая значимость различий определялась с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок с параметрическим распределением.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены результаты сравнительного анализа возрастной динамики основных антропометрических характеристик и их расчетных индексов у лиц мужского пола, проживающих в условиях Северо-Востока и Северо-Запада Российской Федерации. Полученные данные указывают на то, что юноши двух групп сопоставимы по возрасту и таким соматометрическим показателям как масса тела, индекс массы тела, а также по основным характеристикам компонентного состава тела.

**ТАБЛИЦА 1**  
**ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ**  
**ОСНОВНЫХ СОМАТОМЕТРИЧЕСКИХ**  
**ХАРАКТЕРИСТИК У МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ДВУХ**  
**СЕВЕРНЫХ РЕГИОНОВ ПРОЖИВАНИЯ**

**TABLE 1**  
**AGE-RELATED DYNAMICS OF CHANGES IN THE MAIN**  
**SOMATOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE MALE**  
**POPULATION OF THE TWO NORTHERN REGIONS**  
**OF RESIDENCE**

Показатель	Северо-Восток России		p	Северо-Запада России		p
	Юноши	Мужчины		Юноши	Мужчины	
Возраст, лет	19,5±0,2	38,9±0,6	<0,001	19,3±0,2	38,6±1,9	<0,001
Длина тела, см	180,3±0,5	180,4±0,6	0,914	178,7±0,7**	177,8±1,1*	0,492
Масса тела, кг	74,8±1,3	86,2±1,3	<0,001	73,9±1,6	83,6±2,3	0,001
Рост сидя, см	93,0±0,3	92,8±0,3	0,638	94,2±0,4*	93,9±0,5*	0,711
Мышечная масса, кг	36,2±0,3	37,5±0,3	0,002	36,4±0,3	37,7±0,5	0,050
Общее содержание жира, %	13,2±0,9	18,9±0,5	<0,001	11,2±0,5	17,4±0,8	<0,001
Окружность грудной клетки, см	92,6±0,8	105,7±0,8	<0,001	97,2±1,0**	106,7±1,5	<0,001
Динамометрия левая кисть, кг	43,9±0,8	52,7±0,9	<0,001	41,9±1,0	49,6±1,1*	<0,001
Динамометрия правая кисть, кг	46,8±1,1	52,8±0,9	<0,001	43,9±0,9**	51,3±1,2	<0,001
ИП, усл. ед.	16,5±2,2	-13,0±2,0	<0,001	9,6±2,3**	-16,3±3,5	<0,001
ПТ, %	93,9±0,5	94,4±0,5	0,485	91,5±0,5**	90,2±0,6*	0,100
ИМТ, $кг/м^2$	23,0±0,4	26,5±0,4	<0,001	23,1±0,4	26,6±0,7	<0,001

**Примечание:** \*\* – статистически значимые различия между выборками юношей  $p < 0,05$ ; \* – статистически значимые различия между выборками мужчин  $p < 0,05$ .

В выборке юношей значимые отличия заключались в преобладании длины тела, а также в особенностях телосложения, проявляющихся нормостеническим типом конституции, астеничной грудной клеткой и дисгармоничным телосложением за счет увеличения вклада длины ног в длину тела у юношей Северо-Востока. Юношам Северо-Запада России был характерен гиперстеничный и пропорциональный тип телосложения. Обследуемые мужчины также не различались по возрасту и ряду анализируемых соматометрических характеристик, за исключением аналогичных отличий, как в группе юношей.

Рассматривая особенности возрастной динамики основных соматометрических характеристик, следует указать на сходные тенденции изменения анализируемых показателей в группах жителей Северо-Востока и Северо-Запада России, которые заключаются в увеличении массы тела на фоне возрастания жирового компонента тела, окружности грудной клетки, талии, а также ИМТ, средняя величина которого во 2-м зрелом возрасте свидетельствует о наличии избыточной массы тела. При этом длина тела, рост сидя и индекс пропорциональности телосложения в возрастном аспекте не изменялись, что указывает на сохранение диспропорционального телосложения в мужской популяции 2-го зрелого возраста Северо-Востока России. Стоит указать, что возраст-ассоциированное увеличение жирового компонента тела с одновременным возрастанием мышечного компонента в выборках северян свидетельствуют о сниженном риске развития саркопенических проявлений в данном возрастном периоде.

Дифференциация анализируемых групп по индексу Пинье позволила выявить следующее распределение у юношей г. Магадан по типам конституции: астеники – 36 %, гиперстеники – 34 %, нормостеники – 30 %, у мужчин выявлено доминирование гиперстеников (90 %) с низкой долей лиц-нормостеников (10 %) при отсутствии встречаемости астенического типа конституции. Юношеская популяция Северо-Запада России характеризовалась преобладанием гиперстенического типа конституции (41 %) с долей нормостеников и астеников

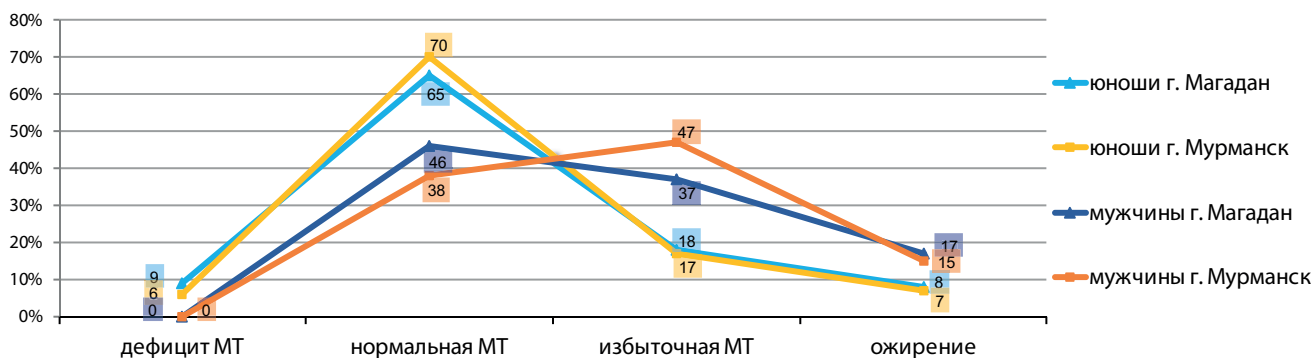
равной 38 % и 21 %, соответственно. Во 2-ом зрелом возрасте, как и в группе мужчин Северо-Востока России, наблюдалось выраженное преобладание в выборке гиперстеников, достигающее 91 %, с долей нормостеников в 9 % случаев.

Распределение обследуемых групп в зависимости от категории ИМТ (рис. 1) позволила установить, что в юношеском периоде онтогенеза у представителей двух регионов проживания отмечено сопоставимое соотношение лиц с различными значениями ИМТ с преобладанием категории «нормальная МТ».

В возрастном аспекте выявлены сходные тенденции изменений групп с различными категориями ИМТ в анализируемых регионах, которые выражаются в полном отсутствии людей с дефицитом МТ, снижении доли лиц с нормальной МТ и увеличением встречаемости мужчин с избыточной МТ и ожирением. Основное отличие состоит в том, что у мужчин Северо-Востока чаще встречается нормальный ИМТ, а у сверстников Северо-Запада преобладает избыточная МТ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая региональные особенности физического развития, необходимо указать на значимое преобладание длины тела у уроженцев Северо-Востока в обеих возрастных группах сравнительно сверстников Северо-Запада России. Стоит отметить, что большие размеры длины тела наблюдались на фоне низких величин роста сидя, что, в свою очередь, обусловило формирование непропорционального телосложения за счет большего вклада длины ног, что выражается в высоких значениях индекса пропорциональности (ПТ, %). Таким образом, вне зависимости от возрастной категории установлена отчетливая региональная особенность в формировании морфотипа жителей Северо-Востока России, проявляющаяся большими величинами длины тела, диспропорциональностью телосложения за счет большего вклада длины ног в длину тела относительно уроженцев Северо-Запада России.



**РИС. 1.** Распределение анализируемых групп в зависимости от категории ИМТ

**FIG. 1.** Distribution of the analyzed groups depending on the BMI category

Стоит отметить, что важнейшим показателем дефинитивных размеров тела индивидуума во взрослом возрасте выступает длина нижних конечностей, которая демонстрирует наибольшую ассоциацию с типом питания в детском возрасте и социально-экономическим положением семьи. Примечательно, что основную долю различий в параметрах длины тела между представителями различных социально-экономических групп вносят различия именно в длине ног, а не корпуса [16].

Результаты исследований последних десятилетий демонстрируют, что дефинитивная длина тела используется как критерий уровня здоровья [17], а в различных сферах, таких как медицина, антропология, история, экономика она применяется, в том числе, для анализа условий и качества жизни в процессе формирования популяции [18]. Отношение длины тела к длине ног также можно рассматривать как критерий адаптации к температурному фактору, однако в современном мире, под воздействием социально-экономических и политических факторов, происходят изменения в образе, качестве и условиях жизни, которые оказывают прямое влияние на параметры физического развития человека [19]. Данные изменения могут приводить к тому, что экогеографические закономерности пропорций тела могут выходить за пределы влияния температурного отбора [20]. Данный вывод находит отражение и в нашей работе, так как наибольшие несоответствия «северному» морфотипу, (для которого свойственно наличие крупной, широкой грудной клетки [21], пропорционально более короткие дистальные сегменты конечностей, необходимые на снижение теплопотерь за счет уменьшения отношения площади поверхности к объему [22]), были характерны юношам Северо-Востока России. Авторы предполагают, что данное явление, в определенной степени, может быть связано с преобразованием в социально-экономической сфере Северо-Восточного региона, тенденция к улучшению которого начала проявляться на территории Магаданской области с 2000-х годов, что способствовало продолжению секулярного тренда, проявляющегося увеличением длины ног и возрастанием астенизации телосложения [23].

Анализируя антропометрические характеристики, необходимо отметить, что с одной стороны, они детерминированы генетическим фактором, а с другой, зависят от ряда экзогенных характеристик: питание, физические нагрузки, климат, социально-экономический статус, психоэмоциональное состояние, урбанизация, загрязненность среды обитания [24], под влиянием которых изменяются условия и образ жизни, а также состояние здоровья населения, что оказывает непосредственное влияние на параметры физического развития [19].

Переходя к анализу возрастных особенностей анализируемых характеристик, необходимо отметить сходные траектории изменений антропометрических показателей, обусловленные увеличением индекса массы тела в двух северных мужских популяциях, что привело к нивелированию значимых различий

относительно окружности грудной клетки и крепости телосложения, наблюдаемых в юношеском периоде онтогенеза. Следует отметить, что с начала XXI века во многих регионах нашей страны и ряде других стран фиксируется замедление увеличения дефинитивной длины тела на фоне чего широкое распространение получает эпидемия ожирения [25]. Данное наблюдение находит подтверждение и в нашей работе, что проявляется в более низких показателях длины тела и повышенной распространенности лиц с избыточной массой тела во 2-м зрелом возрасте в выборке мужчин Северо-Запада России.

Дифференциация выборок по встречаемости типов конституции позволила установить, что в группе юношей – уроженцев Северо-Востока России – преобладающим типом конституции является астенический, с равным вкладом гиперстеников и нормостеников, тогда как в группе жителей Северо-Запада России гиперстенический тип конституции был доминирующим, с наименьшей частотой встречаемости астенического. Исходя из чего, преобладание избыточной массы тела над нормальной в группе мужчин г. Мурманск может быть связано с преобладанием гиперстенического типа конституции в выборке мурманчан молодого возраста, что дает нам основание расценить этот тип в молодом возрасте как риск развития избыточной массы тела и ожирения в возрастном аспекте.

Стоит отметить, что возрастные изменения жирового компонента тела в двух выборках жителей севера в полной мере сопоставимы с общемировыми тенденциями, когда в возрастном аспекте происходит увеличение общего содержания жира в организме [26]. Однако, средние значения данного показателя в каждой анализируемой группе не превышали верхний допустимый порог, который составляет 19 %, для юношей и 21 % для мужчин 2-го зрелого возраста [15, 27]. При анализе результатов выявлено увеличение мышечного компонента массы тела от юношей к группе мужчин в двух анализируемых популяциях севера, что является отражением положительной тенденции в формировании физического статуса, так как данный компонент обладает протективной функцией относительно хронических неинфекционных заболеваний [28].

Оценка динамометрических характеристик кистей рук является показателем физической силы индивида, причем изменения данных силовых характеристик варьируют в зависимости от динамики мышечного компонента, а также от образа жизни [29]. В группе юношей выявлена выраженная асимметрия динамометрических показателей, проявляющаяся в преобладании силы правой руки над левой, что, по-видимому, обусловлено большей силой ведущей руки [30]. При этом стоит указать на значимое увеличение силовых показателей в возрастном аспекте у жителей двух северных территорий, что ассоциировано с увеличением мышечного компонента и вместе свидетельствует о низком риске развития саркопенических проявлений в более старших возрастных группах севера.

Ограничения исследования. Данное исследование имеет некоторые ограничения, основным является участие в исследовании лишь лиц мужского пола, что не позволяет в полной мере описать популяцию жителей-северян. Также применение наших результатов может быть ограничено только европеоидной этнической принадлежностью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить возрастные особенности соматометрических характеристик жителей двух северных регионов (Северо-Востока и Северо-Запада России), проявляющиеся в сходных тенденциях изменения анализируемых характеристик в виде значимого возрастания массы тела, индекса массы тела, окружности грудной клетки, жирового компонента тела, которые в полной мере сопоставимы с общемировыми тенденциями. Среди положительных аспектов в формировании физического статуса, также происходящих параллельно в различных субъектах Северных регионов, следует отметить ассоциированное с возрастом увеличение мышечного компонента массы тела, сопровождающееся возрастанием средних величин динамометрии кистей рук.

Установлено, что независимо от возрастной категории существует отчетливая региональная особенность в формировании морфотипа жителей Северо-Востока России, проявляющаяся большими величинами длины тела и диспропорциональностью телосложения за счет большего вклада длины ног в общую длину тела по сравнению с жителями Северо-Запада России, которые характеризуются пропорциональным гармоничным телосложением.

Полученные результаты подчеркивают важность проведения постоянных мониторинговых исследований ключевых показателей физического развития как ценных маркеров для выявления географических вариаций морфологических типов под влиянием социально-экономических и экологических факторов в северных и арктических регионах.

### Финансирование

Работа выполнена за счет бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДВО РАН в рамках выполнения темы «Изучение межсистемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека «северного типа» на разных этапах онтогенеза лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. номер АААА-А21-121010690002-2).

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кудешова Г.А., Шакирова Г.Т. Исследования антропометрических показателей детей подросткового возраста. *Теория и практика современной науки*. 2023; 1(91): 112-114. [Kudeshova G, Shakirova G. Studies of anthropometric indicators of adolescent children. *Teorija i praktika sovremennoj nauki*. 2023; 1(91): 112-114 (In Russ.).]
2. Гайворонский И.В., Семенов А.А., Криштоп В.В. Антропометрическая оценка физического развития лиц молодого возраста. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 6-2: 24. [Gaivoronsky IV, Semenov AA, Krishtop VV. Anthropometric assessment of the physical development of young people. *Modern problems of science and education*. 2022; 6-2: 24 (In Russ.).] doi: 10.17513/spno.32235
3. Tanner JM. Growth as a mirror of the condition of society: Secular trends and class distinctions. *Human Growth. A Multidisciplinary review. London and Philadelphia: Taylor and Francis*. 1986: 3-34. doi: 10.1111/j.1442-200x.1987.tb00015.x
4. Степанова А.В., Година Е.З., Хомякова И.А., Задорожная Л.В. Мониторинг ростовых процессов у детей и подростков с высокорослостью. *Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология*. 2012; (4): 84-97. [Stepanova AV, Godina EZ, Khomyakova IA, Zadorozhnaya LV. Monitoring of growth processes in children and adolescents with stunting. *Bulletin of the Moscow University. Episode 23. Anthropology*. 2012; 4: 84-97 (In Russ.).]
5. Гелашвили О.А., Хисамов Р.Р., Шальнева И.Р. Физическое развитие детей и подростков. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (3): 50. [Gelashvili OA, Khisamov RR, Shalneva IR. Physical development of children and adolescents. *Modern problems of science and education*. 2018; 3: 5. (In Russ.).]
6. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(4): 27-46. [Swarovskaya AV, Garganeeva AA. Anthropometric indices of obesity and cardiometabolic risk: is there a connection? *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021; 20(4): 27-46 (In Russ.).] doi: 10.15829/1728-8800-2021-2746
7. Алексеева Т.И., Балахонова Е.И. Антропоклиматические связи на территории Центральной и Северо-Восточной Сибири. *Вопросы антропологии*. 1979; (61): 317. [Alekseeva TI, Balahonova EI. Anthropoclimatic relations in Central and Northeastern Siberia. *Problems of anthropology*. 1979; 61:317 (In Russ.).]
8. Сафоненкова Е.В. Секулярный тренд и перспективы развития (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022; 16(3): 83-90. [Safonenkova EV. Secular trend and development prospects (literature review). *Vestnik novykh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2022; 16(3): 83-90 (In Russ.).] doi: 10.24412/2075-4094-2022-3-3-4
9. Gausman J, Mijia-Guevara I, Subramanian SV, Razak F. Distributional change of women's adult height in low-and middleincome countries over the past half cen-

tury: an observational study using cross-sectional survey data. *PLoS Medicine*. 2018; 15(6): e1002588. doi: 10.1371/journal.pmed.1002588

10. Гудкова Л.К. К изучению роли физиологических признаков в конституциональной типологии (популяционный подход). *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*. 2009; (1): 45-53. [Goodkova LK. On the role of physiological characters in constitution typology (population approach). *Lomonosov Journal of Anthropology*. 2009; (1): 128-135. (In Russ.)].

11. Ульяновская С.А., Баженов Д.В., Шестакова В.Г., Калинин М.Н. Влияние климатогеографических факторов Севера на адаптивные реакции организма человека. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(1): 147-154. [Ulyanovskaya SA, Bazhenov DV, Shestakova VG, Kalinkin MN. Effect of the climatic and geographic factors of the North on adaptive reactions of the human body. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2020; 64(1): 147-154 (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2020.01.147-154

12. Попова О.Н., Щербина Ю.Ф. Климатогеофизическая характеристика Кольского Заполярья. *Экология человека*. 2012; (5): 3-7. [Popova ON, Shcherbina YuF. Climatic-geophysical characteristics of Kola Arctic region. *Human Ecology*. 2012; 5: 3-7 (In Russ.)].

13. Ушаков М.В. Изменения климата в холодное время года в Магаданской области. *Вестник САФУ. Серия Естественные науки*. 2016; (2): 24-31. [Ushakov MV. Climate change in a cold season in Magadan region. *Vestnik SAFU. Seriya Estestvennye nauki*. 2016; 2: 24-31 (In Russ.)].

14. Думнов А.Д., Кирсанов А.А., Киселева Е.А., Липияйнен К.Л., Рыбальский Н.Г., Снакин В.В. и др. *Национальный атлас России: В 4-х томах / Том 2.* – Москва: ПКО «Картография», 2007: 496. [Dumnov AD, Kirsanov AA, Kiseleva EA, Lipiyaynen KL, Rybalsky NG, Snakin VV, et al. *National Atlas of Russia: In 4 volumes / Volume 2.* Moscow: PKO Kartografiya, 2007. 496. (In Russ.)].

15. WHO. *European Regional Obesity Report 2022*. Copenhagen, Denmark: 2022: 206 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747.pdf>. [date of access: March 11, 2025].

16. Gunnell DJ, Smith GD, Frankel SJ, Kemp M, Peters TJ. Socio-economic and dietary influences on leg length and trunk length in childhood: a reanalysis of the Carnegie (Boyd Orr) survey of diet and health in prewar Britain (1937-39). *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1998; 12(1): 96-113. doi: 10.1046/j.1365-3016.1998.0120s1096.x

17. Баранов А.И. Социальные аспекты экологии человека. *Проблемы экологии человека*, 1986; 22-32. [Baranov AI. Social aspects of human ecology. In: *Problemy jekologii cheloveka*. 1986: 22-32 (In Russ.)].

18. Лебедева Л.С. О факторах географической дифференциации роста (длины тела) населения России. *Вестник Московского университета. Серия. 5: География*. 2019; (4): 24-32. [Lebedeva LS. On the factors of geographical differentiation of height (body length) of the Russian population. *Bulletin of the Moscow University. Series. 5: Geography*. 2019; 4: 24-32 (In Russ.)].

19. Bogin B, Hermanussen M, Scheffler C. Bergmann's rule is a "just-so" story of human body size. *J Physiol Anthropol*. 2022; 41(1): 15. doi: 10.1186/s40101-022-00287-z

20. Pomeroy E, Stock JT, Wells JCK. Population history and ecology, in addition to climate, influence human stature and body proportions. *Sci Rep*. 2021; 11: 274. doi: 10.1038/s41598-020-79501-w

21. García-Martínez D, Nalla S, Ferreira MT, Guichón RA., D'Angelo del Campo MD, Bastir M. Eco-geographic adaptations in the human ribcage throughout a 3D geometric morphometric approach. *American Journal of Physical Anthropology*. 2018; 166(2): 323-336. doi: 10.1002/ajpa.23433

22. Savell KRR, Auerbach BM, Roseman CC. Constraint, natural selection, and the evolution of human body form. *PNAS*. 2016; 113(34): 349492-97. doi: 10.1073/pnas.1603632113

23. Аверьянова И.В. Вектор соматометрических изменений у юношей при различных сроках проживания в условиях Северо-Востока России. *Морфология*. 2018; 153(1): 5-60. [Averyanova IV. Vector of somatometric changes in youths with different periods of residence in the North-East of Russia. *Morphology*. 2018; 153(1): 55-60 (In Russ.)].

24. Bogin B. Social-economic-political-emotional (SEPE) factors regulate human growth. *Human Biology and Public Health*. 2021; 1: 1-20. doi: 10.52905/hbph.v1.10

25. Негашева М.А., Зимина С.Н., Хафизова А.А., Сиразетдинов Р.Э., Синева И.М. Эпохальные изменения морфотипа современного человека (по антропометрическим данным ретроспективного исследования московской молодёжи). *Вестник Московского Университета. Серия 16. Биология*. 2020; 75(1): 15-22. [Negasheva MA, Zimina SN, Khafizova AA, Sirazetdinov RE, Sineva IM. Secular changes in morphotype of modern human (based on anthropometric data from retrospective survey of moscow youth). *Lomonosov Journal of Anthropology*. 2020; 75(1): 15-22 (In Russ.)].

26. Mancuso P, Bouchard B. The Impact of Aging on Adipose Function and Adipokine Synthesis. *Front. Endocrinol*. 2019; 10: 137. doi: 10.3389/fendo.2019.00137

27. Pluta W, Dudzińska W, Lubkowska A. Metabolic Obesity in People with Normal Body Weight (MONW) – Review of Diagnostic Criteria. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 19(2): 624. doi: 10.3390/ijerph19020624

28. Lee DH, Keum N, Hu FB, Orav EJ, Rimm EB, Willett WC, et al. Predicted lean body mass, fat mass, and all cause and cause specific mortality in men: prospective US cohort study. *BMJ*. 2018; 362: k2575 doi: 10.1136/bmj.k2575

29. Musa TH, Li W, Xiaoshan L, Guo Y, Wenjuan Y, Xuan Y, et al. Association of normative values of grip strength with anthropometric variables among students, in Jiangsu Province. *Humo*. 2018; 69(1-2): 70-76. doi: 10.1016/j.jchb.2018.03.007

30. Черногоров Д.Н., Матвеев Ю.А., Беляев В.С., Тущер Ю.Л. Методика коррекции асимметрии в физическом развитии спортсменов, занимающихся армспортом. *Вестник Московского городского педагогического*

университета. Серия: Естественные науки. 2016; 3(23): 56-70. [Chernogorov DN, Matveyev YuA, Belyayev VS, Tusher YuL. Methods of Correction of Asymmetry in the Physiological Development of Athletes Involved in Armsport. *Vestnik Moscow City University. Series "Natural Science"*. 2016; 3(23): 56-70 (In Russ.)].

#### Сведения об авторах

**Аверьянова Инесса Владиславовна** – доктор биологических наук, профессор ДВО РАН, заведующий лабораторией, главный научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний НИЦ «Арктика» ДВО РАН; e-mail: Inessa1382@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4511-6782>

**Бредихина Ольга Олеговна** – младший научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний НИЦ «Арктика» ДВО РАН; e-mail: oalesina597@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5718-5398>

#### Information about the authors

**Inessa V. Averyanova** – Dr. Sc. (Biol.), Professor FEB RAS, Head of the laboratory, Chief Researcher of the Laboratory of Physiology of Extreme Conditions, Scientific Research Center "Arktika" Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail Inessa1382@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4511-6782>

**Olga O. Bredikhina** – junior scientist at the Laboratory of the Physiology of Extreme Conditions, Scientific Research Center "Arktika" Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: oalesina597@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5718-5398>

# НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

## ПАТОГЕНЕЗ ДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ШЕЙНОЙ МИЕЛОПАТИИ: ОТ БИОМЕХАНИКИ К МОЛЕКУЛЯРНЫМ МЕХАНИЗМАМ

Шевелев А.А.<sup>1</sup>,  
Сороковиков В.А.<sup>1,2</sup>,  
Ларионов С.Н.<sup>1</sup>,  
Животенко А.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Шевелев Алексей Андреевич**,  
e-mail: shevelev97@list.ru

### РЕЗЮМЕ

Дегенеративный стеноз шейного отдела позвоночника, сопровождающийся шейной миелопатией, является ведущей причиной дисфункции спинного мозга у взрослых. Современные представления о патогенезе заболевания, объединяющем биомеханические, сосудистые и молекулярные механизмы, подчеркивают многофакторный характер его этиологии. Хроническая компрессия спинного мозга, вызванная остеофитами, гипертрофированными связками и грыжами межпозвоночных дисков, сочетается с динамическими нагрузками, приводя к ишемии, нарушению целостности гемато-спинномозгового барьера (ГСМБ) и нейровоспалению. Ключевым звеном патогенеза выступает хроническая гипоперфузия, усугубляемая эксайтотоксичностью и активацией матриксных металлопротеиназ (ММР-9, ММР-2), разрушающих сосудистую базальную мембрану. Нарушение барьера способствует инфильтрации иммунных клеток, выбросу провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и активации микроглии через сигнальный путь CX3CL1-CX3CR1. Эти процессы запускают апоптоз нейронов и олигодендроцитов, приводя к демиелинизации и атрофии спинного мозга. Особое внимание уделено изучению роли процессов ацетилирования (экспрессия генов NAT1, NAT2, AANAT, NAA20) в развитии оссификации Ligamentum flavum, и значению генетических факторов и гендерных различий. Обзор акцентирует внимание на нерешенных вопросах: вариабельность клинических проявлений, роль метаболических и иммунных факторов, а также необходимость разработки нейропротективных стратегий. Обзор литературы был проведен с использованием баз данных PubMed, Scopus, Google Scholar и Cochrane Library за период с 2010 по 2024 гг. Поискковые термины включали: стеноз шейного отдела позвоночника, спондилогенная миелопатия, патогенез шейной миелопатии. При написании работы приоритет отдавался клиническим/доклиническим исследованиям и метаанализам, изучающим патофизиологию и терапевтические инновации. Данные анализировались тематически. Цель исследования – проанализировать и обобщить существующие знания о патогенезе дегенеративной шейной миелопатии.

**Ключевые слова:** стеноз шейного отдела позвоночника, спондилогенная миелопатия, патогенез шейной миелопатии, нейровоспаление, ацетилирование генов

Статья поступила: 27.05.2025  
Статья принята: 01.12.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Шевелев А.А., Сороковиков В.А., Ларионов С.Н., Животенко А.П. Патогенез дегенеративной шейной миелопатии: от биомеханики к молекулярным механизмам. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 102-111. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.11

## DEGENERATIVE CERVICAL SPINAL STENOSIS: BIOMECHANICAL AND MOLECULAR FOUNDATIONS OF CERVICAL MYELOPATHY PATHOGENESIS

**Shevelev A.A.<sup>1</sup>,  
Sorokovikov V.A.<sup>1,2</sup>,  
Larionov S.N.<sup>1</sup>,  
Zhivotenko A.P.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Borstsov Revolutsii Str., 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyny District, 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Aleksei A. Shevelev,**  
e-mail: shevelev97@list.ru

### RESUME

*Degenerative cervical spinal stenosis, accompanied by cervical myelopathy, represents a leading cause of spinal cord dysfunction in adults. Contemporary insights into the pathogenesis of this condition, which integrates biomechanical, vascular, and molecular mechanisms, highlight its multifactorial etiology. Chronic spinal cord compression, driven by osteophytes, hypertrophic ligaments, and disc herniations, synergizes with dynamic mechanical stresses, culminating in ischemia, disruption of the blood-spinal cord barrier (BSCB), and neuroinflammation. Central to the pathogenesis is chronic hypoperfusion, exacerbated by excitotoxicity and activation of matrix metalloproteinases (MMP-9, MMP-2), which degrade the vascular basement membrane. BSCB breakdown facilitates immune cell infiltration, release of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), and microglial activation via the CX3CL1-CX3CR1 signaling axis. These processes trigger apoptosis of neurons and oligodendrocytes, leading to demyelination and spinal cord atrophy. Special emphasis is placed on the role of acetylation processes (involving NAT1, NAT2, AANAT, and NAA20 gene expression) in Ligamentum flavum ossification, underscoring the influence of genetic factors and gender disparities. This review addresses unresolved questions, including variability in clinical manifestations, the contribution of metabolic and immune dysregulation, and the urgent need for neuroprotective strategies. The integration of these innovations may bridge current knowledge gaps and improve outcomes for patients with degenerative cervical myelopathy. A systematic literature review (2010–2024) was conducted using PubMed, Scopus, Google Scholar and Cochrane Library. Search terms included degenerative cervical myelopathy, spinal stenosis, BSCB disruption, neuroinflammation and acetylation mechanisms. Inclusion criteria prioritized clinical/preclinical studies and meta-analyses exploring pathophysiology and therapeutic innovations. Data were analyzed thematically. The aim of the study is to analyze and synthesize existing knowledge on the pathogenesis of degenerative cervical myelopathy.*

**Key words:** cervical spinal stenosis, cervical spondylotic myelopathy, pathogenesis of cervical myelopathy, neuroinflammation, gene acetylation

Received: 27.05.2025  
Accepted: 01.12.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Shevelev A.A., Sorokovikov V.A., Larionov S.N., Zhivotenko A.P. Degenerative cervical spinal stenosis: biomechanical and molecular foundations of cervical myelopathy pathogenesis. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 102-111. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.11

## ВВЕДЕНИЕ

Дегенеративный стеноз шейного отдела — сложное мультифакториальное заболевание, обусловленное дистрофическими процессами развивающимися в позвоночнике, что приводит к сужению просвета позвоночного канала и манифестации клинических симптомов и синдромов. Одним из них является шейная миелопатия, которая считается наиболее частой причиной дисфункции спинного мозга у взрослых [1, 2, 3]. Дегенеративные изменения шейного отдела позвоночника, такие как остеофиты, грыжи межпозвоночных дисков и утолщение связок, приводят к хронической компрессии спинного мозга, обуславливая неврологические нарушения различной степени тяжести. Распространенность заболевания растёт по мере старения населения: по оценкам, до 2 % взрослого населения страдают компрессионной миелопатией, а ежегодная заболеваемость составляет примерно 4 случая на 100 000 человек [1]. Клинические проявления варьируют от онемения и слабости в конечностях до нарушений ходьбы, координации движений, функций тазовых органов, а в тяжёлых случаях – тетрапареза и тетраплегии [1]. Шейная миелопатия существенно снижает качество жизни пациентов и нередко приводит к инвалидизации, поэтому своевременная диагностика и понимание причинно-следственных аспектов заболевания имеют высокое клиническое значение.

Актуальность изучения патогенеза стеноза позвоночного канала в шейном отделе позвоночника подтверждается усиливающимся научным интересом к этой проблеме в последние годы. Международные инициативы, такие как AO SpineRECODE-DCM, объединяют исследователей и клиницистов для определения приоритетов изучения и разработки новых подходов к лечению пациентов, в частности, с проявлениями шейной миелопатии [4-7]. Несмотря на достижения в хирургическом лечении и улучшении диагностики, до сих пор остаются нерешёнными вопросы о том, какие механизмы лежат в основе развития неврологического дефицита при дорсопатии шейного отдела позвоночника. Обзор литературы был проведен с использованием баз данных PubMed, Scopus, Google Scholar и Cochrane Library за период с 2010 по 2024 гг. Поиск термины включали: стеноз шейного отдела позвоночника, спондилогенная миелопатия, патогенез шейной миелопатии. При написании работы приоритет отдавался клиническим/доклиническим исследованиям и метаанализам, изучающим патофизиологию и терапевтические инновации. Данные анализировались тематически.

Обзор освещает аспекты патогенеза шейной миелопатии: от анатомо-биомеханических предпосылок, приводящих к компрессии, до молекулярно-клеточных каскадов, ответственных за повреждение спинного мозга. Особое внимание уделено взаимодействию статических и динамических факторов компрессии, сосудистым нарушениям, воспалительным процессам, апоптозу, а также ключевым молекулярным

механизмам (CX3CR1, MMP-9, FasL), что позволяет обозначить пробелы в современных знаниях и перспективы дальнейших исследований.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать и обобщить существующие знания о патогенезе дегенеративной шейной миелопатии.

## АНАТОМИЧЕСКИЕ И БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Шейный отдел позвоночника человека отличается большой подвижностью и сложным анатомическим строением, что создаёт предпосылки как для эффективной поддержки и движения головы, так и для уязвимости спинного мозга к сдавлению. В норме позвоночный канал в шейном отделе имеет сагиттальный диаметр 17–18 мм, при этом диаметр спинного мозга в шейном утолщении достигает ~10 мм [8, 9, 10]. Даже небольшое уменьшение просвета канала может существенно ограничить пространство для спинного мозга. Известно, что у пациентов с диаметром канала менее 13 мм резко возрастает риск развития миелопатии, а абсолютный стеноз (критическое сужение) определяется при диаметре менее 10 мм [11, 12], или при сужении позвоночного канала до 40 % [13]. Врожденное или конституциональное сужение позвоночного канала рассматривается как важный предрасполагающий фактор: при развитии дегенеративных изменений позвоночника у пациентов с узким спинномозговым каналом чаще проявляется миелопатия [8]. Таким образом, анатомический резерв пространства вокруг спинного мозга в шейном отделе изначально ограничен и варьируется у разных людей, определяя различную степень уязвимости к компрессии.

Кроме диаметра канала, роль играют и другие анатомические структуры. Костно-хрящевые элементы шеи – семь шейных позвонков, межпозвоночные диски, дугоотростчатые суставы и унковертебральные сочленения – в совокупности образуют сложную архитектуру, обеспечивающую гибкость и одновременно стабильность. С возрастом и под влиянием механической нагрузки в этих структурах происходят дегенеративные изменения: дегидратация и снижение высоты межпозвоночных дисков, разрастание краевых остеофитов, гипертрофия фасеточных суставов [14, 15]. Снижение высоты диска приводит к сближению тел позвонков и повышенной нагрузке на их края и суставы, и как следствие, образованию остеофитов и утолщению связок [11, 16]. Постепенно эти статические факторы уменьшают просвет позвоночного канала и приводят к хроническому сдавлению передних и задних отделов спинного мозга. Передние остеофиты и протрузии дисков компримируют спинной мозг спереди, тогда как утолщенная жёлтая связка может

сдавливать его сзади [11, 14, 17]. Дополнительным статическим фактором, часто усугубляющим стеноз, выступает оссификация задней продольной связки – патологическое окостенение связки, сужающее позвоночный канал [11, 18, 19].

Биомеханические особенности шейного отдела позвоночника обуславливают динамические факторы травмирования спинного мозга. Шейный отдел обладает наибольшим диапазоном движений среди всех отделов позвоночника – сгибание, разгибание, боковые наклоны и ротации – что приводит к периодическому изменению формы и объёма позвоночного канала. При сгибании шеи спинной мозг вытягивается и натягивается по длине, соприкасаясь с вентральными остеофитами или грыжами дисков; при разгибании происходит сужение междужкового расстояния и формирование «складки» гипертрофированной жёлтой связки, что усиливает дорсальное сдавление [11, 19, 20]. Такие движения могут вызывать эффект «ножниц», когда спинной мозг пережимается между передними и задними компримирующими структурами. Кроме того, даже в покое спинной мозг подвержен микродвижениям: он слегка колеблется в канале синхронно с пульсацией крови и дыхательными движениями. В условиях суженного канала они приводят к повторяющейся микротравме нервной ткани за счёт сил растяжения, сдвига и трения [4]. При нестабильности шейного отдела (спондилолистез, травма) динамическая компрессия усугубляется избыточной подвижностью позвонков: смещение  $\geq 3,5$  мм или угол  $\geq 11^\circ$  между позвонками на функциональных рентгенограммах свидетельствуют о нестабильности, способной усиливать травматизацию спинного мозга [11]. Даже при фиксированном стенозе, движения (особенно экстремальные сгибания – разгибания) провоцируют компрессию: при разгибании происходит дополнительное уменьшение просвета канала из-за смещения структур, при сгибании – чрезмерное натяжение спинного мозга через костно-дисковые выступы [11]. Помимо прямого сдавления, важную роль играет повторяющаяся микротравматизация: при каждом изменении оси позвоночника спинной мозг испытывает силы растяжения (вдоль) и сдвига (вверх – вниз), что приводит к повреждению аксонов и нейронов [4]. Комбинация механических факторов является основой хронической формы травмы спинного мозга: в отличие от острого повреждения, здесь травмирующее воздействие развёрнуто во времени и постепенно приводит к нарушению сагиттального баланса и ряду вторичных патологических процессов [21, 22].

Таким образом, анатомио-биомеханические особенности шейного отдела – относительно узкий позвоночный канал, наличие крупных нервных структур и значительная подвижность – обуславливают комбинированное статическое и динамическое воздействие на спинной мозг. Эти факторы являются центральным звеном патогенеза спондилогенной миелопатии, а также создают предпосылки для хронического повреждения нервной ткани.

## ПАТОГЕНЕЗ

### Сосудистые нарушения и хроническая ишемия.

Хроническая компрессия спинного мозга сопровождается нарушением его кровоснабжения. В норме кровь поступает в шейный отдел спинного мозга через переднюю спинномозговую артерию и пары задних спинальных артерий, а также через радикуломедуллярные артерии, входящие через межпозвонковые отверстия. При дегенеративных изменениях обнаруживаются патологические изменения сосудов: утолщение и гиалинизация стенок передней спинномозговой артерии и паренхиматозных артериол, сужение просвета радикуломедуллярных артерий в результате стеноза межпозвонковых отверстий [17]. Кроме того, нарушается венозный отток вследствие компрессии венозных сплетений, что усугубляет венозный стаз и отек [9, 23]. Совокупно эти изменения снижают перфузионное давление в спинном мозге. Исследования на животных моделях и данные аутопсий подтверждают роль ишемии в патогенезе миелопатии: так, в экспериментах на собаках показано, что деформирование и растяжение конечных ветвей передней спинномозговой артерии вокруг остеофитов при спондилёзе ведёт к уменьшению кровотока в кортикоспинальных трактах [9]. В классическом исследовании S.K. Karadimas et al. [17] продемонстрировали, что хроническая компрессия у животных вызывает снижение плотности капилляров в спинном мозге и нарушение перфузии серого вещества. Уменьшение кровотока приводит к локальной гипоксии тканей, особенно в областях максимального сдавления. Ишемия, в свою очередь, запускает каскад метаболических расстройств: нарушается ионный баланс, снижается выработка АТФ, что ведёт к энергетическому голоданию нейронов и глиальных клеток. Одним из последствий гипоксии является высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата) и приток кальция в нейроны, вызывающие феномен эксайтотоксичности – процесс, при котором нейроны погибают из-за избыточной стимуляции и ионного дисбаланса [11, 24-26]. Таким образом, хроническая недостаточность кровоснабжения усугубляет прямое механическое повреждение, расширяя зону поражения спинного мозга за счёт метаболических и биохимических эффектов.

Важно отметить, что роль хронической ишемии при шейной миелопатии остаётся не до конца выясненной. Некоторые экспериментальные и клинические работы не обнаружили выраженных признаков ишемического повреждения при умеренной степени стеноза спинномозгового канала [9]. Патологические изменения, связанные с ишемией, чётко выявляются преимущественно при тяжёлой компрессии, тогда как при менее выраженной компрессии спинной мозг может получать достаточное кровоснабжение за счёт коллатералей [9]. Кроме того, многие модели шейной миелопатии на животных воспроизводили острое или подострое сдавление, что не полностью отражает хронический характер процесса у людей [4]. Тем не менее,

совокупность данных свидетельствует, что хроническая гипоперфузия спинного мозга играет существенную роль в патогенезе, особенно на поздних стадиях, усиливая повреждение нейронов и нейроглии.

#### **Нарушение гемато-спинномозгового барьера.**

Одним из ключевых последствий длительного механического воздействия и ишемии является нарушение целостности гемато-энцефалического барьера на уровне спинного мозга – так называемого гемато-спинномозгового барьера (ГСМБ). В норме сосудистая сеть спинного мозга обладает избирательной проницаемостью: эндотелиальные клетки капилляров связаны плотными контактами, окружены базальной мембраной (содержащей ламинины, коллаген IV, нидогены (*белки, соединяющие ламинины и коллаген IV типа в базальной мембране*) и гепарансульфатпротеогликанов) и ножками астроцитов, а также поддерживаются перicyтами [18, 27, 28]. Эта структура (нейроваскулярная единица) защищает нервную ткань от неконтролируемого проникновения веществ и клеток из крови. При хронической компрессии наблюдаются повреждения микрососудов: как отмечалось, снижается количество полноценных капилляров, выявляется потеря эндотелиальных клеток и разрушение ламинина в стенках сосудов [18]. Морфологически это указывает на деградацию базальной мембраны и разобщение плотных контактов, что приводит к повышению проницаемости ГСМБ. Действительно, экспериментально показано, что прогрессирующий стеноз при шейной миелопатии сопровождается нарушением целостности барьера и проникновением крупных молекул и клеток крови в спинномозговую паренхиму [29, 30]. Фрагментация эндотелия и базальной мембраны облегчает выход плазмы – развивается вазогенный отек, проявляющийся как микровакуолизация нервной ткани [18, 23]. Одновременно создаются условия для миграции иммунных клеток: в норме спинной мозг является иммунопривилегированным органом, изолированным от клеток периферической иммунной системы, но при деструкции барьера лейкоциты (нейтрофилы, моноциты) могут инфильтрировать пораженную зону. Более того, в условиях воспаления базальная мембрана сосудов может расщепляться на слои, образуя «псевдощели», через которые мигрируют лейкоциты [18].

Молекулярные механизмы повреждения ГСМБ при дегенеративной миелопатии связаны с действием протеолитических ферментов и воспалительных медиаторов. Установлено, что в спинном мозге при шейной миелопатии повышена активность матриксных металлопротеиназ, в частности MMP-9. MMP-9 — фермент, продуцируемый нейтрофилами и эндотелиальными клетками, разрушает компоненты внеклеточного матрикса (включая коллаген и ламинин базальной мембраны) и тем самым способствует повышению проницаемости сосудистой стенки. Повышенная экспрессия MMP-9 выявлена как в тканях спинного мозга у пациентов с шейной миелопатией, так и в экспериментальных моделях. Помимо MMP-9, в очагах хронического

сдавления обнаруживаются и другие увеличивающие проницаемость факторы: например, MMP-2, фактор активации плазминогена (uPA), а также цитокины (интерлейкины-1 $\beta$ , -6, 8 FasL, TNF- $\alpha$ ), которые могут ослаблять межклеточные контакты эндотелия. Первоначально такие медиаторы изучались в контексте острого спинального повреждения, где они вызывают кратковременное (на несколько недель) нарушение ГСМБ с последующим восстановлением [18]. Однако при хроническом сдавлении спинного мозга их воздействие носит длительный характер, поддерживая постоянную «протечку» барьера. В результате нарушений ГСМБ в ткани спинного мозга создается своеобразная микросреда хронического воспаления и отека, которая усугубляет повреждение нейронов.

**Воспалительный каскад и роль микроглии.** Одним из наиболее важных отличий патогенеза хронической шейной миелопатии от острого травматического повреждения является пролонгированный воспалительный ответ. В условиях постоянной механической травмы и перемежающейся ишемии спинного мозга развивается хроническое нейровоспаление. Воспалительный процесс при миелопатии имеет две составляющие: первичная реакция, непосредственно индуцированная механической компрессией нервной ткани, и вторичная, поддерживаемая хронической ишемией и нарушением гематоспинномозгового барьера [4, 17, 26]. Механическое растяжение и деформация спинного мозга запускают активацию иммунного ответа центральной нервной системы. Первой реакцией на повреждение является активация микроглии – резидентных макрофагоподобных клеток ЦНС. Уже в ранние сроки компрессии микроглия и астроциты реагируют на стресс: происходит гипертрофия и изменение фенотипа этих клеток. В экспериментальных моделях показано, что в очаге воспаления наблюдается значительное накопление активированных макрофагов/микроглии. Кроме того, обнаружено, что спустя 6 недель повышается активность нейтрофилов на уровне поражения. Однако ведущая роль принадлежит микроглии и моноцитарным макрофагам, которые доминируют как в начальные, так и в поздние фазы компрессии [17]. Таким образом, формируется порочный круг: механическое повреждение и ишемия привлекают воспалительные клетки, которые, в свою очередь, выделяют вещества, усиливающие повреждение тканей и нарушение сосудистого барьера.

Особое значение в регуляции нейровоспаления при шейной миелопатии придается сигнализации через ось CX3CL1-CX3CR1. Фракталкин (CX3CL1) — это хемокин, экспрессируемый нейронами и способный существовать как в мембранно-связанной, так и растворимой форме; его рецептор CX3CR1 в высокой степени экспрессируется на микроглии. В норме взаимодействие нейронов и микроглии через фракталкин играет роль в иммунном гомеостазе ЦНС, сдерживая избыточную активацию микроглии. При ишемическом или травматическом повреждении ситуация меняется: ишемия приводит к активации микроглии именно

посредством CX3CL1/CX3CR1-сигнального пути. В контексте хронической компрессии показано, что у мышей с дефицитом рецептора CX3CR1 развивается ослабленная микроглиальная реакция: в их спинном мозге наблюдаются более низкие уровни активации микроглии/макрофагов и сниженная продукция провоспалительных цитокинов (например, G-CSF, M-CSF, CXCL10) по сравнению с обычными животными при аналогичном сдавлении. Эти данные свидетельствуют о том, что вышеописанный путь является ключевым механизмом, связывающим хроническую гипоксию/ишемию с нейровоспалением при шейной миелопатии, и что микроглиальная активация существенно способствует прогрессированию повреждения [17, 31].

Активированная микроглия и инфильтрировавшие макрофаги выделяют широкий спектр воспалительных медиаторов, которые усугубляют нейрональное повреждение. В ткани спинного мозга при миелопатии обнаруживается повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) и хемокинов (IL-8/CXCL8, MCP-1), а также активация провоспалительных транскрипционных факторов, таких как NF- $\kappa$ B [25, 32]. Эти цитокины усиливают проницаемость сосудов, вызывают отёк и прямое токсическое действие на нейроны. Кроме того, в условиях хронического воспаления в спинном мозге активируется астроглия: разрастание астроцитов вокруг очага повреждения является реакцией на длительное воспаление и может приводить к образованию глиального рубца, препятствующего регенерации аксонов [33, 34]. Интересно сходство наблюдаемых изменений с патогенезом острого травматического повреждения спинного мозга: и там, и там отмечаются эндотелиальная дисфункция, инфильтрация макрофагов/микроглии, выброс цитокинов, что в конечном итоге ведёт к гибели клеток [18, 21]. Однако при дегенеративных нарушениях эти процессы протекают в вялотекущем, хроническом режиме, что, с одной стороны, даёт возможности для компенсации (частичного восстановления функции между эпизодами обострения), а с другой – приводит к кумулятивному ущербу на протяжении длительного периода времени.

**Апоптоз и дегенерация нейронов.** Конечной точкой патогенетического каскада при шейной миелопатии является необратимая гибель клеток спинного мозга – как нейронов, так и олигодендроцитов, обеспечивающих миелиновую оболочку аксонов. Хроническая компрессия вызывает апоптоз – программируемую клеточную смерть – в нервной ткани, который может сохраняться на протяжении длительного времени после начала заболевания. В эксперименте продемонстрировано, что даже через 10 недель после моделирования хронического сдавления в спинном мозге продолжают выявляться многочисленные клетки, претерпевающие апоптотическую гибель – нейроны передних рогов, олигодендроциты [18]. Интересно, что апоптоз обнаруживается не только непосредственно в зоне компрессии, но и в отдаленных областях спинного мозга выше и ниже места сдавления, что указывает на вторичное повреждение по типу

Валлеровской дегенерации нисходящих и восходящих путей [14]. Гибель олигодендроцитов ведет к утрате миелина (демиелинизации) аксонов, а потеря нейронов – к атрофии серого вещества; оба процесса подтверждены морфологически: при аутопсии у пациентов обнаружены очаги демиелинизации белого вещества и утрата нейронов серого вещества [14, 35]. Апоптоз, будучи «запрограммированной» формой клеточной гибели, запускается определёнными молекулярными путями, активируемыми при хроническом повреждении.

Исследования указывают на несколько ключевых проапоптотических сигнальных механизмов, действующих при дегенеративной миелопатии. Во-первых, важную роль играет активация рецептора Fas (CD95) и его лиганда FasL. Этот путь традиционно вызывает апоптоз в иммунных клетках, однако при патологии ЦНС он также вовлекается в гибель нейронов и олигодендроцитов. В тканях спинного мозга при шейной миелопатии обнаружена повышенная экспрессия FasL в микроглии и других клетках, коррелирующее с апоптотической гибелью нейронов [24]. В аутопсийных исследованиях спинного мозга человека и в экспериментах на животных было показано, что нейтрализация FasL приводит к снижению уровня апоптоза нейронов и олигодендроцитов, а также к улучшению функциональных исходов. Иными словами, FasL-опосредованный путь является одним из главных «палачей» клеток при хронической компрессии, и его блокирование имеет нейропротективный эффект [24].

Другим важным путем апоптоза при шейной миелопатии является воспалительный каскад через цитокины. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), высвобождаемый активированными иммунными клетками, способен запускать апоптоз нейронов путем активации соответствующих рецепторов на них; кроме того, TNF- $\alpha$  усиливает локальное воспаление, создавая смертоносную для клеток среду. Митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK) – например, киназы JNK и p38 – также вовлечены: при хроническом сдавлении наблюдается активация этих киназ, что приводит к каскаду внутриклеточных событий, завершающихся гибелью клеток [18]. Отмечена и роль транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, который в условиях хронического стресса может активировать «запрограммированную смерть» клетки. Более того, считается, что проапоптотические и провоспалительные механизмы тесно связаны: например, тот же TNF- $\alpha$  одновременно является цитокином и индуктором апоптоза, а активация NF- $\kappa$ B может как поддерживать воспаление, так и способствовать апоптотическим процессам. В модели миелопатии у генетически предрасположенных мышей показано, что блокада сигнального пути TNF- $\alpha$  уменьшает гибель олигодендроцитов [27, 36], что подтверждает его роль. Таким образом, хроническое воспаление и апоптоз при дегенеративной шейной миелопатии образуют взаимосвязанный каскад, ведущий к нейродегенерации – постепенной утрате нервных элементов спинного мозга. Макроскопически и микроскопически это проявляется развитием очагов кистозно-вакуолярного поражения

в спинном мозге, глиозом, демиелинизацией длинных трактов и атрофией нервной ткани [18, 35]. Клинически нейродегенерация соответствует необратимому дефициту функций – когда даже после устранения компрессии сохраняются стойкие неврологические нарушения.

В заключение раздела следует подчеркнуть, что патогенез шейной дегенеративной миелопатии носит многофакторный и циклический характер. Статические и динамические механические воздействия запускают каскад изменений – сосудистых, барьерных, воспалительных и молекулярных – которые в совокупности приводят к постепенной гибели клеток спинного мозга. Эти процессы неразрывно связаны: например, компрессия вызывает ишемию и разрушение гемато-спинномозгового барьера; ишемия и разрыв барьера вызывают воспаление; воспаление вызывает апоптоз; апоптоз и повреждение нервной ткани могут далее усиливать воспаление (через высвобождение антигенов, продуктов распада клеток, которые привлекают новые иммунные клетки). Таким образом, в пораженном спинном мозге поддерживается порочный круг хронического повреждения. Современные исследования продолжают выявлять новые детали этого сложного процесса, включая участие генетических факторов, системных влияний (например, метаболических или иммунных особенностей пациента).

## РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В РАЗВИТИИ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО СТЕНОЗА ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

В настоящее время обсуждается роль генов NAT1 и NAT2 в старении тканей позвоночника, что может обуславливать развитие дегенеративных изменений и приводить к компрессии спинного мозга [37]. Так в ряде исследований показана роль процессов ацетиляции в патогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, таких как стеноз позвоночного канала и оссификация *Ligamentum flavum*. Установлено, что экспрессия генов ацетилтрансфераз (NAT1, NAT2, AANAT, NAA20) в ткани жёлтой связки коррелирует с развитием патологических изменений. Показано, что «медленный» фенотип ацетиличивания чаще встречается у пациентов с оссификацией, а полиморфизм генов NAT1 и NAT2 ассоциирован с повышенным риском эктопического остеобразования. Женщины демонстрируют большую склонность к оссификации *Ligamentum flavum*, что, вероятно, связано с особенностями экспрессии генов рецепторов эстрогенов (ESR1, ESR2). Выявленные паттерны экспрессии генов позволяют рассматривать ацетилтрансферазы как потенциальные биомаркеры для прогнозирования риска осложнений и разработки персонализированных подходов к профилактике эпидурального фиброза и стенозирующих процессов. Экспрессия генов NAT1 и NAT2 в ткани связки свидетельствует об их участии в регуляции метаболизма соединительной ткани, а полиморфизм этих генов может служить маркером

индивидуальной предрасположенности к патологии. Выявленные гендерные различия и связь «медленного» ацетиличивания с риском эктопической оссификации подчеркивают необходимость учета генетических факторов при планировании хирургических вмешательств. Полученные данные открывают перспективы для разработки фармакологических средств, направленных на модуляцию ацетиличивания, что может снизить частоту послеоперационных осложнений. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на изучении влияния ингибиторов/активаторов ацетилтрансфераз на процессы ремоделирования соединительной ткани в эксперименте и клинике [37, 38, 39].

## ОБСУЖДЕНИЕ

За последние десятилетия накоплен значительный объем знаний о ключевых звеньях патогенеза дегенеративного стеноза шейного отдела позвоночника и, в частности, шейной миелопатии. Установлено, что сочетание статических факторов и динамических нагрузок на шею приводит к хронической травме спинного мозга. Это запускает каскад, подобный хронической черепно-мозговой или спинальной травме: локальная ишемия, отек и проникновение иммунных клеток из-за нарушения сосудистого барьера, персистирующее нейровоспаление с активацией микроглии, выбросом цитокинов и вовлечением таких молекул, как CX3CR1, MMP-9, FasL, TNF- $\alpha$ , а затем постепенная гибель нейронов и олигодендроцитов через апоптоз. Итогом является дегенерация спинного мозга – демиелинизация, атрофия, формирование постоянного неврологического дефицита.

Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза данной патологии, ряд важных вопросов остаются открытыми. Во-первых, до конца не выяснено, почему при одинаковой степени анатомического стеноза у одних пациентов развивается тяжелая миелопатия, а у других – минимальная симптоматика [17, 40]. Предполагается, что важную роль играют индивидуальные факторы: возраст, генетические различия, сопутствующие заболевания, а также индивидуальные особенности иммунной системы. Защитные механизмы, такие как способность к ауторегуляции кровотока, эффективность антиоксидантных систем, а также функциональный резерв спинного мозга, могут определять, насколько уязвим конкретный индивидуум к развитию миелопатии. Все эти факторы нуждаются в дальнейшем изучении, чтобы научное сообщество могло прийти к более персонализированному пониманию риска развития и течения шейной миелопатии.

Во-вторых, остаются не до конца изученными точные молекулярные мишени, через которые происходит нейродегенерация при хронической компрессии. Продолжаются исследования роли отдельных цитокинов и рецепторов: может ли блокада TNF- $\alpha$  или других медиаторов существенно замедлить прогрессирование миелопатии? Какую роль играют аутоиммунные

компоненты: есть ли выработка аутоантител при длительном повреждении спинного мозга, способная углублять процесс? Работы по анализу экспрессии генов и протеомики при дегенеративной шейной миелопатии выявляют изменения в множестве механизмов, связанных с воспалением, апоптозом, ремиелинизацией, что открывает путь к новым терапевтическим стратегиям. Разрабатываются противовоспалительные и нейропротективные препараты, способные модифицировать реактивность микроглии или защищать олигодендроциты от гибели. Существуют экспериментальные примеры: так, применение определенных нейромодуляторов приводило к снижению Fas-опосредованного апоптоза и улучшению исходов у животных [41]. В клинической перспективе большой интерес представляет вопрос: можно ли с помощью лекарственных методов (например, противовоспалительных или сосудорасширяющих средств) замедлить прогрессирование миелопатии или улучшить восстановление после хирургической декомпрессии. Хирургическое лечение остаётся основным методом лечения спондилогенной миелопатии, однако объединение хирургического подхода с адьювантной терапией, направленной на молекулярные мишени патогенеза, является перспективным направлением.

В-третьих, необходимы дальнейшие исследования восстановительных процессов. Известно, что после хирургического устранения компрессии не у всех пациентов происходит полное восстановление – часто остаются неврологические дефекты, особенно если до операции миелопатия существовала длительно. Почему регенерация ограничена? Здесь вновь обращают внимание на астроглиоз и необратимые повреждения: глиальный рубец может мешать росту аксонов, а погибшие нейроны не восстанавливаются. Современные исследования в области регенеративной медицины пытаются найти способы стимулировать репаративные процессы – от трансплантации стволовых клеток и олигодендроцитарных предшественников до применения факторов роста. Однако, прежде чем такие методы станут реальностью, необходимо чётко понимать, какие именно препятствия стоят на пути регенерации при хронической травме спинного мозга. Возможно, одним из ключевых факторов является длительное воспаление: его модуляция может улучшить среду для восстановления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез дегенеративной шейной миелопатии представляет собой сложное переплетение биомеханических и биологических факторов. Хроническое сдавление спинного мозга запускает череду событий – от местных сосудистых нарушений до системного нейровоспаления, которые приводят к постепенной гибели нейронов и утрате функций. На сегодняшний день это состояние активно изучается, и в литературе последних лет появилось более глубокое понимание

концепций молекулярных механизмов и процессов, возникающих при компрессии спинного мозга. Тем не менее, остаются серьёзные пробелы в понимании развития данной патологии, и требуется дальнейшее исследование – как фундаментальное, так и клиническое – чтобы ответить на нерешённые вопросы. Приоритетными направлениями представляются: выяснение причин вариабельности течения миелопатии у разных пациентов, разработка нейропротективных стратегий, направленных на ключевые звенья патогенеза, а также создание улучшенных моделей, имитирующих хроническую компрессию у человека. В дальнейшем интеграция знаний о патогенезе с клиническими данными может привести к появлению новых лечебных подходов, которые замедлят или предотвратят неврологическую прогрессирующую деградацию при шейной миелопатии и улучшат исходы лечения для пациентов.

## Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Goacher E, Phillips R, Mowforth OD, et al. Hospitalisation for degenerative cervical myelopathy in England: insights from the National Health Service Hospital Episode Statistics 2012 to 2019. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022; 164(6): 1535-1541. doi:10.1007/s00701-022-05219-5
2. Nouri A, Cheng JS, Davies B, Kotter M, Schaller K, Tessitore E. Degenerative Cervical Myelopathy: A Brief Review of Past Perspectives, Present Developments, and Future Directions. *J Clin Med*. 2020; 9(2): 535. doi: 10.3390/jcm9020535
3. Kalsi-Ryan S, Karadimas SK, Fehlings MG. Cervical spondylotic myelopathy: the clinical phenomenon and the current pathobiology of an increasingly prevalent and devastating disorder. *Neuroscientist*. 2013; 19(4): 409-421. doi: 10.1177/1073858412467377
4. Hejrati N, Pedro K, Alvi MA, Quddusi A, Fehlings MG. Degenerative cervical myelopathy: Where have we been? Where are we now? Where are we going? *Acta Neurochir (Wien)*. 2023; 165(5): 1105-1119. doi: 10.1007/s00701-023-05558-x
5. Nouri A, Tetreault L, Singh A, Karadimas SK, Fehlings MG. Degenerative Cervical Myelopathy: Epidemiology, Genetics, and Pathogenesis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015; 40(12): E675-E693. doi: 10.1097/BRS.0000000000000913
6. The Lancet Neurology. A focus on patient outcomes in cervical myelopathy. *Lancet Neurol*. 2019; 18(7): 615. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30168-1
7. Гуца А.О., Древаль М.Д., Юсупова А.Р., Арестов С.О., Петросян Д.В. Шейная спондилогенная миелопатия: 10-летний опыт лечения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15(2): 21–28. [Gushcha AO, Dreval MD, Yusupova AR, Arestov SO, Petrosyan DV. Cervical spondylotic myelopathy: 10 years of treatment ex-

- perience. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(2): 21–28. (In Russ.). doi: 10.25692/ACEN.2021.2.3
8. Choi SH, Kang CN. Degenerative Cervical Myelopathy: Pathophysiology and Current Treatment Strategies. *Asian Spine J*. 2020; 14(5): 710-720. doi: 10.31616/asj.2020.0490
9. Fotakopoulos G, Georgakopoulou VE, Lempesis IG, Papalexis P, Sklapani P, Trakas N, et al. Pathophysiology of cervical myelopathy (Review). *Biomed Rep*. 2023; 19(5): 84. doi: 10.3892/br.2023.1666
10. Matsunaga S, Komiya S, Toyama Y. Risk factors for development of myelopathy in patients with cervical spondylotic cord compression. *Eur Spine J*. 2015; 24 Suppl 2: 142-149. doi: 10.1007/s00586-013-2839-9
11. Kim MW, Kang CN, Choi SH. Update of the Natural History, Pathophysiology, and Treatment Strategies of Degenerative Cervical Myelopathy: A Narrative Review. *Asian Spine J*. 2023; 17(1): 213-221. doi: 10.31616/asj.2022.0440
12. Pavlov H, Torg JS, Robie B, Jahre C. Cervical spinal stenosis: determination with vertebral body ratio method. *Radiology*. 1987; 164(3): 771-775. doi: 10.1148/radiology.164.3.3615879
13. Гуца А.О., Корепина О.С., Древаль М.Д., Киреева Н.С. Случай хирургического лечения многоуровневой шейной миелопатии на фоне дегенеративной компрессии. *Нервные болезни*. 2013; (3): 39-43. [Gushcha AO, Korepina OS, Dreval MD, Kireeva NS. A case of surgical treatment of multilevel cervical myelopathy due to degenerative compression. *Nerve diseases*. 2013; (3): 39-43. (In Russ.)].
14. Wilson JR, Tetreault LA, Kim J, Shamji MF, Harrop JS, Mroz T, Cho S, Fehlings MG. State of the Art in Degenerative Cervical Myelopathy: An Update on Current Clinical Evidence. *Neurosurgery*. 2017; 80(3S): S33-S45. doi: 10.1093/neuros/nyw083
15. Karadimas SK, Erwin WM, Ely CG, Dettori JR, Fehlings MG. Pathophysiology and natural history of cervical spondylotic myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38(22 Suppl 1): S21-S36. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a7f2c3
16. Петрова В.С., Селиверстов П.В., Сороковиков В.А., Ларионов С.Н. Лучевая диагностика дегенеративных стенозов позвоночного канала на шейном уровне (обзор литературы). *Радиология – практика*. 2025; 2(11): 28-41. [Petrova VS, Seliverstov PV, Sorokovikov VA, Larionov SN. X-ray Diagnostics of Degenerative Spinal Canal Stenosis at the Cervical Level (Literature Review). *Radiology - Practice*. 2025; 2(11): 28-41. (In Russ.)]. doi: 10.52560/2713-0118-2025-2-28-41
17. Karadimas SK, Gatzounis G, Fehlings MG. Pathobiology of cervical spondylotic myelopathy. *Eur Spine J*. 2015; 24 Suppl 2: 132-8. doi: 10.1007/s00586-014-3264-4
18. Kim HW, Yong H, Shea GKH. Blood-spinal cord barrier disruption in degenerative cervical myelopathy. *Fluids Barriers CNS*. 2023; 20(1): 68. doi: 10.1186/s12987-023-00463-y
19. Badhiwala JH, Ahuja CS, Akbar MA, et al. Degenerative cervical myelopathy – update and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2020; 16(2): 108-124. doi: 10.1038/s41582-019-0303-0
20. Lebl DR, Bono CM. Update on the Diagnosis and Management of Cervical Spondylotic Myelopathy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015; 23(11): 648-60. doi: 10.5435/jaaos-d-14-00250
21. Jin LY, Li J, Wang KF, et al. Blood-Spinal Cord Barrier in Spinal Cord Injury: A Review. *J Neurotrauma*. 2021; 38(9): 1203-1224. doi: 10.1089/neu.2020.7413
22. Дамдинов Б.Б., Сороковиков В.А., Ларионов С.Н., Кошкарёва З.В., Скляренко О.В., Животенко А.П., и др. Особенности изменения сагиттального баланса шейного отдела позвоночника при шейно-плечевом синдроме. *Хирургия позвоночника*. 2019; 16(2): 42-48. [Damdinov BB, Sorokovikov VA, Larionov SN, Koshkareva ZV, Sklyarenko OV, Zhivotenko AP, et al. Peculiarities of changes in the sagittal balance of the cervical spine in cervicobrachial syndrome. *Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika)*. 2019; 16(2): 42-48. (In Russ.)]. doi: 10.14531/ss2019.2.42-48
23. Vidal PM, Karadimas SK, Ulndreaj A, et al. Delayed decompression exacerbates ischemia-reperfusion injury in cervical compressive myelopathy. *JCI Insight*. 2017; 2(11): e92512. doi: 10.1172/jci.insight.92512
24. Yu WR, Liu T, Kiehl TR, Fehlings MG. Human neuropathological and animal model evidence supporting a role for Fas-mediated apoptosis and inflammation in cervical spondylotic myelopathy. *Brain*. 2011; 134(Pt5): 1277-1292. doi: 10.1093/brain/awr054
25. Niida-Kawaguchi M, Kakita A, Noguchi N, et al. Soluble iron accumulation induces microglial glutamate release in the spinal cord of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology*. 2020; 40(2): 152-166. doi: 10.1111/neup.12632
26. Park E, Velumian AA, Fehlings MG. The role of excitotoxicity in secondary mechanisms of spinal cord injury: a review with an emphasis on the implications for white matter degeneration. *J Neurotrauma*. 2004; 21(6): 754-774. doi: 10.1089/0897715041269641
27. Sun Z, Gao C, Gao D, et al. Reduction in pericyte coverage leads to blood-brain barrier dysfunction via endothelial transcytosis following chronic cerebral hypoperfusion. *Fluids Barriers CNS*. 2021; 18(1): 21. doi: 10.1186/s12987-021-00255-2
28. Xu L, Nirwane A, Yao Y. Basement membrane and blood-brain barrier. *Stroke Vasc Neurol*. 2018; 4(2): 78-82. doi: 10.1136/svn-2018-000198
29. Blume C, Geiger MF, Brandenburg LO, et al. Patients with degenerative cervical myelopathy have signs of blood spinal cord barrier disruption, and its magnitude correlates with myelopathy severity: a prospective comparative cohort study. *Eur Spine J*. 2020; 29(5): 986-993. doi: 10.1007/s00586-020-06298-7
30. Tachibana N, Oichi T, Kato S, et al. Spinal cord swelling in patients with cervical compression myelopathy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019; 20(1): 284. doi: 10.1186/s12891-019-2673-2
31. Wang J, Gan Y, Han P, et al. Ischemia-induced Neuronal Cell Death Is Mediated by Chemokine Receptor CX3CR1. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 556. doi: 10.1038/s41598-017-18774-0

32. Karadimas SK, Klironomos G, Papachristou DJ, Papanikolaou S, Papadaki E, Gatzounis G. Immunohistochemical profile of NF-κB/p50, NF-κB/p65, MMP-9, MMP-2, and u-PA in experimental cervical spondylotic myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38(1): 4-10. doi: 10.1097/BRS.0b013e318261ea6f
33. Paquette T, Piché M, Leblond H. Contribution of astrocytes to neurovascular coupling in the spinal cord of the rat. *J Physiol Sci*. 2021; 71(1): 16. doi: 10.1186/s12576-021-00800-6
34. Radulovic M, Yoon H, Wu J, Mustafa K, Scarisbrick IA. Targeting the thrombin receptor modulates inflammation and astrogliosis to improve recovery after spinal cord injury. *Neurobiol Dis*. 2016; 93: 226-242. doi: 10.1016/j.nbd.2016.04.010
35. Yoon H, Walters G, Paulsen AR, Scarisbrick IA. Astrocyte heterogeneity across the brain and spinal cord occurs developmentally, in adulthood and in response to demyelination. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0180697. doi: 10.1371/journal.pone.0180697
36. Hirai T, Uchida K, Nakajima H, et al. The prevalence and phenotype of activated microglia/macrophages within the spinal cord of the hyperostotic mouse (twy/twy) changes in response to chronic progressive spinal cord compression: implications for human cervical compressive myelopathy. *PLoS One*. 2013; 8(5): e64528. doi: 10.1371/journal.pone.0064528
37. Сороковиков В.А., Кошкарева З.В., Скляренок О.В. Остеохондроз: некоторые аспекты состояния вопроса. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2016; 141(2): 22-28. [Sorokovikov VA, Koshkareva ZV, Sklyarenko OV. Osteochondrosis: some aspects of the problem. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2016; 141(2): 22-28. (In Russ.)].
38. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Шурыгина И.А., Скляренок О.В., Животенко А.П., Кошкарева З.В., и др. Особенности реакций ацетилирования у больных со стенозирующим процессом позвоночного канала и дурального мешка поясничного отдела позвоночника в зависимости от выраженности оссификации *Ligamentum flavum*. *Патогенез*. 2020; 18(3): 45-52. [Rodionova LV, Samoilova LG, Shurygina IA, Sklyarenko OV, Zhivotenko AP, Koshkareva ZV, et al. Characteristics of acetylation reactions in patients with stenosing process of the lumbar spinal canal and dural sac depending on severity of *Ligamentum flavum* ossification. *Pathogenesis (Pathogenesis)*. 2020; 18(3): 45-52. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2310-0435.2020.03.45-52
39. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Богородская С.Л., Горохова В.Г., Сороковиков В.А. Исследование интраоперационных биоптатов *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала методом полимеразной цепной реакции. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 144-150. [Rodionova LV, Samoilova LG, Bogorodskaya SL, Gorokhova VG, Sorokovikov VA. Molecular Genetic Studies of Intraoperative *Ligamentum Flavum* Bioplates of Patients with Spinal Canal Stenosis. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 144-150. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.16
40. Smith SS, Stewart ME, Davies BM, Kotter MRN. The Prevalence of Asymptomatic and Symptomatic Spinal Cord Compression on Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-analysis. *Global Spine J*. 2021; 11(4): 597-607. doi: 10.1177/2192568220934496
41. Wang Z, Tan Y, Xu F. Zonisamide improves Fas/FasL-mediated apoptosis and inflammation in a degenerative cervical myelopathy rat model. *Tissue Cell*. 2023; 81: 102024. doi: 10.1016/j.tice.2023.102024

#### Сведения об авторах

**Шевелев Алексей Андреевич** – аспирант ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: shevelev97@list.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0396-2165>

**Сороковиков Владимир Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

**Ларионов Сергей Николаевич** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: snlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

**Животенко Александр Петрович** – младший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: sivotenko1976@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

#### Information about the authors

**Aleksei A. Shevelev** – Postgraduate at Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: shevelev97@list.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0396-2165>

**Vladimir A. Sorokovikov** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Head of the Department of Traumatology, Orthopedy and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

**Sergey N. Larionov** – Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher; Head of the Scientific and Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: snlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

**Aleksandr P. Zhivotenko** – Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: sivotenko1976@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

# ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

## ВЛИЯНИЕ НАЛИЧИЯ АБЕРРАЦИЙ ЧИСЛА КОПИЙ ДНК И ИЗМЕНЕНИЙ В УРОВНЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Цыганов М.М.<sup>1,2</sup>,  
Ибрагимова М.К.<sup>1,2</sup>,  
Цыденова И.А.<sup>1</sup>,  
Кравцова Е.А.<sup>1</sup>,  
Баянбаева А.А.<sup>2</sup>,  
Шарипханова Ж.<sup>2</sup>,  
Родионов Е.О.<sup>1</sup>,  
Брагина О.Д.<sup>1</sup>,  
Мох А.А.<sup>1</sup>,  
Миллер С.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт онкологии филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Цыганов Матвей Михайлович**,  
e-mail: TsyganovMM@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза рака легкого, является критически важным для разработки эффективных терапевтических стратегий. Важным является изучение роли ключевых генов репарации ДНК, таких как BRCA1, CHEK1 и др., в контексте наличия нарушений в них и их влияния на отдаленные результаты лечения.

**Цель.** Оценка наличия хромосомных aberrаций и экспрессии в основных генах системы гомологичной рекомбинации (ГР) в опухоли легкого.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 111 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IIА–IIВ стадии. РНК и ДНК выделяли из операционного материала нормальной и опухолевой ткани. Уровень экспрессии генов ГР оценивали при помощи ОТ-ПЦР. Наличие хромосомных aberrаций и участков потери гетерозиготности проводили при помощи микроматричного анализа.

**Результаты.** Оценка уровня экспрессии показала, что наличие гиперэкспрессии (более 1) гена RAD51D сопряжена со 100 % безметастатической выживаемостью (БМВ) по сравнению с группой с низкой экспрессией (67,5 %), log-rank test  $p = 0,05$ . Установлено влияние наличия амплификации в генах ATM, BRIP1, BRCA1 на рост их экспрессии (при  $p < 0,05$ ). Для гена BRCA1 установлена связь наличия делеции с гипоэкспрессией гена ( $p = 0,00006$ ). Согласно кривым Каплана – Майера, при наличии амплификаций в гене PPP2R2A в опухоли показатель 5-летней безметастатической выживаемости (БМВ) составляет всего 50 %, по сравнению с нормальной копийностью при 85 % выживаемости ( $p = 0,02$ ). Для гена BRCA2 наблюдается противоположная картина: при делеции показатель БМВ составляет 54 % против 88 % в норме ( $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Важным остается необходимость дальнейших исследований для более глубокого понимания взаимодействия между нарушениями в генах системы ГР и оценкой экспрессионного профиля данных генов, и терапевтическими ответами, что в конечном итоге может привести к более эффективным и индивидуализированным стратегиям лечения НМРЛ.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, гены гомологичной рекомбинации, aberrации числа копий ДНК, прогноз, выживаемость, персонализированное лечение

Статья поступила: 24.06.2025  
Статья принята: 21.11.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Цыденова И.А., Кравцова Е.А., Баянбаева А.А., Шарипханова Ж., Родионов Е.О., Брагина О.Д., Мох А.А., Миллер С.В. Влияние наличия aberrаций числа копий ДНК и изменений в уровне экспрессии генов гомологичной рекомбинации на выживаемость больных первично-операбельным немелкоклеточным раком легкого. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 112-122. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.12

## INFLUENCE OF DNA COPY NUMBER ABERRATIONS AND CHANGES IN THE EXPRESSION LEVEL OF HOMOLOGOUS RECOMBINATION GENES ON THE SURVIVAL OF PRIMARY OPERABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

**Tsyganov M.M.<sup>1,2</sup>,  
Ibragimova M.K.<sup>1,2</sup>,  
Tsydenova I.A.<sup>1</sup>,  
Kravtsova E.A.<sup>1</sup>,  
Bayanbaeva A.A.<sup>2</sup>,  
Sharipkhanova Zh.<sup>2</sup>,  
Rodionov E.O.<sup>1</sup>,  
Bragina O.D.<sup>1</sup>,  
Mokh A.A.<sup>1</sup>,  
Miller S.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Experimental Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Kooperativny Str., 5, Tomsk 634050, Russian Federation)

<sup>2</sup> Siberian State Medical University (Moskovsky trakt, 2, Tomsk 634050, Russian Federation)

Corresponding author:

**Matvey M. Tsyganov,**

e-mail: TsyganovMM@yandex.ru

### RESUME

*Understanding the molecular mechanisms underlying the pathogenesis of lung cancer is critical for developing effective therapeutic strategies. It is important to study the role of key DNA repair genes, such as BRCA1, CHEK1, etc., in the context of the presence of aberrations in them and their influence on long-term treatment outcomes.*

*Thus, the aim of the work was to assess the presence of chromosomal aberrations and expression in the main genes of the homologous recombination system in lung tumor.*

**Materials and methods.** *The study included 111 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) stage IIA-III B. RNA and DNA were isolated from the surgical material of normal and tumor tissue. The expression level of HR genes was assessed using RT-PCR. The presence of chromosomal aberrations and loss of heterozygosity sites was determined using microarray analysis.*

**Results.** *Evaluation of the expression level showed that the presence of hyperexpression (more than 1) of the RAD51D gene is associated with 100 % metastasis-free survival (MFS) compared to the group with low expression (67.5 %), log-rank test  $p = 0.05$ . The effect of amplification in the ATM, BRIP1, BRCA1 genes on the increase in their expression was established (at  $p < 0.05$ ). For the BRCA1 gene, an association was established between the presence of a deletion and gene hypoeexpression ( $p = 0.00006$ ). According to Kaplan – Meier curves, in the presence of amplifications in the PPP2R2A gene in the tumor, the 5-year survival rate is only 50 %, compared to normal copy number with 85 % survival ( $p = 0.02$ ). The opposite picture is observed for the BRCA2 gene: with a deletion, the survival rate is 54 % versus 88 % in the norm ( $p = 0.001$ ).*

**Conclusion.** *It remains important to further research to better understand the interaction between aberrations in the genes of the HR system and the assessment of the expression profile of these genes and therapeutic responses, which may ultimately lead to more effective and individualized treatment strategies for NSCLC.*

**Keywords:** *non-small cell lung cancer, homologous recombination genes, DNA copy number aberrations, prognosis, survival, personalized treatment*

Received: 24.06.2025

Accepted: 21.11.2025

Published: 25.12.2025

**For citation:** Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Tsydenova I.A., Kravtsova E.A., Bayanbaeva A.A., Sharipkhanova Zh., Rodionov E.O., Bragina O.D., Mokh A.A., Miller S.V. Influence of DNA copy number aberrations and changes in the expression level of homologous recombination genes on the survival of primary operable non-small cell lung cancer patients *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 112-122. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.12

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) у значительной доли пациентов диагностируется на резектабельной стадии [1]. При этом, приблизительно у 20% пациентов заболевание диагностируется на I-II стадии и у 30% на III стадии. На II–III стадиях предпочтительным методом лечения является полная резекция [2]. Однако 5-летняя частота рецидивов в этом случае может достигать 62 % на II и 76 % на III стадиях. Важно отметить, что около 48–57 % пациентов с резектабельным НМРЛ на данных стадиях получают адъювантную химиотерапию [1]. Неплатиновая цитотоксическая химиотерапия в монорежиме (например, доцетаксел или пеметрексед) применяется после первой линии лечения. Однако пациенты, получавшие её в адъювантном режиме, имеют неблагоприятный прогноз с частотой ответа менее 10 %, и медианой выживаемости без прогрессирования не более 3 месяцев [3]. Согласно современным рекомендациям назначение химиотерапии на основе платины является стандартным методом лечения НМРЛ как в предоперационный, так и послеоперационный период [4, 5]. Проведенный метаанализ по оценке эффективности применения адъювантной терапии цисплатином показал, что химиотерапия на основе препаратов платины приводит к увеличению 5-летней общей выживаемости (ОВ) у пациентов с резектабельным НМРЛ на 5,4 % [6]. В другом метаанализе по данным 10 исследований с участием пациентов с НМРЛ, получавших повторную терапию платиной, было показано, что частота объективного ответа на схему лечения с включением препаратов платины в качестве второй линии, составила 27,5 %, при медиане выживаемости без прогрессирования – 3,9 месяца и медиане общей выживаемости – 8,7 месяца [7]. Эти результаты свидетельствуют о том, что применение платиновых дублетов в качестве последующей химиотерапии может быть эффективным вариантом лечения. Тем не менее, одной из причин неэффективности химиотерапии может являться процесс репарации повреждений ДНК, которые возникают под действием препаратов платины и других ДНК-повреждающих химиотерапевтических агентов. Процесс гомологичной рекомбинации определяется как обмен нуклеотидными последовательностями при участии специфических ферментов, кодируемых генами гомологичной рекомбинации, одним из которых является *BRCA1* [8]. Несмотря на то, что мутации *BRCA1* и эпигенетические изменения присутствуют либо в наследственных, либо в спорадических формах опухолей молочной железы и яичников, в опухолях легких дефицит *BRCA1* за счет эпигенетических изменений или других механизмов является необычным [9]. Более того, *BRCA1* является молекулярным маркером ряда цитотоксических агентов, таких как препараты платины, а также препаратов, участвующих в деполимеризации и разрушении митотического веретена, которые могут использоваться в качестве первой линии лечения больных с опухолью легкого [10]. Таким образом, изучение различных абберрантных состояний гена *BRCA1* и других

генов гомологичной рекомбинации может явиться дополнительным маркером эффективности химиотерапии. Так, например, в одном из первых исследований Taron M. et al. была показана потенциальная роль экспрессии мРНК *BRCA1* в определении чувствительности опухоли к химиотерапии при НМРЛ [11]. У пациентов, пролеченных по схеме гемцитабин/цисплатин в неоадъювантном режиме, была показана корреляция эффекта с уровнем экспрессии *BRCA1*: у пациентов с уровнем менее 0,61 исход был лучше, а у пациентов более 2,45 – хуже. Анализ мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* среди 6220 обследованных пациентов с НМРЛ показал наличие 64 патогенных мутации и 699 вариантов *BRCA* с неизвестным значением [12]. В целом, частота встречаемости выявленных мутаций составила 1,03 % (64/6220 случаев), с преобладанием мутаций в гене *BRCA2* (49/64, 76,5 %). Была установлена положительная связь между наличием мутаций в исследуемых генах и риском развития немелкоклеточного рака легкого.

Что же касается других генов системы гомологичной рекомбинации (ГР), то установлено, что такие гены серин/треониновая протеинкиназа (*ATM*), *BRCA1*-ассоциированный домен RING 1 (*BARD1*) и взаимодействующий с *BRCA1* белок С-концевой геликазы 1 (*BRIP1*), поли(АДФ-рибозо)полимераза 1 (*PARP1*) и т.д. также имеют высокий предиктивный и прогностический потенциал [13]. Лекарственная терапия, направленная на дефицит гомологичной рекомбинации (ДГР), например, *PARP*-ингибиторы, широко используется при раке молочной железы, раке яичников и раке простаты [14]. При этом, наличие геномной нестабильности и чувствительности к ДНК-повреждающим агентам опухоли легкого делают ингибиторы *PARP* перспективным вариантом в исследованиях таргетной терапии. Но для этого необходимо понимание изменения мутационного профиля данных генов у пациентов с раком легкого.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка наличия хромосомных aberrаций и экспрессии в основных генах системы гомологичной рекомбинации (ГР) в опухоли легкого.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 111 больных немелкоклеточным раком легкого IIA–IIIB стадии, центральной и периферической локализации с морфологически верифицированным диагнозом. Исследование проходило в соответствии с Хельсинкской Декларацией 1964 г. (с изменениями в 2013 г.) и с разрешения локального этического комитета института (Протокол № 1 от 15 января 2016 г.), все пациенты подписали информированное согласие на исследование. Больные находились на лечении в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ, где им проводилась операция в объеме пневмонэктомии или лобэктомии. После хирургического

вмешательства больным проведено 3 курса адъювантной химиотерапии (АХТ) «платиновыми дуплетами» по схемам: винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> (1-й и 8-й дни)/карбоплатин АУС 6 (во 2-й день); доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>/карбоплатин АУС 6 (во 2-й день); гемцитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> (1-й, 8-й дни)/карбоплатин АУС 6 (во 2-й день); карбоплатин АУС 6 (во 2-й день)/паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>. Интервал между курсами химиотерапии составил 3 недели. Химиотерапия проводилась при удовлетворительном общем состоянии и лабораторных показателях пациентов без отклонений от нормы. Основные клинико-патологические параметры исследуемых больных представлены в таблице 1.

**Материал.** В качестве исследуемого материала был использован операционный материал нормальной и опухолевой ткани легкого (~60–70 мм<sup>3</sup>). Образцы материала помещали в раствор RNeasy (Qiagen, Germany #74134) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрация РНК измерялась при помощи флуориметра Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, USA) с использованием набора для количественной оценки РНК. Концентрация составила от 20 до 500 нг/мкл. Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе Tape Station (Agilent Technologies, USA) и набора R6K Screen Tape. Показатель RIN составил 5,6–9,0. Выделенная РНК хранилась при –80°С в низкотемпературном морозильнике (Sanyo, Japan). Далее использовалась для оценки экспрессии генов при помощи количественной ПЦР с обратной транскрипцией (RT-qPCR).

**Выделение РНК.** РНК выделяли из послеоперационных образцов (нормальная и опухолевая ткань лёгкого) 46 пациентов с помощью набора RNeasy Plus mini Kit (Qiagen, Germany #74134) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрация РНК измерялась при помощи флуориметра Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, USA) с использованием набора для количественной оценки РНК. Концентрация составила от 20 до 500 нг/мкл. Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе Tape Station (Agilent Technologies, USA) и набора R6K Screen Tape. Показатель RIN составил 5,6–9,0. Выделенная РНК хранилась при –80°С в низкотемпературном морозильнике (Sanyo, Japan). Далее использовалась для оценки экспрессии генов при помощи количественной ПЦР с обратной транскрипцией (RT-qPCR).

**Выделение ДНК.** ДНК из опухолевой ткани легкого выделяли из 111 образцов при помощи набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany #51304) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию

**ТАБЛИЦА 1**  
**КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ**  
**БОЛЬНЫХ РЛ**

**TABLE 1**  
**CLINICAL AND PATHOLOGICAL PARAMETERS**  
**OF PATIENTS WITH LC**

Клинико-патологический параметр		Количество больных (n = 111), абс. ч. (%)
Пол	Мужской	82 (73,9)
	Женский	29 (26,1)
Возраст (лет)	Средний	60,2±0,76 лет
	≤50 лет	20 (18,0)
	>50 лет	91 (82,0)
Размер опухоли	T <sub>1</sub>	19 (17,1)
	T <sub>2</sub>	41 (37,0)
	T <sub>3</sub>	42 (37,8)
	T <sub>4</sub>	6 (5,4)
	Нет данных	3 (2,7)
Лимфогенное метастазирование	N <sub>0</sub>	46 (41,5)
	N <sub>1</sub>	24 (21,6)
	N <sub>2</sub>	34 (30,6)
	N <sub>3</sub>	3 (2,7)
	Нет данных	4 (3,6)
Клинико-анатомическая форма рака легкого	Центральный	30 (27,0)
	Периферический	81 (73,0)
Гистологический тип опухоли	Плоскоклеточный рак	52 (46,8)
	Аденокарцинома	59 (53,2)
Характер операции	Пневмонэктомия	26 (23,4)
	Лобэктомия	85 (76,6)
Схема химиотерапии	Винорелбин/карбоплатин	36 (32,1)
	Доксорубин/карбоплатин	21 (18,9)
	Гемцитабин/карбоплатин	41 (37,7)
	Карбоплатин/паклитаксел	13 (11,3)

и чистоту выделения ДНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA). Концентрация составила от 50 до 300 нг/мкл,  $A_{260}/A_{280}=2,10-2,35$ ;  $A_{260}/A_{230}=2,15-2,40$ . Целостность ДНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA) с использованием набора Agilent Genomic DNA ScreenTape System Quick Guide (Agilent Technologies, USA #5067-5365). Выделенная ДНК хранилась при  $-80^{\circ}\text{C}$  в низкотемпературном морозильнике (Sanyo, Japan) и использовалась для дальнейших микроматричных исследований.

**Количественная Real-time qPCR.** Уровень экспрессии генов гомологичной рекомбинации был оценен для 46 больных: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *PARP1* оценивали при помощи обратнo-транскриптазной количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе Rotor-Gene-6000 (Corbett Research, Australia). ПЦР ставился в трех репликах в объеме 15 мкл, содержащем 250 мкМ dNTPs (Sibenzyme, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров, 200 нМ зонда, 2,5 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 19 SE buffer (67 мМ Tris-HCl pH 8,8 при  $25^{\circ}\text{C}$ , 16,6 мМ  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 0,01 % Tween-20), 2,5 ед HotStart Taq polymerase (Sibenzyme, Россия) и 50 нг кДНК. Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл –  $94^{\circ}\text{C}$ , 10 мин – предварительная денатурация; 40 циклов – 1 шаг  $94^{\circ}\text{C}$ , 10 сек и 2 шаг 20 сек – при температуре  $60^{\circ}\text{C}$ . В качестве гена-рефери использовались два гена рефери: *GAPDH* (glyceraldehydes-3-phosphatedehydrogenase) и *ACTB* (actin beta), уровень экспрессии генов нормализовался по отношению к экспрессии данных генов в норме и измерялся в условных единицах. Относительная экспрессия генов была оценена с помощью метода Pfaffl [15] и следующая формула (1) использовалась для того, чтобы определить отношение экспрессии между образцом и калибратором:

$$\text{Ratio} = \frac{(E_{\text{target}})^{\Delta\text{Ct, target(calibrator-test)}}}{(E_{\text{ref}})^{\Delta\text{Ct, ref(calibrator-test)}}} \quad (1)$$

где  $E$  – эффективность реакции,  $\text{Ct}$  – пороговый цикл генов мишеней (target) и гена-рефери (ref).  $\Delta\text{Ct, target(calibrator-test)} = \text{Ct}$  гена мишени в калибраторе минус  $\text{Ct}$  гена мишени в опытном образце;  $\Delta\text{Ct, ref(calibrator-test)} = \text{Ct}$  гена-рефери в калибраторе минус  $\text{Ct}$  гена-рефери в опытном образце. В качестве калибратора использовалась РНК, выделенная из нормальной ткани.

**Микроматричный анализ.** Для оценки наличия aberrаций числа копий ДНК проводили микроматричный анализ на микроматрицах (ДНК-чипах) высокой плотности фирмы Affymetrix (USA) CytoScan™ HD Array, которые содержат 1 млн. 900 тыс. непалиморфных маркеров для анализа aberrаций числа копий. Процедуры пробоподготовки, гибридизации и сканирования проводили в соответствии с протоколом производителя на системе Affymetrix GeneChip® Scanner

3000 7G (Affymetrix, USA). Для обработки результатов микрочипирования использовали программу «Chromosome Analysis Suite 4.1» (Affymetrix, USA), которая разработана специально для анализа результатов на матрице CytoScan™ HD Array. При помощи программы в хромосомах определяли несбалансированные хромосомные aberrации – делеции и амплификации (Loss и Gain), а также участки потери гетерозиготности (Loss of heterozygosity – LOH). В случае наличия «Loss» программа детектировала потерю копии гена, в случае «Gain» – к появлению трёх или четырёх копий гена.

**Статистическая обработка результатов.** Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., USA). Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое и среднюю квадратичную ошибку. Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Вилкоксона – Манна – Уитни. Различия между исследуемыми группами считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для анализа безметастатической выживаемости (БМВ) использовались кривые выживаемости, построенные по методу Каплана – Майера [16]. Сравнение статистической значимости различий между группами производилось с помощью log-rank теста.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе работы был оценен уровень экспрессии основных генов гомологичной рекомбинации в опухолевой ткани легкого у 46 пациентов (Рис. 1А). Установлено, что наименьшее среднее значение характерно для гена *BRCA2*:  $0,3 \pm 0,12$  и гена серин/треонин-протеинфосфатаза 2А (*PPP2R2A*):  $0,53 \pm 0,08$ . При этом наибольшее значение экспрессии показано для трех генов *CHEK2*, *CHEK1* и *RAD51L*:  $1,20 \pm 0,17$ ,  $1,74 \pm 0,21$  и  $1,93 \pm 0,54$ , соответственно.

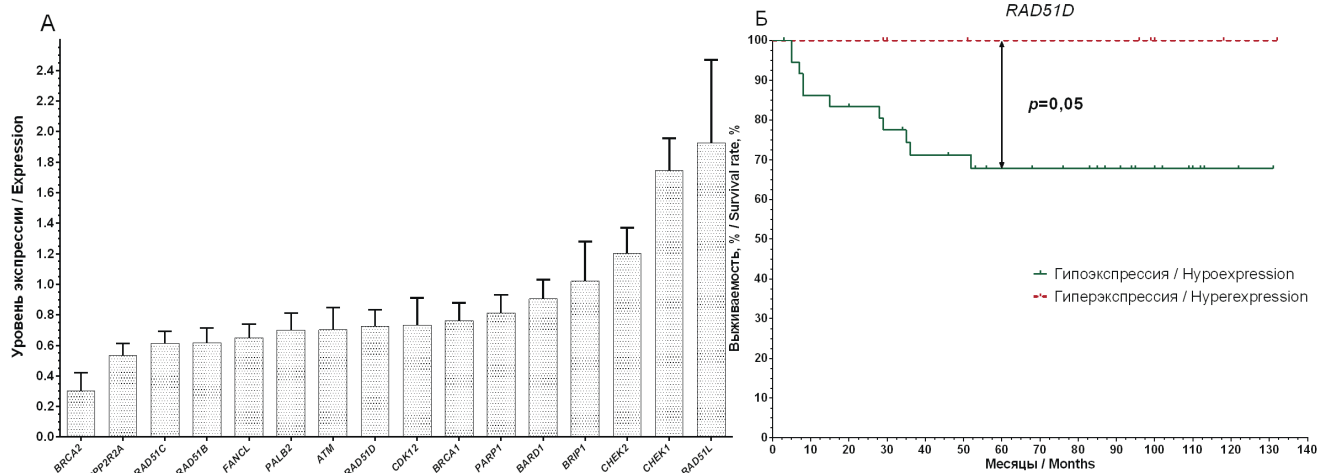
Далее с использованием метода Каплана – Майера была оценена связь БМВ с экспрессией генов ГР. В группе из 46 обследованных пациентов отдаленные метастазы развились у 11 (23,9 %) больных в сроки 5–52 месяцев от момента постановки диагноза. Однолетняя БМВ составила 87,8 %, 2-летняя – 85,0 %, 5-летняя – 68,6 %. С учетом того, что оценка уровня экспрессии исследуемых генов проходила относительно нормальной ткани, то согласно статистическим характеристикам нашей выборки пациентов можно разделить на две группы анализа: пациенты с гиперэкспрессией генов (экспрессия более 1) и группа гипoэкспрессии (экспрессия менее 1). Только для одного гена были показаны статистически значимые различия на пограничном уровне (Рис. 1Б). При гиперэкспрессии *RAD51D* наблюдается 100 % безметастатическая выживаемость по сравнению с группой с низкой экспрессией (67,5 %), log-rank test  $p = 0,05$ .

С учетом того, что существуют разные регуляторные механизмы экспрессии, то при помощи

микроматричного исследования были исследованы крупные хромосомные перестройки, приводящие к потере или увеличению количества копий гена, а также наличие участков потери гетерозиготности, в исследуемых генах. Установлено, что данные нарушения могут оказывать сильное влияние на экспрессионный

портрет генов и, как следствие, на химиочувствительность и репаративную активность опухолевых клеток.

Была оценена частота хромосомных aberrаций и участков потери гетерозиготности в исследуемых генах ГР в опухолевой ткани легкого у 111 больных (Табл. 2).



**РИС. 1.** Уровень экспрессии основных генов гомологичной рекомбинации в опухолевой ткани легкого (А) и кривые безметастатической выживаемости в зависимости от уровня экспрессии гена RAD51D (Б)

**FIG. 1.** The expression level of the main genes of homologous recombination in lung tumor tissue (A) and the curves of metastasis-free survival depending on the expression level of the RAD51D gene (B)

**ТАБЛИЦА 2**  
**ЧАСТОТА ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ГЕНАХ ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ В ОПУХОЛЯХ ЛЕГКОГО**

**TABLE 2**  
**FREQUENCY OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN HOMOLOGOUS RECOMBINATION GENES IN LUNG TUMORS**

Гены	Локализация	Хромосомные aberrации, абс. ч. (%)			Участки потери гетерозиготности	
		Gain	n	Loss	LOH	n
BRCA2	13q13.1	2 (1,8)	96 (86,5)	13 (11,7)	18 (16,2)	93 (83,8)
PPP2R2A	8p21.2	6 (5,4)	87 (78,4)	18 (16,2)	17 (15,3)	94 (84,7)
RAD51C	17q22	18 (16,2)	91 (82)	2 (1,8)	44 (39,6)	67 (60,4)
RAD51B	14q24.1	6 (5,4)	99 (89,2)	6 (5,4)	70 (63,1)	41 (36,9)
FANCL	2p16.1	13 (11,7)	97 (87,4)	1 (0,9)	23 (20,7)	88 (79,3)
PALB2	16p12.2	8 (7,2)	99 (89,2)	4 (3,6)	33 (29,7)	78 (70,3)
ATM	11q22.3	4 (3,6)	98 (88,3)	9 (8,1)	32 (28,8)	79 (71,2)
RAD51D	17q12	13 (11,7)	95 (85,6)	3 (2,7)	21 (18,9)	90 (81,1)
CDK12	17q12	13 (11,7)	95 (85,6)	3 (2,7)	21 (18,9)	90 (81,1)
BRCA1	17q21.31	21 (18,9)	85 (76,6)	5 (4,5)	57 (51,4)	54 (48,6)
PARP1	1q42.12	32 (28,8)	77 (69,4)	2 (1,8)	21 (18,9)	90 (81,1)
BARD1	2q35	2 (1,8)	104 (93,7)	5 (4,5)	18 (16,2)	93 (83,8)
BRIP1	17q23.2	11 (9,9)	98 (88,3)	2 (1,8)	79 (71,2)	32 (28,8)
CHEK2	22q12.1	13 (11,7)	91 (82)	7 (6,3)	28 (25,2)	83 (74,8)
CHEK1	11q24.2	8 (7,2)	92 (82,9)	11 (9,9)	15 (13,5)	96 (86,5)
RAD51L	1p34.1	8 (7,2)	98 (88,3)	5 (4,5)	39 (35,1)	72 (64,9)

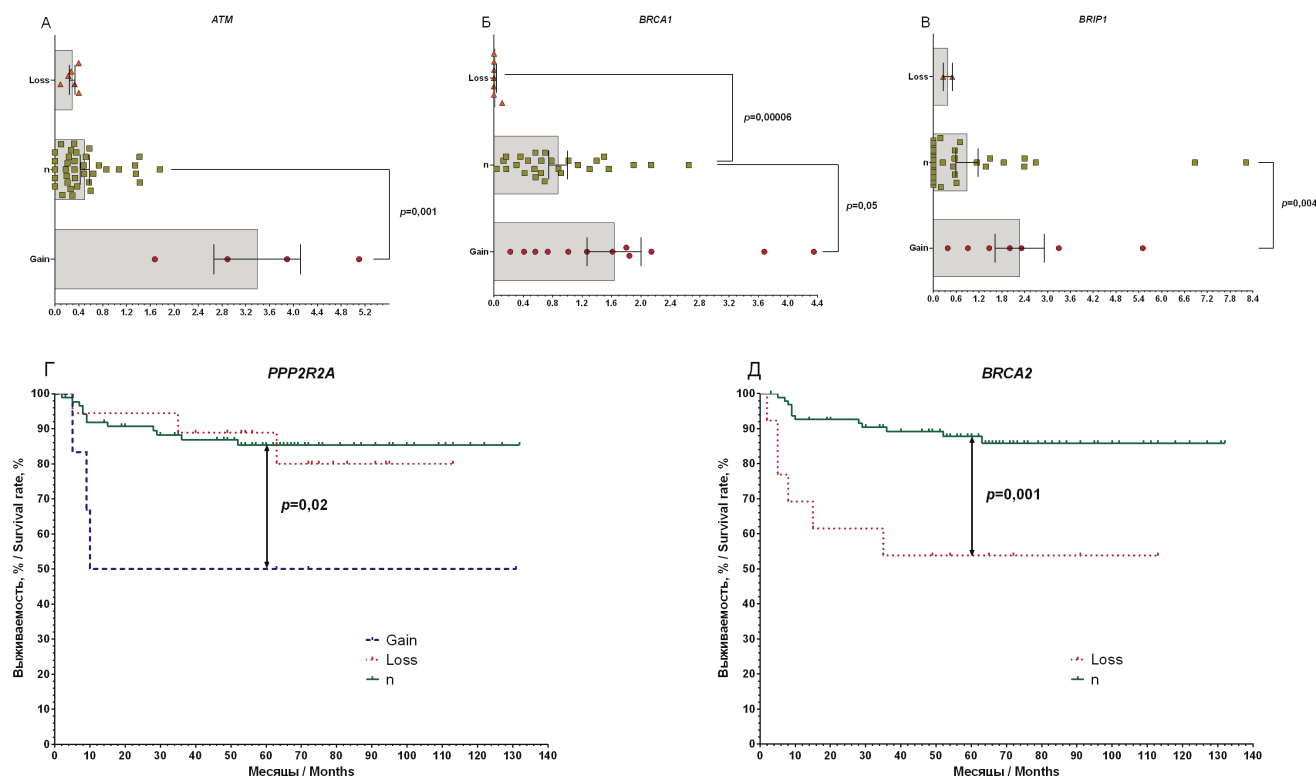
**Примечания:** Gain – увеличение копийности; Loss – делеция; n – нормальное количество копий гена (без изменений); LOH – loss of heterozygosity (участки потери гетерозиготности).

Показано, что наибольшая частота делеций наблюдается в генах *BRCA2* (11,7 %, 13/111 случаев), *PPP2R2A* (16,2 %, 18/111 случаев), *CHEK1* (9,9 %, 11/111 случаев). При этом высокая частота увеличения количества копий, в наибольшей степени, установлена для генов *PARP1* (28,8 %, 32/111 случаев), *RAD51C* (16,2 %, 18/111 случаев) и *BRCA1* (18,9 %, 21/111 случаев). Что касается участков потери гетерозиготности, то максимальные значения достигнуты в гене *BRIP1* (79/111 случаев, 71,2 %), кроме этого, 63,1 % и 51,4 % пациентов имеют потери гетерозиготности в генах *RAD51B* и *BRCA1*. Наименьшая частота потери гетерозиготности характерна для двух генов *CHEK1* и *PPP2R2A*: 13,5 % и 15,3 %, соответственно (15/111 и 17/111 случаев, соответственно).

Затем, имея значения экспрессии на исследуемые гены (для 46 пациентов), описанные ранее, мы оценили влияние наличия aberrаций числа копий ДНК и потери гетерозиготности на экспрессию этих генов (Рис. 2). В результате проведенного анализа получена прямая зависимость между увеличением количества копий в гене *ATM* и высоким уровнем экспрессии (Рис. 2А). Так среднее значение экспрессии при нормальном состоянии гена составляет  $0,5 \pm 0,07$  против  $3,39 \pm 0,72$ , при  $p = 0,001$ . Аналогичный результат показан для гена *BRIP1*: увеличение копийности сопряжено с гиперэкспрессией:  $0,88 \pm 0,29$  против  $2,27 \pm 0,67$ , соответственно

( $p = 0,004$ ) (Рис. 2В). В случае гена *BRCA1* установлено, что наличие делеции статистически значимо определяет низкий уровень экспрессии:  $0,02 \pm 0,01$  ( $p = 0,00006$ ), а увеличение числа копий высокий уровень:  $1,64 \pm 0,36$  ( $p = 0,05$ ), по сравнению с нормальной копийностью данного гена ( $0,87 \pm 0,12$ ) (Рис. 2Б).

Анализ выживаемости позволил установить, что наличие aberrантных состояний только в генах *PPP2R2A* и *BRCA1* влияют на данный показатель (Рис. 2Г и Д). В частности, при наличии увеличенного количества копий в гене *PPP2R2A* в операционном материале опухоли легкого показатель 5-летней безметастатической выживаемости составляет всего 50 %, по сравнению с нормальной копийностью при 85 % выживаемости (log-rank test  $p = 0,02$ ). Интересные данные показаны для гена *BRCA2*. Согласно ранее полученным данным [17], а также данным литературы, наличие делеции, равно как и иных механизмов подавления экспрессии гена должно влиять на формирование дефицита гомологичной рекомбинации и как следствие на более высокие показатели эффективности лечения. В данном случае для гена *BRCA2* наблюдается противоположная картина: при делеции показатель БМВ составляет 54 % против 88 % в норме (log-rank test  $p = 0,001$ ). Кроме этого, для части генов показана связь увеличения копийности с показателями БМВ (данные не представлены).



**РИС. 2.** Влияние наличия хромосомных aberrаций на уровень экспрессии генов *ATM* (А), *BRCA1* (Б) и *BRIP1* (В), кривые безметастатической выживаемости в зависимости от наличия aberrаций числа копий ДНК гена *PPP2R2A* (Г) и *BRCA1* (Д),  $n = 46$

**FIG. 2.** The influence of the presence of chromosomal aberrations and the level of expression of the genes *ATM* (A), *BRCA1* (Б) and *BRIP1* (В), curves of metastasis-free survival depending on the presence of aberrations in the number of DNA copies of the gene *PPP2R2A* (Г) and *BRCA1* (Д),  $n = 46$

В частности, для гена *RAD51C* показано, что при увеличении копийности показатель выживаемости составляет 70 %, что ниже по сравнению с нормой (86 %), при  $p = 0,1$ . Аналогичный результат характерен для гена *CHEK2*, 67 % против 85 %, при  $p = 0,06$ . Несмотря на то, что наличие участков потери гетерозиготности в исследуемой группе генов статистически значимо не связано с выживаемостью, для двух генов *ATM* и *BRIP1* показана выраженная тенденция ( $p = 0,06$  и  $p = 0,1$ ). При этом наличие потери гетерозиготности благоприятно влияет на отдаленные результаты лечения: 94 % и 87 % показатель 5-летней БМВ, соответственно для *ATM* и *BRIP1*. Когда как при нормальном состоянии показатель 80 % и 77 %, соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Вариации числа копий ДНК — это такой тип генетических вариаций, которые могут влиять на физиологию клетки и развитие различных заболеваний, нарушая функцию генов или изменяя их экспрессию. В опухолевых клетках это довольно таки частое явление, при этом наличие данного вида нарушений может быть связано с эффективностью лечения определенными химиопрепаратами и влиять на отдаленные результаты лечения [18]. Было установлено, что амплификация *CHEK1* вызывает гиперэкспрессию данного гена и связано с плохим прогнозом пациентов с раком легкого. При этом экспрессия гена варьирует в пределах одной опухоли, а клетки с высоким уровнем экспрессии более склоны к метастазированию [19].

Группа генов *RAD51* имеет решающее значение для процесса гомологичной рекомбинации, репарации и геномной стабильности, а также может играть роль в канцерогенезе и терапии рака [20]. Несмотря на то, что в нашей работе было показано, что высокая экспрессия *RAD51D* связана со 100 % БМВ, иные исследования показали, что экспрессия другого гена этой группы – *RAD51C* – была связана с резистентностью к химиотерапии (у 56 больных НМРЛ) на основе платины. В этих случаях высокая экспрессия *RAD51C* в 67 % случаев (23/34 больных) связана с отсутствием ответа на химиотерапию (стабилизация и прогрессирование), чем в группе с низкой экспрессией, где частота больных с отсутствием ответа на лечение составляет всего 36 % (8/24 больных),  $p = 0,021$  [20]. Кроме этого высокая экспрессия *RAD51C* тесно коррелировала с низкой общей выживаемостью ( $p = 0,036$ ) и выживаемостью без признаков заболевания ( $p = 0,02$ ) [20]. Интересно, что высокая экспрессия паралога *RAD51* при раке молочной железы также была связана с улучшением показателей выживаемости без прогрессирования ( $p < 0,01$ ) [21]. Противоположный результат показан при РЛ: высокий уровень экспрессии *RAD51* наблюдался в 29,4 % (100 из 340) случаев. Пациенты, опухоли которых демонстрировали высокий уровень экспрессии *RAD51*, показали значительно более короткую медиану общей выживаемости (19 против 68 месяцев в группе с низкой

экспрессией),  $p < 0,0001$  [22]. Установлено, что *RAD51D* сверхэкспрессируется во многих опухолях и особенно данное явление наблюдается в клетках с дефицитом *BRCA* [23]. Возможным объяснением этого может являться компенсация генетической нестабильности во время злокачественной прогрессии, вызванная наличием дефицита гомологичной рекомбинации [24]. В подтверждение этого, в литературе описано, что снижение экспрессии *BRCA1* часто сопровождается увеличением экспрессии *RAD51*, что связано с попытками клеток компенсировать ДГР. Однако такая компенсация не всегда эффективна и может наоборот приводить к повышенной геномной нестабильности, и, как следствие, иметь отражение в эффективности лечения [25].

Схожий результат относительно экспрессии показан для гена *PPP2R2A*. Kalev P. et al. показали, что уровень экспрессии *PPP2R2A* ниже в опухолевой ткани легкого по сравнению с нормой [26]. При этом, делеция или наличие участков потери гетерозиготности в данном гене, редкие события [27], которые коррелируют со снижением экспрессии, что в свою очередь связано с высокой чувствительностью опухолевых клеток PARP-ингибиторам [26].

Интересный результат получен для *BRCA2*. Мы показали, что уровень экспрессии данного гена в опухоли имеет наименьшее значение среди всех исследуемых генов ГР (Рис. 1) и наибольшую частоту делеций (Табл. 2) и это коррелировало с плохим прогнозом заболевания. Но согласно литературным данным, наличие ДГР в опухолевых клетках, обусловленного мутацией *BRCA2*, связано с чувствительностью к PARP-ингибиторам и ДНК-повреждающим агентам [28]. Так, результаты лечения пациента с метастатической аденокарциномой легкого показали, что при наличии герминальной патогенной мутации p.Phe2801LysfsTer11 наблюдался положительный ответ на олапариб после того, как болезнь имела резистентность к химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии и прогрессировала. Сочетание олапариба и анлотиниба позволило достичь частичной регрессии с увеличением выживаемости [29]. Хотя исследования на других локализациях (рак желудка, колоректальный рак и т.д.) показали, что гиперэкспрессия *BRCA2* обуславливает низкие показатели общей выживаемости (менее 20 %), при  $p < 0,001$  [30]. Что касается других генов системы гомологичной рекомбинации, установлено, что гены *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *PARP1* и т.д. имеют высокий предиктивный и прогностический потенциал при разных видах рака [13]. Несмотря на это, в нашем исследовании не было установлено статистически значимой связи исследуемых параметров с показателями выживаемости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведенной работе были изучены различные генетические маркеры, обладающие прогностическим потенциалом. Среди них особое значение имеет уровень экспрессии *RAD51D*, высокая

экспрессия которого связана со 100 % безметастатической выживаемостью, что делает этот маркер потенциально ценным для прогноза. Анализ хромосомных aberrаций выявил, что делеции в генах *BRCA2* и *PPP2R2A* существенно влияют на выживаемость и эффективность лечения. Наличие участков потери гетерозиготности в генах *ATM* и *BRIP1* оказались связаны с более благоприятным прогнозом, повышая показатели 5-летней выживаемости, но на уровне выраженной тенденции. Полученные данные важны с точки зрения понимания биологии опухолевых клеток и идентификации генов и маркеров, которые могут служить потенциальными предиктивными и прогностическими мишенями при лечении пациентов с раком легкого.

#### Финансирование

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-15-00169-П.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lim JU. Update on adjuvant treatment in resectable non-small cell lung cancer and potential biomarkers predicting postoperative relapse. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2022; 86(1): 14-22. doi: 10.4046/trd.2022.0081
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016; 11(1): 39-51. doi: 10.1097/jto.0b013e31812f3c1a
3. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(15): 2682-90. doi: 10.1200/jco.22.02546
4. Miyawaki E, Kenmotsu H, Shintani Y, Sekine I, Shukuya T, Takayama K, et al. Efficacy of platinum agents for stage III non-small-cell lung cancer following platinum-based chemoradiotherapy: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2022; 22(1): 342. doi: 10.1186/s12885-022-09441-3
5. Лактионов К, Артамонова Е, Бредер В, Горбунова В, Демидова И, Деньгина Н, и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2022; 12(3S2-1): 41-59. [Laktionov K, Artamonova E, Breder V, Gorbunova V, Demidova I, Dengina N, et al. Practical recommendations for drug treatment of non-small cell lung cancer. *Malignant neoplasms*. 2022; 12(3S2-1): 41-59. (In Russ.)].
6. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(21): 3552-9. doi: 10.1200/jco.2006.24.18\_suppl.7008
7. Petrelli F, Coiu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Ardine M, Barni S. Platinum rechallenge in patients with advanced NSCLC: a pooled analysis. *Lung Cancer*. 2013; 81(3): 337-42. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.06.022
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994; 266(5182): 66-71. doi: 10.1126/science.7545954
9. Marsit CJ, Liu M, Nelson HH, Posner M, Suzuki M, Kelsey KT. Inactivation of the Fanconi anemia/BRCA pathway in lung and oral cancers: implications for treatment and survival. *Oncogene*. 2004; 23(4): 1000-4. doi: 10.1038/sj.onc.1207256
10. Tsyganov MM, Rodionov EO, Pevzner AM, Ibragimova MK, Miller SV, Cheremisina OV, et al. Prognostic significance of ERCC1, RRM1, TOP1, TOP2A, TYMS, TUBB3, GSTP1 and BRCA1 mRNA expressions in patients with non-small-cell lung cancer receiving a platinum-based chemotherapy. *Journal of BUON: official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2020; 25(4): 1728-36.
11. Taron M, Rosell R, Felip E, Mendez P, Souglakos J, Ronco MS, et al. BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer. *Human molecular genetics*. 2004; 13(20): 2443-9. doi: 10.1093/hmg/ddh260
12. Hu X, Yang D, Li Y, Li L, Wang Y, Chen P, et al. Prevalence and clinical significance of pathogenic germline BRCA1/2 mutations in Chinese non-small cell lung cancer patients. *Cancer biology and medicine*. 2019; 16(3): 556. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0506
13. Knijnenburg TA, Wang L, Zimmermann MT, Chambwe N, Gao GF, Cherniack AD, et al. Genomic and molecular landscape of DNA damage repair deficiency across the cancer genome atlas. *Cell reports*. 2018; 23(1): 239-54. e6. doi: 10.3410/f.732976037.793546302
14. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(25): 2391-402. doi: 10.1056/nejmoa1910962
15. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic acids research*. 2001; 29(9): e45-e. doi: 10.1093/nar/29.9.e45
16. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*. 1958; 53(282): 457-81. doi: 10.2307/2281868
17. Tsyganov MM, Ibragimova MK, Garbukov EY, Bragina OD, Karchevskaya AA, Usynin EA, et al. Determination of BRCAness Phenotype in Breast Tumors for the Appointment of Neoadjuvant Chemotherapy Based on Platinum and Taxanes. *International journal of molecular sciences*. 2022; 24(1): 207. doi: 10.3390/ijms24010207
18. The TRD, Fernandez KCJ, Cruz MKDM, Moreno PGG, Nacario RC, Completo GC, et al. Comparative Copy Number Variation Profiling of GL01, an Immortalized

Non-small Cell Lung Cancer Cell Line Derived from a Filipino Patient, and A549 Lung Adenocarcinoma Cells. *Acta Medica Philippina*. 2024; 1(1): 1-15. doi: 10.47895/amp.vi0.10777

19. Tan Z, Chen M, Wang Y, Peng F, Zhu X, Li X, et al. CHEK1: a hub gene related to poor prognosis for lung adenocarcinoma. *Biomarkers in Medicine*. 2022; 16(2): 83-100. doi: 10.2217/bmm-2021-0919

20. Chen X, Qian D, Cheng J, Guan Y, Zhang B, Ding X, et al. High expression of Rad51c predicts poor prognostic outcome and induces cell resistance to cisplatin and radiation in non-small cell lung cancer. *Tumor Biology*. 2016; 37: 13489-98. doi: 10.1007/s13277-016-5192-x

21. Liu Y-C, Shen J. Meta-analysis of the association between overexpression of RAD51 family genes and prognosis and clinical features in breast cancer. *Scientific reports*. 2025; 15(1): 4229. doi: 10.1038/s41598-025-88763-1

22. Qiao G, Wu Y, Yang X, Zhong W, Xie D, Guan X, et al. High-level expression of Rad51 is an independent prognostic marker of survival in non-small-cell lung cancer patients. *British journal of cancer*. 2005; 93(1): 137-43. doi: 10.1016/s0169-5002(05)80265-x

23. Baker JL, Schwab RB, Wallace AM, Madlensky L. Breast cancer in a RAD51D mutation carrier: case report and review of the literature. *Clinical breast cancer*. 2015; 15(1): e71-e5. doi: 10.1016/j.clbc.2014.08.005

24. Martin RW, Orelli BJ, Yamazoe M, Minn AJ, Takeida S, Bishop DK. RAD51 up-regulation bypasses BRCA1 function and is a common feature of BRCA1-deficient

breast tumors. *Cancer research*. 2007; 67(20): 9658-65. doi: 10.1158/0008-5472.can-07-0290

25. Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. *Nature*. 2000; 408(6811): 429-32. doi: 10.1038/35044000

26. Kalev P, Simicek M, Vazquez I, Munck S, Chen L, Sojn T, et al. Loss of PPP2R2A inhibits homologous recombination DNA repair and predicts tumor sensitivity to PARP inhibition. *Cancer research*. 2012; 72(24): 6414-24. doi: 10.1158/0008-5472.can-12-1667

27. Cheng Y, Liu W, Kim S-T, Sun J, Lu L, Sun J, et al. Evaluation of PPP2R2A as a prostate cancer susceptibility gene: a comprehensive germline and somatic study. *Cancer genetics*. 2011; 204(7): 375-81. doi: 10.1016/j.cancer-gen.2011.05.002

28. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecologic oncology*. 2015; 137(2): 343-50. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.02.017

29. Wu C, Fan M, Hu Y. Response to olaparib in metastatic lung adenocarcinoma with germline BRCA2 mutation: a case report. *Anti-cancer drugs*. 2022; 33(1): e734-e7. doi: 10.1097/cad.0000000000001160

30. Wang G-H, Zhao C-M, Huang Y, Wang W, Zhang S, Wang X. BRCA1 and BRCA2 expression patterns and prognostic significance in digestive system cancers. *Human pathology*. 2018; 71: 135-44. doi: 10.1016/j.humpath.2017.10.032

#### Сведения об авторах

**Цыганов Матвей Михайлович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: TsyganovMM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

**Ибрагимова Марина Константиновна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: imk1805@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

**Цыденова Ирина Александровна** – младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; e-mail: tsydenova422@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2716-3075>

**Кравцова Екатерина Андреевна** – младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; e-mail: zdereva.e@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

**Баянбаева Айгерим Архатовна** – студент ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: aigerim.bayanbaeva2711@gmail.com

**Шарипханова Жансая** – студент ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: sharipkhanova.zhansaya@bk.ru

**Родионов Евгений Олегович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; e-mail: scorpion1612@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>

**Брагина Ольга Дмитриевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; e-mail: bragina\_od@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2289-9681>

**Мох Алена Андреевна** – аспирант, врач отделения торакальной онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; e-mail: alenamox@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3888-0632>

**Миллер Сергей Викторович** – доктор медицинских наук, заведующий отделением торакальной онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; e-mail: miller\_sv@sibmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5365-9840>

**Information about the authors**

**Matvey M. Tsyganov** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics of the Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: TsyganovMM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

**Marina K. Ibragimova** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics of the Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: imk1805@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

**Irina A. Tsydenova** – Junior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; e-mail: tsydenova422@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2716-3075>

**Ekaterina A. Kravtsova** – junior researcher at the Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center; e-mail: zdereva.e@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

**Aigerim A. Bayanbaeva** – student of the Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; e-mail: aigerim.bayanbaeva2711@gmail.com

**Zhansaya Sharipkhanova** – student of the Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: sharipkhanova.zhansaya@bk.ru

**Evgeny O. Rodionov** – Cand. Sc. (Med.), Senior Researcher at the Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; e-mail: scorpion1612@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>

**Olga D. Bragina** – Dr. Sc. (Med.), leading researcher at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center; e-mail: bragina\_od@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2289-9681>

**Alena A. Mokh** – postgraduate student, physician, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; e-mail: alenamox@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3888-0632>

**Sergey V. Miller** – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Thoracic Oncology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center; e-mail: miller\_sv@sibmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5365-9840>

## ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

### КЛИНИКО-ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ COVID-19 В ИРКУТСКЕ

Гомелля М.В.<sup>1</sup>,  
Крупская Т.С.<sup>1</sup>,  
Воржева А.Н.<sup>2</sup>,  
Миронова А.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ОГАУЗ «Городская Ивано-  
Матренинская детская клиническая  
больница» (664009, г. Иркутск,  
ул. Советская, 57, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Миронова Анастасия  
Витальевна,**  
e-mail: tav23\_97\_1997@mail.ru

#### РЕЗЮМЕ

**Введение.** У детей COVID-19 обычно протекает бессимптомно или в легкой форме, реже в среднетяжелой. В связи с этим изучение клинико-гемостазиологических особенностей гемостаза при легком и среднетяжелом течении COVID-19 у детей важно для оценки риска развития осложнений, так как существующие исследования в основном посвящены тяжелым случаям у взрослых и детей.

**Цель исследования.** Проанализировать клинико-гемостазиологические особенности у детей при различных степенях тяжести COVID-19 в Иркутске.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализировано 164 карты детей, госпитализированных с COVID-19 в ОГАУЗ «ГИМДКБ» и ОГБУЗ «ИОИКБ» в период с марта 2021 г. по февраль 2022 г, которым проводили исследование коагулограммы. Пациентов разделили на 2 группы: первая группа включала 85 детей с легкой степенью тяжести, вторая – 79 детей со среднетяжелой. Тяжелое течение – у 3 пациентов, которых перевели в ГБУЗ «ИГОДКБ». В работе анализировались клинические особенности и данные базовой коагулограммы, включающей 5 клоттинговых показателей и D-димер. Для статистической обработки применялись программы Microsoft Office 2019, Statistica Basic Academic 13.

**Результаты.** Среди детей с COVID-19 преобладали дети 5–15 лет без гендерных различий между группами. В основном заболевание имело легкую и среднюю степени тяжести. Среднетяжелое течение ассоциировалось с достоверным повышением фибриногена и D-димера, коррелирующим с лихорадкой и синдромом торакалгии. Укорочение АПТВ у детей со среднетяжелым течением коррелировало с одышкой.

**Заключение.** Несмотря на преобладание у детей легкой и средней степени тяжести COVID-19, важно контролировать коагулограмму, так как у значительной части детей со среднетяжелым течением выявлены высокие уровни D-димера и фибриногена, а также укорочение АПТВ, могут свидетельствовать о риске развития осложнений гемостаза и коррелируют с более выраженными клиническими симптомами. Очевидна необходимость дальнейших наблюдений и исследований влияния различных степеней тяжести COVID-19 на гемостаз для профилактики тяжелых осложнений.

**Ключевые слова:** гемостаз, клинические особенности, дети, COVID-19, коагулограмма, D-димер

Статья поступила: 10.06.2025  
Статья принята: 11.12.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Гомелля М.В., Крупская Т.С., Воржева А.Н., Миронова А.В. Клинико-гемостазиологические особенности у детей при различной степени тяжести COVID-19 в Иркутске. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 123-130. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.13

## CLINICAL AND HEMOSTATIC FEATURES IN CHILDREN WITH VARYING SEVERITY OF COVID-19 IN IRKUTSK

Gomellya M.V.<sup>1</sup>,  
Krupskaya T.S.<sup>1</sup>,  
Vorzhveva A.N.<sup>2</sup>,  
Mironova A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University  
(Krasnogo Vosstaniya, 1, Irkutsk 664003,  
Russian Federation)

<sup>2</sup> Ivano-Matreninskaya City Children's  
Clinical Hospital for Outpatient  
and Polyclinic Services (Trilissera, 105,  
Irkutsk 664047, Russian Federation)

Corresponding author:

**Anastasia V. Mironova,**  
e-mail: tav23\_97\_1997@mail.ru

### RESUME

**Introduction.** As pediatric COVID-19 is often asymptomatic or mild, investigating hemostatic and clinical features in these cases is vital for assessing complication risks, especially since existing research prioritizes severe manifestations.

**The aim.** Analysis of clinical and hemostatic features in children with varying severity of COVID-19 in Irkutsk.

**Materials and methods.** This retrospective study analyzed 164 medical records of children hospitalized with COVID-19 at the Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital and the Irkutsk Regional Infectious Diseases Hospital between March 2021 and February 2022. The participants were divided into two groups: the first group included 85 children with mild disease severity, and the second group comprised 79 children with moderate severity. Severe course was observed in 3 patients who were transferred to the Irkutsk Regional Infectious Diseases Hospital. We assessed clinical features and basic coagulogram parameters (5 clotting tests and D-dimer). Statistical analysis was performed using Microsoft Office 2019 and Statistica Basic Academic 13.

**Results.** Among children with COVID-19, children aged 5–15 years were predominant, with no gender differences between the groups. The disease was predominantly mild to moderate in severity. Moderate disease severity was associated with a significant increase in fibrinogen and D-dimer levels, which correlated with the duration of fever and the presence of thoracalgia syndrome. A shortening of APTT in children with a moderate disease course correlated with the presence of shortness of breath.

**Conclusions.** Despite the predominantly mild-to-moderate course of COVID-19 in children, monitoring coagulogram parameters is essential. A significant number of children with moderate severity show elevated D-dimer and fibrinogen levels, as well as shortened APTT, indicating a risk of hemostatic complications and correlating with more severe clinical symptoms. Further research is needed to understand how COVID-19 severity affects hemostasis and to prevent serious complications.

**Keywords:** hemostasis, clinical features, children, COVID-19, coagulogram, D-dimer

Received: 10.06.2025  
Accepted: 11.12.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Gomellya M.V., Krupskaya T.S., Vorzhveva A.N., Mironova A.V. Clinical and hemostatic features in children with varying severity of COVID-19 in Irkutsk. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 123-130. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.13

## ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г. COVID-19 стал глобальной проблемой здравоохранения [1-3]. Новая коронавирусная инфекция стремительно распространилась, вызвав пандемию, которая оказала значительное влияние на здоровье населения и экономику стран [2, 3].

Установлено, что дети и подростки с COVID-19 составляют 2,0–7,8 % от общего количества всех подтвержденных случаев [4-6]. При этом клинические проявления у детей имеют возрастные особенности: у детей младшего возраста чаще отмечаются гастроинтестинальные симптомы (диарея, рвота), тогда как у подростков преобладают респираторные проявления и лихорадка [4, 7]. Наиболее подвержены инфекции дети в возрасте от 11 до 17 лет. Большинство случаев протекают бессимптомно или в легкой форме [8-10]. Однако среднетяжелые формы характеризуются более длительной лихорадкой, частым сочетанием респираторного и абдоминального синдромов [8].

В апреле 2020 г. появились данные о развитии мультисистемного воспалительного синдрома у части детей с COVID-19, который сопровождается серьезными нарушениями в системе гемостаза [11-13]. Данные нарушения проявлялись в виде COVID-19-ассоциированной коагулопатии с протромботическими изменениями и имели схожие характеристики с теми, что наблюдались у взрослых пациентов с тяжелыми формами заболевания [14-16]. При этом пациенты с длительной лихорадкой и мультисистемным поражением имели значительно повышенный риск развития нарушений гемостаза [17].

Согласно большинству исследований, основной механизм нарушений гемостаза у пациентов с COVID-19, вероятно, связан с тропностью нового коронавируса к эндотелию сосудов, что приводит к эндотелииту и коагулопатии с риском развития тромбоза [16, 18]. У детей с COVID-19 гиперкоагуляционный синдром включает увеличение уровня тромбина, D-димера, удлинение протромбинового времени и снижение фибринолиза [8, 19]. В настоящее время среди механизмов развития гиперкоагуляции при COVID-19 обсуждаются гипервоспалительные процессы, активация нейтрофильных внеклеточных ловушек и тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, фактора свертывания крови VIII [20, 21].

Несмотря на значительное количество исследований гемостаза при COVID-19, большинство работ сосредоточено на лабораторных изменениях у взрослых пациентов и детей с тяжелыми формами заболевания. В то же время клинико-гемостазиологические особенности у детей при легком и среднетяжелом течении инфекции остаются малоизученными.

Особый интерес представляют оптимальные клинические и диагностические критерии, терапевтические подходы для профилактики, лечения тромбовоспаления, которое является ключевым звеном патогенетического механизма COVID-19.

## ЦЕЛЬ

Проанализировать клинико-гемостазиологические особенности у детей при различных степенях тяжести COVID-19 в Иркутске.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно были проанализированы медицинские карты 164 детей с подтвержденным диагнозом COVID-19, проходивших стационарное лечение в ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» и ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» с марта 2021 г. по февраль 2022 г. В исследование были включены пациенты с легкой или средней степенью тяжести заболевания (оценка тяжести по WHO Clinical Progression Scale), имеющие клиническое и лабораторное подтверждение COVID-19 (выявление SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки методом ПЦР), а также результаты коагулограммы. Возраст детей варьировал от 1 месяца до 18 лет. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» (протокол № 4 от 20.01.2021) и соответствовал принципам Хельсинкской декларации.

Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующих соматических заболеваний, хронической и аутоиммунной патологии, онкологических заболеваний, прием антикоагулянтов или антиагрегантов, а также отсутствие результатов коагулограммы и лабораторного подтверждения инфекции.

Проанализированы коагулограммы 164 пациентов, включавшие параметры: активированное парциальное тромбoplastиновое время (АПТВ), протромбиновое время по Квику (ПВ по Квику), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), фибриноген, D-димер. Исследование клоттинговых показателей коагулограммы проводили на автоматическом анализаторе коагуляции STA-R Evolution (Roche Diagnostics, Швейцария) Sysmex CS-5100 (Sysmex Corp., Япония), уровень D-димера на коагулометре с моноклональными антителами на латексе. Оценка отклонений параметров коагулограммы проводилась путем сопоставления с референсными значениями для соответствующих возрастных групп и регламентированными внутренними стандартами диагностических лабораторий, базирующимися на актуальных клинических руководствах (АПТВ норма 28–40 сек.; ПВ по Квику 70–140 %; МНО 1,0; ТВ 14–21 сек.; фибриноген 2–4 г/л; D-димер < 250 нг/мл) [22].

Дети с клиническими проявлениями заболевания и изменениями в коагулограмме были распределены на 2 группы. Первая группа включала 85 детей с легкой степенью тяжести COVID-19, включающей 43 мальчика (50,6 %) и 42 девочки (49,4 %) со средним возрастом  $12 \pm 2,1$  года. Вторая группа – 79 детей со средней степенью тяжести заболевания, включающей 41 (51,9 %)

мальчика и 38 (48,1 %) девочек со средним возрастом  $11 \pm 1,8$  года.

Для статистической обработки собранных данных применялись программные пакеты Microsoft Office 2019, Statistica Basic Academic 13. В начале исследования был осуществлен расчет необходимого размера случайной выборки. Для оценки взаимосвязей между качественными переменными использовался критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона с поправкой Йейтса, а в случаях малых выборок – точный критерий Фишера. При межгрупповом анализе количественных показателей использовались параметрические и непараметрические методики: *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок и *U*-критерий Манна – Уитни. Влияние параметров оценивалось с использованием 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Результаты анализа представлены в виде медиан (Me), а также первого и третьего квартилей в формате  $[Q_{0,25}; Q_{0,75}]$ . Для оценки связи между параметрами коагулограммы и клиническими показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена (*r*). Отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом рассчитывалось с использованием бинарной логистической регрессии. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне  $p \leq 0,05$  [23].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемых группах не обнаружено статистически значимых различий по полу ( $p = 0,72$ ). Медианные показатели возраста детей и соответствующие квартили в обеих группах составили 12 [6;15] и 11 [5;15] лет, при этом разница между группами оказалась статистически незначимой ( $p = 0,30$ ). Среди детей с нарушениями гемостаза легкая форма течения заболевания наблюдалась у 53,0 %, среднетяжелая – у 45,0 %, а тяжелая – у 2,0 %.

**ТАБЛИЦА 1**  
**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У ДЕТЕЙ С ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ COVID-19**

Симптом	Группа 1, % [95 % ДИ] (n=85)	Группа 2, % [95 % ДИ] (n=79)	<i>p</i> -значение
Лихорадка	61 [49-71] (n=52)	78 [65-88] (n=62)	<b>0,02</b>
Кашель	37 [28-49] (n=31)	51 [41-63] (n=40)	<b>0,0001</b>
Одышка	13 [6-21] (n=11)	33 [24-45] (n=26)	<b>0,0001</b>
Ринит	23 [14-33] (n=20)	34 [25-46] (n=27)	<b>0,04</b>
Синдром торакалгии	0	5 [1-11] (n=4)	<b>0,03</b>
Гастроинтестинальные симптомы	16 [8-25] (n=14)	17 [11-28] (n=13)	0,65
Экзантема	6 [2-12] (n=5)	7 [3-17] (n=6)	0,42
Аносмия	4 [1-9] (n=3)	5 [2-13] (n=4)	0,51

**Примечания:** 1 группа – дети с легкой степенью тяжести COVID-19; 2 группа – дети со средней степенью тяжести COVID-19; *n* – численность группы; *p* – статистическая значимость различий показателя между группой 1 и группой 2 (критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса).

Результаты исследования выявили значимые различия в клинической картине COVID-19 у детей в зависимости от степени тяжести заболевания (табл. 1). Во второй группе лихорадка наблюдалась значительно чаще (78,0 % [65–88]) по сравнению с первой группой (61,0 % [49–71]) ( $p_{1-2} = 0,02$ ). При анализе респираторных симптомов было установлено, что кашель встречался у 51,0 % [41–63] детей против 37,0 % [28–49] в первой группе ( $p_{1-2} = 0,0001$ ), а частота одышки во второй группе превышала аналогичный показатель первой группы в 2,5 раза (33,0 % [24–45] против 13,0 % [6–21]) ( $p_{1-2} = 0,0001$ ) (табл. 1).

Следует отметить, что ринит и синдром торакалгии имели разную частоту встречаемости между группами. Во второй группе ринит наблюдался у 34,0 % [25–46] пациентов против 23,0 % [14–33] в первой группе ( $p_{1-2} = 0,04$ ), тогда как синдром торакалгии отмечался исключительно во второй группе (5,0 % [1–11]) ( $p = 0,03$ ). В отличие от этих симптомов частота гастроинтестинальных, кожных проявлений и аносмии не имела статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Медианные значения и квартили показателей коагулограммы и уровня D-димера при легкой и средней степени тяжести COVID-19 у детей г. Иркутска представлены в таблице 2, из которой видно, что медиана уровня D-димера во второй группе исследования значительно превышала аналогичный показатель первой группы ( $p = 0,002$ ). По другим клоттинговым параметрам коагулограммы статистически значимых различий выявлено не было.

При анализе частоты изменений клоттинговых параметров коагулограммы у детей с COVID-19 отмечено: во второй группе укорочение АПТВ в 10,7 % [4,1; 20,5] случаев, что превышало аналогичный показатель первой группы (3,5 % [0,5; 11]) ( $p_{1-2} = 0,15$ ) (табл. 3). Удлинение АПТВ встречалось с сопоставимой частотой в обеих группах (18,0 % [10,3; 30,1] против 15,0 % [8,6; 28,2])

**TABLE 1**  
**PREVALENCE OF CLINICAL SYMPTOMS IN CHILDREN WITH MILD AND MODERATE SEVERITY OF COVID-19**

( $p_{1-2} = 0,68$ ). Необходимо отметить, что укорочение АПТВ во второй группе имело статистически значимую корреляцию с наличием одышки у детей ( $p = 0,03$ ).

Значимых различий изменений показателя ПВ по Квику между группами исследования не было выявлено ( $p_{1-2} = 0,88$ ).

ТВ было удлинено с несколько большей частотой во второй группе – в 23,5 % [11,2; 64,1], тогда как в первой группе – в 21,5 % [10,3; 61,2] ( $p_{1-2} = 1,0$ ).

Наиболее выраженные межгрупповые различия касались показателей фибриногена и D-димера. Во второй группе уровень фибриногена был выше у 14,2 % [7,3; 25,6] против 8,6 % [3,6; 19,7] в первой группе

( $p_{1-2} = 0,05$ ), что ассоциировалось с наличием лихорадки (OR=1,9; 95% ДИ: 1,1–3,3).

Кроме того, концентрация D-димера во второй группе была увеличена у 27,0% [14,4; 42,2] детей по сравнению с 6,0 % [0,9; 18,1] в первой группе ( $p_{1-2} = 0,01$ ), демонстрируя корреляционные связи как с лихорадкой (OR=2,1; 95% ДИ: 1,2–3,8), так и с синдромом торакалгии (OR=3,2; 95% ДИ: 1,5–6,7).

У трех пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом при COVID-19 наблюдалось выраженное увеличение фибриногена до 5,9 г/л и D-димера до 1903,2 нг/мл, которые коррелировали с гастроинтестинальными симптомами и лихорадкой [11, 24, 25].

**ТАБЛИЦА 2**  
**КЛОТТИНГОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА И D-ДИМЕРА У ДЕТЕЙ С ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ COVID-19**

**TABLE 2**  
**CLOTTING PARAMETERS OF HEMOSTASIS AND D-DIMER IN CHILDREN WITH MILD AND MODERATE SEVERITY OF COVID-19**

Параметры	Медиана, 25-75 %		p-значение
АПТВ, сек.	1 группа (n=84) 35,10 [31,3-37,4]	2 группа (n= 75) 33,6 [31,5-38,2]	0,52
ПВ по Квику, %	1 группа (n=59) 78,85 [65,2-90,4]	2 группа (n=48) 85,3 [64,9-99,7]	0,34
МНО	1 группа (n=79) 1,1 [1,05-1,3]	2 группа (n=70) 1,1 [1-1,2]	0,3
ТВ, сек.	1 группа (n=27) 18,5 [17,7-19,6]	2 группа (n=25) 18,45 [16,9-19,4]	1,1
Фибриноген, г/л	1 группа (n=82) 2,78 [2,6-3,8]	2 группа (n=77) 2,81 [2,5-3,7]	0,98
D-димер, нг/мл	1 группа (n=54) 76,7 [30,2-146,5]	2 группа (n=55) 148,1 [75,1-269,1]	<b>0,002</b>

**Примечания:** 1 группа – дети с легкой степенью тяжести COVID-19; 2 группа – дети с средней степенью тяжести COVID-19; n – численность группы; p – статистическая значимость различий показателя между группой 1 и группой 2 (U-критерий Манна – Уитни).

**ТАБЛИЦА 3**  
**ЧАСТОТА ИЗМЕНЕНИЙ КЛОТТИНГОВЫХ ПАРАМЕТРОВ КОАГУЛОГРАММЫ И ИХ СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ У ДЕТЕЙ С ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ COVID-19**

**TABLE 3**  
**PREVALENCE OF CHANGES IN COAGULATION CLOTTING PARAMETERS AND THEIR ASSOCIATION WITH CLINICAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH MILD TO MODERATE COVID-19**

Изменение параметра	Группа 1, % [95 % ДИ] (n=85)	Группа 2, % [95 % ДИ] (n=79)	p-значение
Укорочение АПТВ	3,5 [0,5; 11]	10,7 [4,1; 20,5]	0,15
Удлинение АПТВ	18 [10,3; 30,1]	15 [8,6; 28,2]	0,68
Снижение ПВ по Квику	26 [15,3; 42,7]	23 [11,2; 40,8]	0,88
Удлинение ТВ	23,5 [11,2; 64,1]	21,5 [10,3; 61,2]	1,0
Повышение фибриногена	8,6 [3,6; 19,7]	14,2 [7,3; 25,6]	<b>0,05</b>
Повышение D-димера	6 [0,9; 18,1]	27 [14,4; 42,2]	<b>0,01</b>

**Примечания:** 1 группа – дети с легкой степенью тяжести COVID-19; 2 группа – дети с средней степенью тяжести COVID-19; n – численность группы; p – статистическая значимость различий показателя между группой 1 и группой 2 (U-критерий Манна – Уитни, критерий  $\chi^2$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Среди всех случаев COVID-19 лишь небольшая доля приходится на детей и подростков [4, 21]. В основном дети переносят новую коронавирусную инфекцию в бессимптомной форме или имеют легкую, среднюю степени тяжести и лишь у небольшой части возникает мультисистемный воспалительный синдром [11, 12, 25]. Аналогичное распределение по частоте тяжести COVID-19 мы наблюдали и в нашем исследовании у детей Иркутска.

В исследованиях ученых многих стран установлено, что чаще всего COVID-19 у детей развивается в возрасте 7–13 лет [4, 8, 9]. В нашем исследовании преобладали дети 5–15 лет. Это различие может быть связано как с региональными особенностями, так и с различной эпидемиологической ситуацией в период проведения исследований.

Клиническая картина COVID-19 у обследованных нами детей варьировала в зависимости от степени тяжести заболевания. Большинство случаев COVID-19 у детей Иркутска имели легкую или среднюю степени тяжести, что согласуется с данными других исследователей, которые выявили, что более 90 % всех пациентов имели бессимптомную, легкую или среднюю степени тяжести [8, 9, 22]. При легкой степени тяжести преобладали катаральные симптомы: ринит, кашель при полном отсутствии признаков дыхательной недостаточности. Средняя степень тяжести характеризовалась более выраженной респираторной симптоматикой. Лихорадка встречалась достоверно чаще в группе со средней степенью тяжести, что согласуется с научными данными о более длительной температурной реакции при умеренных и тяжелых формах заболевания [8]. Особого внимания заслуживает увеличение частоты одышки и появление синдрома торакалгии при среднетяжелом течении, что является важным клиническим маркером ухудшения состояния у детей [7, 26].

За все годы пандемии COVID-19 у взрослых пациентов были проведены многочисленные исследования гемостаза и выявлено, что для легких форм характерны нормальные показатели, для среднетяжелых и тяжелых – разнообразные изменения в зависимости от степени тяжести заболевания (удлинение или укорочение АПТВ, нормальные значения или удлинение ПВ, а также ТВ, повышение концентрации фибриногена и D-димера) [19, 26].

Исследования гемостаза при COVID-19 у детей не так многочисленны, как у взрослых, и в основном проводились при мультисистемном воспалительном синдроме [22, 25].

В нашем исследовании анализ клоттинговых параметров базовой коагулограммы выявил значимые различия между группами. У детей с легкой степенью тяжести COVID-19 показатели были в пределах нормальных значений, что перекликается с результатами других научных работ [8, 18, 27]. У одной трети детей Иркутска со средней степенью тяжести COVID-19 отмечалось повышение фибриногена и D-димера, что коррелировало

с наличием лихорадки и синдромом торакалгии. Эти данные подтверждают взаимосвязь выраженного воспалительного ответа и активации коагуляции при COVID-19, что, несомненно, является фактором риска развития тяжелых осложнений, в том числе со стороны гемостаза [19, 27]. Согласно большинству исследований почти у 50 % пациентов с COVID-19 зарегистрированы повышенные значения D-димера, а также повышение концентрации фибриногена, как у пациентов в реанимации, так и с нетяжелым течением [9, 10, 18, 28].

В нашем исследовании укорочение АПТВ, выявленное у 10,7 % пациентов со средней степенью тяжести, коррелировало с одышкой, что не исключает ранние признаки активации коагуляции. Основная часть исследователей не выявила изменений АПТВ, однако есть работы, сообщающие об удлинении АПТВ как при тяжелом, так и при легком течении при отсутствии разницы между группами, в это время другие авторы наблюдали более выраженное удлинение АПТВ при тяжелом течении [26, 29, 30].

Многие авторы сообщают, что при длительных и тяжелых симптомах COVID-19 зарегистрировано статистически значимо более низкое ПВ по Квику по сравнению с легкими симптомами (53 % против 36 %), в то время как другие показатели коагулограммы не показали существенных различий [18, 26]. ПВ по Квику у наших пациентов было укорочено в 26 % случаев без корреляции с клиническими проявлениями. ТВ в большинстве работ при COVID-19 у детей не менялось, как и в нашем исследовании.

У 3 детей с тяжелым COVID-19 и мультисистемным воспалительным синдромом, которых перевели в ГБУЗ «ИГОДКБ», наблюдались выраженные гиперкоагуляционные изменения: резкое увеличение фибриногена (5,9 г/л) и D-димера (1903,2 нг/мл), что согласуется с данными других исследований [9, 16, 24, 27]. У таких пациентов развивается эндотелиопатия, тромбоцитопатия и COVID-19-ассоциированная коагулопатия («тромбовоспаление» или «иммунотромбоз»), характеризующиеся высоким D-димером, фибриногеном и часто тромбоцитопенией [27, 29, 30].

Таким образом, в проведенном нами исследовании наиболее выраженные клинические проявления, значимые изменения скрининговых показателей базовой коагулограммы и D-димера наблюдались у детей при среднетяжелых формах COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19, несомненно, оказала влияние и на здоровье детей, несмотря на их меньшую заболеваемость и смертность по сравнению со взрослыми. Количество публикаций, касающихся исследований гемостаза при легкой и средней степенях тяжести COVID-19 у детей, к сожалению, немногочисленны.

В большинстве случаев новая коронавирусная инфекция у детей г. Иркутска имеет легкую степень тяжести и не сопровождается изменениями в базовой

коагулограмме. При средней степени тяжести одна треть детей г. Иркутска имеет протромботические изменения (увеличение уровня фибриногена, концентрации D-димера). Данные изменения ассоциируются с лихорадкой и синдромом торакалгии, что подчеркивает их потенциальную роль как маркеров риска осложнений, в том числе со стороны гемостаза. При мультисистемном воспалительном синдроме при COVID-19 могут наблюдаться выраженные тромбогеморрагические изменения.

В заключение следует подчеркнуть, что проведенное нами исследование важно для понимания COVID-ассоциированных нарушений гемостаза в педиатрической практике. Выявленные клинико-гемостазиологические особенности при легкой и средней степени тяжести COVID-19 у детей вносят вклад в более эффективное прогнозирование и профилактику тромботических осложнений у детей. Полученные данные обосновывают необходимость исследования базовой коагулограммы и D-димера даже при умеренно выраженной клинической картине заболевания.

#### Финансирование

Все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

#### Конфликт интересов

Все авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Актуальная эпидемиологическая ситуация в России и мире. Роспотребнадзор. [Current Epidemiological Situation in Russia and Worldwide. Rospotrebnadzor. (In Russ.)]. URL: [https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono\\_virus/epid.php](https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php) [date of access: ]
2. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int> [date of access: ]
3. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: 276-88. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
4. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19 и дети. *Пульмонология.* 2020; 30(5): 609-628. [Namazova-Baranova LS, Baranov A.A. COVID-19 and Children. *Pulmonology.* 2020; 30(5): 609-628. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628
5. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99(6): 57-62. [Gorelov AV, Nikolaeva SV, Akimkin VG. New Coronavirus Infection COVID-19: Features of the Course in Children in the Russian Federation. *Pediatric Journal named after G.N. Speransky.* 2020; 99(6): 57-62. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62>
6. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(6): 469-477. doi: 10.1097/INF.0000000000002700
7. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancelli L et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4(9): 653-61. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
8. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 among Children in China. *Pediatrics.* 2020; 145(6): 20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
9. Ben-Shimol S, Livni G, Megged O, Greenberg D, Danino D. COVID-19 in a Subset of Hospitalized Children in Israel. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021; 10(7): 757-765. doi: 10.1093/jpids/piab035
10. Del Borrello G, Giraudo I, Bondone C, et al. SARS-CoV-2 associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: a Single Centre Observational Study. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(2): 522-530. doi: 10.1111/jth.15216
11. Овсянников Д.Ю., Новикова Ю.Ю., Абрамов Д.С., Анджель А.Е., Глазырина А.А. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клинико-морфологические сопоставления. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99(6): 119-126. [Ovsyannikov DYU, Novikova YuYu, Abramov DS, Andzhel AE, Glazyrina AA, et al. Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with New Coronavirus Infection (COVID-19): Clinicopathological Comparisons. *Pediatric Journal named after G.N. Speransky.* 2020; 99(6): 119-126. (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-119-126
12. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children.* 2020; 7(7): 69. doi: 10.3390/children7070069
13. Moreno-Galarraga L, Urretavizcaya-Martínez M, Alegría Echauri J, García Howard M, et al. SARS-CoV-2 infection in children requiring hospitalization: the experience of Navarra, Spain. *World J Pediatr.* 2020; 16(6): 614-622. doi: 10.1007/s12519-020-00393-x
14. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J et al. Multi-system inflammatory syndrome in children and adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2021; 38: 51-57. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001
15. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* 2020; 41(7): 1391-1401. doi: 10.1007/s00246-020-02391-2
16. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S, Reed J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol.* 2021; 93: 424-433. doi: 10.1002/jmv.26224
17. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, et al. Multisystem inflammatory syndrome

in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2021; 385(1): 23-34. doi: 10.1056/NEJMoa2021680

18. Boyarchuk O, Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L. Coagulation profile in hospitalized children with COVID-19: pediatric age dependency and its impact on long COVID development. *Front Immunol.* 2024; 15: 1363410. doi: 10.3389/fimmu.2024.1363410

19. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-COV-2. *Судебная медицина.* 2020; 6(2): 8-30. [Kogan EA, Berezovskiy YuS, Protsenko DD, Bagdasaryan TR, Gretsov EM, et al. Pathological Anatomy of SARS-CoV-2 Infection. *Forensic Medicine.* 2020; 6(2): 8-30. (In Russ.).] doi: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30

20. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432

21. Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatr Respir Rev.* 2020; 35: 20-24. doi: 10.1016/j.prrv.2020.06.004

22. Рукавицын О.А., Игнатьев С.В., Румянцев А.Г. Система гемостаза. Теоретические основы и клиническая практика: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. [Rukavitsyn OA, Ignatiev SV, Romyantsev AG. Hemostasis System: Theoretical Foundations and Clinical Practice: National Guidance. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russ.).] <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970484975.html>. [date of access: ].

23. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика; 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Petrie A, Sabin K. *Medical statistics at a glance*; 3rd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.).]

24. Tam H, El Tal T, Go E, Yeung RSM. Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19: a spectrum of diseases with many names. *CMAJ.* 2020; 192(38): 1093-1096. doi: 10.1503/cmaj.201600

25. Брегель Л.В., Костик М.М., Фелль Л.З., Ефремова О.С., Крупская Т.С. и др. Болезнь Kawasaki и мульти-системный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99(6): 209–219. [Bregel LV, Kostik MM, Fell LZ, Efremova OS, Krupskaya TS, et al. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 infection. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2020; 99(6): 209-219. (In Russ.).] doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219

26. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline, 13 January 2023. Geneva: WHO; 2023. URL: <https://reliefweb.int/report/world/clinical-management-covid-19-living-guideline-13-january-2023>. [date of access: ].

27. Гомелля М.В., Татаринова А.В., Крупская Т.С., Рычкова Л.В. Особенности нарушений системы гемостаза при COVID-19 у детей (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica.* 2021; 6(3): 142-153. [Gomellya MV, Tatarinova AV, Krupskaya TS, Rychkova LV. COVID-19-associated coagulopathy in children and adolescents. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021; 6(3): 142-153. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.15

28. Zabeida A, Winikoff R, Pelland-Marcotte MC, Charlebois J, Sabapathy C. COVID-19-associated coagulopathy in children: A multicenter observational cohort study. *Pediatr Blood Cancer.* 2023; 70(1): 30079. doi: 10.1002/pbc.30079

29. Schramm W, Seitz R, Gurtler L. COVID-19-associated coagulopathy – Hypothesis: Are Children protected due to enhanced thrombin inhibition by higher  $\alpha$ 2-Macroglobulin ( $\alpha$ 2-M)? *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9): 2416-2418. doi: 10.1111/jth.15013

30. Akca UK, Kesici S, Ozsurekci Y, Aykan HH, Batu ED, et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. *Rheumatol Int.* 2020; 40(12): 2105–2115. doi: 10.1007/s00296-020-04701-6

#### Сведения об авторах

**Гомелля Марина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней и детских инфекций ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: [marina\\_gomellya@mail.ru](mailto:marina_gomellya@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0441-4548>

**Крупская Тамара Семёновна** – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней и детских инфекций ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: [krupskaya-tamara@mail.ru](mailto:krupskaya-tamara@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0285-3627>

**Воржева Альбина Николаевна** – заместитель главного врача ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» по амбулаторно-поликлинической службе; e-mail: [albina001@gmail.com](mailto:albina001@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0000-5802-6789>

**Миронова Анастасия Витальевна** – ассистент кафедры детских болезней и детских инфекций ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: [tav23\\_97\\_1997@mail.ru](mailto:tav23_97_1997@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0002-7774-4836>

#### Information about authors

**Marina V. Gomellya** – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University; e-mail: [marina\\_gomellya@mail.ru](mailto:marina_gomellya@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0441-4548>

**Tamara S. Krupskaya** – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Children's Diseases and Children's Infections Irkutsk State Medical University; e-mail: [krupskaya-tamara@mail.ru](mailto:krupskaya-tamara@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0285-3627>

**Albina N. Vorzheva** – Deputy Chief Physician of the Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital for Outpatient and Polyclinic Services; e-mail: [albina001@gmail.com](mailto:albina001@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0000-5802-6789>

**Anastasia V. Mironova** – Pediatrician, Assistant of the Department of Children's Diseases and Children's Infections Irkutsk State Medical University; e-mail: [tav23\\_97\\_1997@mail.ru](mailto:tav23_97_1997@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0002-7774-4836>

# ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

## АНАЛИЗ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ ЛИЦ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ СТРЕССОМ

Усов К.И.<sup>1</sup>,  
Дарижапова М.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственный университет просвещения (105005, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Басманный, ул. Радио, д. 10А, стр. 2, Россия)

<sup>2</sup> Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова (670000, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, д. 24, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Усов Константин Ильич**,  
e-mail: konstausov@ya.ru

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** В современной психологии недостаточно данных о специфике развития посттравматических стрессовых расстройств, в частности нарушений в эмоциональной сфере у личностей, столкнувшихся с чрезвычайными жизненными ситуациями (военные действия, насилие, утрата близкого и пр.) в сравнении с людьми, которые перенесли коронавирусную инфекцию.

**Цель.** Провести теоретический анализ проблемы и эмпирически изучить особенности проявлений личности с признаками посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), апробировать способы психологической помощи пациентам, перенесшим психотравмирующий стресс.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 45 респондентов взрослого возраста (25–45 лет). Используемые в исследовании методики включают структурированное клиническое диагностическое интервью – СКИД (SCID), клиническую диагностическую шкалу (CAPS), Фрайбургский личностный опросник (FPI), шкалу психологического стресса PSM-25 Лемура – Тесье – Филлиона, тест самооценки стрессоустойчивости С. Коухена и Г. Виллиансона, The Test of Self-Conscious Affect TOSCA Дж. П. Тангняя и тест-опросник депрессии А. Бека. Применялись методы описательной статистики, U-критерий Манна – Уитни, коэффициент r-Спирмена.

**Результаты.** Выявлены сходные эмоциональные состояния, возникающие у лиц с психотравматическим стрессовым расстройством по разным причинам. При этом в числе одной из групп респондентов-участников исследования были также лица, перенесшие коронавирус. В данном случае обязательным было признание человеком наличия у себя характерных для психотравмы признаков. Обосновано, что эмоциональные проявления сходны в разных ситуациях ПТСР. В ходе изучения особенностей проявления эмоциональных состояний при ПТСР у респондентов разных групп было выявлено, что степень выраженности ПТСР сопровождается частотой и интенсивностью переживаемых ощущений, переживанием депрессии, напряженности в стрессе, переживанием вины и стыда.

**Заключение.** Материалы работы в дальнейшем могут стать основой для работы в части выявления системы детерминант преодоления посттравматических стрессовых состояний и проведения их коррекции. Разработанная нами программа может использоваться при оказании помощи лицам с ПТСР.

**Ключевые слова:** коронавирус, посттравматическое стрессовое расстройство, ПТСР, психотравма, эмоциональные состояния

Статья поступила: 26.05.2025  
Статья принята: 11.12.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Усов К.И., Дарижапова М.Н. Анализ эмоциональных состояний лиц с посттравматическим стрессом. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 131-141. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.14

## ANALYSIS OF EMOTIONAL STATES OF PERSONS WITH POST-TRAUMATIC STRESS

**Usov K.I.<sup>1</sup>,  
Darizhapova M.N.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> State University of Education (Basmany Municipal District, 10A Radio str., building 2, Moscow 105005, Russian Federation)

<sup>2</sup> Dorji Banzarov Buryat State University (str. Smolina 24, Ulan-Ude 670000, Republic of Buryatia, Russian Federation)

Corresponding author:

**Konstantin I. Usov,**  
e-mail: konstausov@ya.ru

## RESUME

**Introduction.** There is insufficient data in modern psychology on the specifics of the development of post-traumatic stress disorders, in particular emotional disorders, in individuals who are faced with life emergencies (military operations, violence, loss of a loved one, etc.) in comparison with people who have suffered coronavirus infection.

**The aim.** To conduct a theoretical problem analysis and study the characteristics of personality manifestations with signs of post-traumatic stress disorder (PTSD) empirically, test methods of psychological assistance to patients who have suffered traumatic stress.

**Materials and methods.** Forty five adult respondents (25–45 years old) took part in the study. Methods used in the study include structured clinical diagnostic interview – SCID, clinical diagnostic scale (CAPS), Freiburg Personality Inventory (FPI), Lemur – Tessier – Fillion psychological stress scale PSM-25, self-assessment test of stress resistance by S. Cohen and G. Williamson, The Test of Self-Conscious Affect TOSCA by J.P. Tangney, A. Beck Depression Test Questionnaire. Methods of descriptive statistics, Mann – Winty U-test, and Spearman’s r-test were also used.

**Results.** There were identified similar emotional states that occur in individuals with psychotraumatic stress disorder for various reasons. At the same time, one of the groups of respondents participating in the study also included people who passed coronavirus. In this case, it was mandatory for the person to admit that he had signs characteristic of psychotrauma. It is substantiated that emotional manifestations are similar in different situations of PTSD. In the course of studying the characteristics of the manifestation of emotional states in PTSD among respondents from different groups, it was revealed that the severity of post-traumatic stress disorder is accompanied by the frequency and intensity of experienced sensations, the experience of depression, tension in stress, the experience of guilt and shame.

**Conclusion.** The materials of the work can later become the basis for work in identifying the system of determinants for overcoming post-traumatic stress conditions and carrying out their correction. The program we have developed can be used to help people with PTSD.

**Keywords:** coronavirus, post-traumatic stress disorder, PTSD, psychotrauma, emotional states

Received: 26.05.2025  
Accepted: 11.12.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Usov K.I., Darizhapova M.N. Analysis of emotional states of persons with post-traumatic stress. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 131-141. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.14

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все больше говорят о широкой распространенности психических проблем, связанных с воздействием разного рода стрессовых ситуаций хронического или острого характера. В сложившейся ситуации очень важно рассмотреть такой феномен, как «посттравматическое стрессовое расстройство» (ПТСР). В исследованиях отмечается, что ПТСР характеризуется длительностью протекания и сильным воздействием на все стороны жизни человека. Причинами могут быть серьезные техногенные катастрофы, опасные для жизни ситуации, насилие, военные действия и т.д. [1, 2, 3].

Мы можем отметить, что посттравматическое стрессовое расстройство в настоящее время может иметь место и по другим причинам. В том числе и текущие события, связанные с вооруженными конфликтами. В данной ситуации подверженными стрессу оказываются как военнослужащие, так и мирные жители, непосредственно проживающие на данных территориях. Таким людям свойственно постоянное ощущение угрозы, переживание страхов и т.д. [4, 5]. Это может негативно отразиться на состоянии всех органов и систем человека, и непосредственно влияет на его психику. В ряде работ показано, что ПТСР — это состояние, которое очень часто возникает в ситуациях военных действий [6, 7, 8].

Помимо этого, посттравматическое стрессовое расстройство может быть следствием пандемии коронавируса, которая потрясла весь мир в последние годы [9, 10]. Исследователи отмечают, что из-за этого многие люди находились в состоянии изоляции, информационного давления, постоянного опасения за свое здоровье [11, 12]. В результате перенесенного заболевания человек может переживать сходные с психотравмирующим стрессовым расстройством состояния [13].

Исследования посттравматического стрессового расстройства проводятся по всему миру. В работе Кадырова Р. В. и соавт. (2021) говорится о том, что в результате психотравмы у человека часто происходят психические и эмоциональные изменения: появляется тревожность, снижается способность радоваться жизни и общению с близкими, человек часто замыкается в себе. Отмечается уплощение эмоций, преобладание негативных чувств и переживаний [14]. В другой работе было показано, что могут иметь место такие серьезные нарушения как депрессия, панические атаки, тревожно-депрессивное расстройство, возникновение зависимостей разного рода и т.д. [15].

В других проведенных исследованиях говорится о том, что травматизация может иметь и более отсроченные последствия, которые проявляются даже через несколько лет, осложняя жизнь человеку и его близким [16, 17].

В случае посттравматического стрессового расстройства для человека характерно состояние высокой тревожности, навязчивых воспоминаний о травмирующем событии, либо, наоборот, избегание любых

мыслей или чувств, напоминающих о травме [3]. С точки зрения Падун М. А. и соавт. (2012), сила переживаний существенно зависит от психологических характеристик человека, от того, насколько он впечатлительный, в какой мере он готов к переживанию подобной ситуации. Человек самостоятельно не может выйти из этого состояния, вновь и вновь возвращается мыслями к нему. Становится очевидным, что психотравмирующие ситуации оказывают существенное влияние на личностную идентичность [18].

Была обоснована структура идентичности личности человека, перенесшего психотравмирующую ситуацию. Внутренние конфликты такой личности приводят к серьезным изменениям в системе ценностей, в эмоционально-личностной сфере. Могут иметь место проявления аддиктивного, антисоциального, самоповреждающего поведения. Часто психотравма приводит к депрессии и психосоматическим отклонениям [16].

В случае посттравматического стрессового расстройства часто имеют место проблемы эмоционального характера, которые проявляются в том, что у человека снижается интерес к любой деятельности, к взаимодействию с другими людьми. Возникает ангедония, как отсутствие радости от жизни, стремление дистанцироваться от окружающих, нежелание думать о будущем и т.п. Личность с подобными проявлениями становится замкнутой, нелюдимой, ей достаточно затруднительно устанавливать новые контакты из-за боязни привязаться и вновь потерять близких людей. То, что раньше радовало человека, вызывает скорее равнодушие или отторжение [19].

После психотравмирующих ситуаций все люди сталкиваются с проблемами мировосприятия, утратой понимания реальности происходящего, проявлениями депрессии, трудностями общения. Имеет место сильное эмоциональное напряжение, появляются страхи и другие отрицательные эмоции. Теряется позитивная перспектива будущего. Затрудняются процессы адаптации, что может негативно отразиться на поведении. Проявления дезадаптации зачастую возникают по причине потребности компенсировать тяжелые эмоциональные переживания.

Однако на данный момент в современной психологии мало данных о специфике развития посттравматических стрессовых расстройств, в частности нарушений в эмоциональной сфере, у личностей, столкнувшихся с чрезвычайными жизненными ситуациями (военные действия, насилие, утрата близкого и пр.) в сравнении с людьми, которые перенесли коронавирусную инфекцию. На данный момент сложилось противоречие, связанное с тем, что во многих исследованиях отмечается важность изучения ПТСР в связи с негативным его влиянием на здоровье и личность человека, но вместе с тем недостаточно описаны эмоциональные проявления при посттравматическом расстройстве по разной причине (в том числе, постковидное состояние) и особенности проведения коррекционных программ с данными людьми.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести теоретический анализ проблемы и эмпирически изучить особенности проявлений личности с признаками посттравматических стрессовых состояний, апробировать способы психологической помощи пациентам, перенесшим психотравмирующий стресс. Предметом исследования стали эмоциональные состояния при ПТСР и их коррекция.

## МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В целях исследования применялись методики: структурированное клиническое диагностическое интервью – SKID (SCID); клиническая диагностическая шкала (CAPS); Фрайбургский личностный опросник (FPI); шкала психологического стресса PSM-25 Лемура – Тесье – Филлиона; тест самооценки стрессоустойчивости С. Коухена и Г. Виллиансона; The Test of Self-Conscious Affect TOSCA Дж. П. Тангnea; тест-опросник депрессии А. Бека.

Структурированное клиническое диагностическое интервью (SKID) состоит из ряда сгруппированных по блокам вопросов, которые позволяют последовательно проанализировать психические расстройства согласно критериям DSM-Fv (аффективные, психотические, тревожные, вызванные употреблением психоактивных веществ и т.д.). Имеется возможность работать с модулями отдельно. В данном исследовании вопросы затрагивали проблемы, связанные с ПТСР.

Шкала клинической диагностики CAPS позволяла проанализировать тяжесть имеющихся проявлений ПТСР за предшествующий месяц, а также за весь период после травматизации. Данная шкала является дополнением к Структурированному клиническому интервью. Шкала дает возможность выявить частоту и интенсивность негативных симптомов.

Опросник FPI предназначен для диагностики состояний и свойств личности, влияющих на протекание процессов адаптации личности, а также на способность регулировать свое поведение. В данном опроснике представлены шкалы, позволяющие оценить следующие характеристики: невротичность, агрессивность, депрессивность, раздражительность, общительность, уравновешенность, застенчивость, открытость, экстравертированность, эмоциональную лабильность и другие.

Шкала психологического стресса PSM-25 Лемура – Тесье – Филлиона направлена на определение уровня стресса и особенностей его выраженности у каждого респондента.

Тест самооценки стрессоустойчивости С. Коухена и Г. Виллиансона позволяет дать оценку стрессоустойчивости личности: отличная, хорошая, удовлетворительная, плохая, очень плохая.

Опросник TOSCA-3 Дж. П. Тангnea представляет собой инструмент для измерения когнитивного, эмоционального и поведенческого аспектов вины, стыда

и других эмоциональных явлений, связанных с самосознанием. В методике предполагается, что проявления стыда влияют на выраженность негативной самооценки. Вина рассматривается как тенденция к негативной самооценке применительно к конкретным ситуациям.

Методика Шкала депрессии Бека используется для диагностики уровня депрессии личности. В данном опроснике анализируются разнообразные депрессивные проявления и их выраженность.

Основными критериями для выбора методик была их валидность, надежность, доступность проведения с разными выборками лиц с ПТСР. Комплекс данных методик позволял с разных сторон проанализировать особенности эмоциональных проявлений при ПТСР у разных выборок респондентов и подтвердить либо опровергнуть положения: у индивидуума под воздействием посттравматического стрессового расстройства могут отмечаться эмоциональные состояния: тревожность, раздражительность, депрессивность; у лиц, переживающих ПТСР в результате ЧС, травм, насилия, потери и т.п., и лиц, переживающих ПТСР в результате постковидного синдрома, могут наблюдаться сходные эмоционально-личностные проблемы.

В диагностике принимали участие 30 респондентов взрослого возраста (25–45 лет), перенесшие психотравмирующий стресс, а также 15 респондентов, у которых не было перенесенного психотравмирующего стресса (группа 3). При этом мы разделили участников исследования с проявлениями ПТСР еще на 2 подгруппы: 15 человек – лица, столкнувшиеся с чрезвычайными ситуациями, пережившими травмы или насилие, потери, побывавшие в военных действиях (группа 1); 15 человек – лица, у которых предполагаются проявления ПТСР в результате перенесенного коронавируса и постковидного синдрома (группа 2). Дизайн и протоколы исследования были одобрены на заседании локального этического комитета (№ 265 от 12.09.2022 г.).

Для определения участников группы 2 обязательным было не только наличие проявлений, связанных с последствиями болезни, но и признание человеком наличия у себя характерных для психотравмы признаков (согласно опроснику SKID, обязательно было наличие положительных ответов на вопросы модуля ПТСР, который позволяет диагностировать наличие проявлений в настоящее время).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических и прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Для определения близости к нормальному закону распределения данных использовали тест Шапиро – Уилка. Применялись методы описательной статистики, U-критерий Манна – Уитни, коэффициент  $r$  – Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для начала мы провели с участниками исследования Структурированное клиническое диагностическое интервью – SKID (SCID – Structured Clinical

**ТАБЛИЦА 1**  
**СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ ЧАСТОТЫ И ИНТЕНСИВНОСТИ СИМПТОМАТИКИ ПТСР**

Выборка	Средние показатели		
	частота	интенсивность	общий средний балл
Группа 1	25,53	29,41	54,93
Группа 2	24,4	24,66	49,06
Группа 3	13,7	10,8	24,53

Interview for DSM), по итогам которого были окончательно определены выборки респондентов группы 1, группы 2 и группы 3.

Все опрошенные групп 1–2 положительно ответили на вопросы о том, что они участвовали или были очевидцами экстремальных травматических событий, связанными с серьезными травмами, реальной смертью или угрозой смерти по отношению к ним или кому-то другому. Причинами травматизации у респондентов являлись аварии, случаи насилия разного рода, пожары и различные природные катаклизмы, военные действия, утрата близких людей и т.д. Эти события интенсивно переживаются в течение месяца. Для всех участников характерно избегание соответствующих мыслей о событии в настоящее время. Данные методики СКИД дополнялись Школой клинической диагностики CAPS.

Клиническая диагностическая шкала показала следующие результаты, которые отражены в таблице 1.

Выявлено, что респонденты групп 1 и 2 переживают травмирующие события с высокой частотой и интенсивностью, что находит отражение в их самочувствии и социальной активности.

Анализ данных методики с помощью расчета U-критерия Манна – Уитни показал, что различия по уровню интенсивности симптомов у респондентов группы 1 и 2 являются статистически значимыми на уровне  $p \leq 0,05$ , так как показатель U составил – 70,5 ( $p \leq 0.01 = 56$ ,  $p \leq 0.05 = 72$ ). Мы обнаружили, что у респондентов с ПТСР второй группы переживания менее интенсивные в сравнении с респондентами первой группы. Если сравнивать показатели с данными выборки 3, то различия по выраженности симптоматики ПТСР являются статистически значимыми на уровне  $p \leq 0,01$ , поскольку показатель U в сравнении с группой 1 составил – 0, с группой 2 – 2.

Шкала психологического стресса PSM-25 показала следующие результаты, которые отражены в таблице 2.

Уровни стресса у респондентов групп 1 и 2 сходные, средние или высокие в основном. В группе 3 – скорее низкие уровни стресса. Анализ данных методики с помощью расчета U-критерия Манна – Уитни показал, что различия по уровню выраженности стресса у респондентов группы 1 и 2 не являются статистически значимыми на уровне  $p \leq 0,01$ ,

**TABLE 1**  
**AVERAGE LEVELS OF FREQUENCY AND INTENSITY OF PTSD SYMPTOMS**

**ТАБЛИЦА 2**  
**СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ СТРЕССА**

**TABLE 2**  
**AVERAGE STRESS LEVELS**

Выборка	Средние показатели
Группа 1	107,13
Группа 2	109
Группа 3	46,53

**ТАБЛИЦА 3**  
**СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ**

**TABLE 3**  
**AVERAGE STRESS RESISTANCE INDICATORS**

Выборка	Средние показатели
Группа 1	23,26
Группа 2	22,4
Группа 3	11,93

так как показатель U составил – 104,5 ( $p \leq 0.01 = 56$ ,  $p \leq 0.05 = 72$ ). Если сравнивать показатели с данными выборки 3, то различия по уровню выраженности стресса являются статистически значимыми на уровне  $p \leq 0,01$ , поскольку показатель U в сравнении с группой 1 составил – 2, с группой 2 – 2,5.

Тест самооценки стрессоустойчивости (С. Коухена и Г. Виллиансона) показал следующие результаты, которые отражены в таблице 3.

Средние показатели стрессоустойчивости у респондентов групп 1 и 2 сходные, определяя недостаточную (удовлетворительную или плохую) сопротивляемость стрессорам. Различия по уровню стрессоустойчивости у респондентов группы 1 и 2 не являются статистически значимыми на уровне  $p \leq 0,01$ , так как показатель U составил – 111,5 ( $p \leq 0.01 = 56$ ,  $p \leq 0.05 = 72$ ). Если сравнивать показатели с данными выборки 3, то различия по уровню стрессоустойчивости являются статистически значимыми на уровне  $p \leq 0,01$ , поскольку

**ТАБЛИЦА 5**  
**СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ**  
**ДЕПРЕССИИ У РЕСПОНДЕНТОВ**

Выборка	Средние показатели					
	Вина	Стыд	Экстернальность	Отстраненность	Альфа-гордость	Бета-гордость
Группа 1	38,53	35,73	31,8	22,26	11,73	10,73
Группа 2	31,26	30,73	28,6	23,33	14,53	17,4
Группа 3	21,46	18,66	21,13	17,26	17,33	15,2

показатель U в сравнении с группой 1 составил – 4, с группой 2 – 2,5.

Согласно данным Шкалы депрессии Т. Бека, были получены следующие результаты, отраженные в таблице 4. Большинство представителей двух групп демонстрируют симптоматику депрессии как на когнитивно-аффективном, так и на соматическом уровне (табл. 4).

Различия по уровню выраженности депрессивной симптоматики у респондентов группы 1 и 2 не являются статистически значимыми на уровне  $p \leq 0,01$ , так как показатель U составил – 74,5 ( $p \leq 0,01 = 56$ ,  $p \leq 0,05 = 72$ ). Если сравнивать показатели с данными выборки 3, то различия по уровню выраженности депрессивной симптоматики являются статистически значимыми на уровне  $p \leq 0,01$ , поскольку показатель U в сравнении с группой 1 составил – 0, с группой 2 – 0.

Результаты методики TOSCA-3 представлены в таблице 5. Было отмечено, что средние показатели вины, стыда, экстернальности – выше в первой группе респондентов с ПТСР. Средние показатели отстраненности, альфа-гордости и бета-гордости – выше во второй группе респондентов.

Различия по уровню выраженности вины, стыда, экстернальности, отстраненности и альфа-гордости у респондентов группы 1 и 2 не являются статистически значимыми. Значимые различия обнаружилось только по шкале бета-гордости на уровне  $p \leq 0,02$ , так как показатель U составил – 60,5 ( $p \leq 0,01 = 56$ ,  $p \leq 0,05 = 72$ ). Если сравнивать показатели с данными выборки 3, то различия по уровню выраженности вины, стыда, экстернальности, отстраненности, альфа- и бета-гордости являются статистически значимыми на уровне  $p \leq 0,01$ , как в отношении группы 1, так и в отношении группы 2 – по всем шкалам методики.

Рассмотрим результаты Фрайбургского личностно-опросника, отраженные в таблице 6.

Было выявлено, что среди респондентов группы 1 и группы 2 фиксируются повышенные уровни невротичности, спонтанной и реактивной агрессивности, депрессивности, раздражительности, застенчивости. Ниже оказались баллы по шкалам общительности, уравновешенности, открытости.

Различия по уровню выраженности невротичности, спонтанной и реактивной агрессивности,

**TABLE 5**  
**AVERAGE DEPRESSION SEVERITY VALUES AMONG**  
**RESPONDENTS**

**ТАБЛИЦА 4**  
**СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЫРАЖЕННОСТИ**  
**ДЕПРЕССИИ У РЕСПОНДЕНТОВ**

**TABLE 4**  
**AVERAGE DEPRESSION SEVERITY LEVELS AMONG**  
**RESPONDENTS**

Выборка	Средние показатели
Группа 1	36,93
Группа 2	32,06
Группа 3	10,4

депрессивности, раздражительности, застенчивости, а также общительности, уравновешенности, открытости у респондентов группы 1 и 2 не являются статистически значимыми. Если сравнивать показатели с данными выборки 3, то различия по всем шкалам, кроме экстраверсии и маскулинности являются статистически значимыми на уровне  $p \leq 0,01$ , как в отношении группы 1, так и в отношении группы 2.

На основании проведенного исследования был сделан вывод, что при работе с пациентами, находящимися в состоянии ПТСР, особое внимание следует отводить проработке эмоциональных переживаний. Было выдвинуто положение, что коррекционная программа, направленная на оказание психологической помощи пациентам, перенесшим психотравматический стресс, должна приводить к снижению выраженности негативных эмоциональных состояний.

Задачами программы мы обозначили следующие:

1. Создание условий для того, чтобы человек смог ощутить ценность собственной жизни;
2. Помочь пациенту в процессе адаптации к жизни, переоценки травматического опыта, последствий психотравмы;
3. Последовательная проработка симптомов психотравмирующего состояния;
4. Осознание и осмысление эмоциональных переживаний;
5. Помощь в выработке новых паттернов поведения;

**ТАБЛИЦА 6**  
**СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ФРАЙБУРГСКОГО**  
**ЛИЧНОСТНОГО ОПРОСНИКА У РЕСПОНДЕНТОВ**

**TABLE 6**  
**AVERAGE FREIBURG PERSONALITY QUESTIONNAIRE**  
**SCORES AMONG RESPONDENTS**

Средние показатели	Выборка		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
невротичность	8,2	7,9	3,7
спонтанная агрессивность	7,9	7,8	2,1
депрессивность	8,4	7,9	1,8
раздражительность	7,6	8,1	2,2
общительность	4,1	5,2	7
уравновешенность	4,2	3,1	8,4
реактивная агрессивность	8,8	7,9	1,8
застенчивость	6,9	7,3	2,3
открытость	1,7	2,3	6,6
экстраверсия	5,6	6,2	4,4
эмоциональная лабильность	7,8	8,3	2,1
маскулинизм	2,4	3,3	5,1

6. Расширение спектра эмоций в процессе реагирования на разные ситуации;

7. Переосмысление временной перспективы личности, создание новых установок на будущее;

8. Поиск и активизация позитивных ресурсов личности.

Выделяются следующие направления работы: диагностическое, консультативное, коррекционно-развивающее, информационно-просветительское.

В процессе психологической работы много внимания уделяется проявлениям горя. Для этого создается группа поддержки. Также активно проходит деятельность в направлении преодоления страхов и прочих негативных эмоциональных проявлений посредством работы с травматическими образами.

Программа предполагает также использование разнообразных специальных средств коррекции. В том числе, применялся метод психологического дебрифинга. В данном случае речь идет о такой помощи в кризисных ситуациях, которая оказывается непосредственно после события, вызвавшего психическую травму. Преимущественно это индивидуальная форма взаимодействия. Но в отдельных ситуациях дебрифинг может использоваться и в группе, а также спустя определенное время после травмы. Программа должна быть комплексной, дифференцированной и этапной.

Особое значение в работе имеет предварительный этап. Здесь очень важно тщательно ознакомиться с ситуацией, провести диагностику клиента, наладить контакт с ним, а также предварительно наметить задачи и принципы коррекционного вмешательства. Также предварительный этап предполагает выбор ведущих психокоррекционных методов работы.

Сначала работа идет в индивидуальной форме.

Рассмотрим этапы программы.

**1 этап.** Установление контакта. Этот этап предполагает работу над мотивацией пациента, его заинтересованностью в результатах терапии. Первое время пациент может относиться к работе настороженно и даже негативно. В связи с этим включается сопротивление, попытки обесценить любые достижения. На данном этапе велика роль психолога. Специалист должен понимать, что такие проявления могут быть вызваны стремлением пациента получить вторичные выгоды от негативного состояния. Часто эти вторичные выгоды являются не осознаваемыми. Человек постоянно находится в состоянии безнадежности, живет с чувством, что никто ему не сможет помочь. Отчасти это помогает избежать прямого переживания психотравмы. Именно поэтому первый этап предполагает формирование позитивной установки на работу. Психолог должен объяснить задачи, направления помощи, информировать пациента о возможностях медикаментозной терапии и психологической коррекции. Также важно проговорить с клиентами их опасения и тревоги.

**2 – «Работа горя» как жизненный этап.** Встречи в рамках программы предполагают, что пациентам разъясняется сущность тех процессов, которые происходят с ними. Деятельность строится аналогично работе с пациентами, переживающими горе. Психолог разъясняет пациентам переживание психотравмирующих ситуаций. Необходимость введения данного направления работы связана с тем, что пациенты очень часто бывают напуганы тем, что с ними происходит, они не понимают, почему им настолько тяжело, не знают, может ли это прекратиться. Именно поэтому

очень важно, чтобы психолог объяснил естественное течение этого состояния. При этом важно не только рассказать о том, как это происходит, можно также привести пример людей, которые переживали сходные проблемы и смогли преодолеть трудности. Это позволит пациентам ощутить себя здесь и сейчас, осознать себя как человека, проходящего определенную стадию горевания. Таким образом, жизненная перспектива становится более реальной. Это самый первый, самый важный шаг для того, чтобы человек смог более позитивно посмотреть на свою будущую жизнь. Психолог должен быть очень внимателен к тому, что говорит пациент. Внимательное отношение к словам пациента своевременно позволит увидеть признаки негативного сценария, негативных установок. Это основа для дальнейшего перепрограммирования, ухода из состояния страдания. Психолог применяет техники конфронтации, вопросов, переформулирования и другие.

**3 этап.** Проработка темы вины, стыда, агрессии. Данный этап посвящен проработке негативных эмоций. Это эмоции вины и стыда и т.д. Эти состояния очень часто мешают объективно посмотреть на ситуацию и отпустить ее. Поэтому психолог помогает пациенту высказать обиды, тем самым облегчить его состояние.

**4 этап.** Проработка травматических воспоминаний. На этом этапе пациент вместе с психологом прорабатывает состояние психотравмы. Идет непосредственная работа с травмирующими событиями. Могут быть использованы следующие методы. Это метод десенсибилизации и переработки движениями глаз, благодаря чему структурируются функциональные аспекты информации, многие травмирующие события, переживания перестают быть критично важными.

**5 этап.** Конечной целью работы с собеседником может стать превращение острого горя в это «обостренное чувство сознания». Этап завершает период индивидуальной терапии в рамках нашей программы. Здесь результатом должно быть превращение состояния острого горя в более приглушенное и осознанное состояние. Разговоры о психотравме становятся не такими болезненными, открывается новый смысл травмы. Человек может определить для себя, как по-другому он будет жить, какие смыслы возникли у него по итогам данной ситуации, каким образом лучше всего будут строиться отношения с окружающими людьми.

Далее реализуется групповая работа и взаимная поддержка. В коррекционной групповой работе используется преимущественно когнитивно-бихевиоральная терапия, смысл ее заключается в том, чтобы постепенно человек мог вместе со своими мыслями и чувствами погрузиться в тревожащую, травмирующую для него ситуацию и проанализировать ее и свои переживания изнутри. Важно сосредоточить внимание на выявлении и осознании психотравмы, в том числе, определить искаженные и иррациональные мысли. В дальнейшем это поможет заменить их на более конструктивные и адекватные, рациональные установки.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По итогам диагностики было выявлено, что все респонденты с ПТСР отмечают: снижение интереса к хобби, привычным социальным действиям и обязанностям; чувство одиночества, учащение переживаний; влияние событий на жизнь; трудности со сном; изменение эмоциональных состояний (раздражительность, вспыльчивость и др.); трудности концентрации, напряженность.

Выявлено, что респонденты переживают травмирующие события с высокой частотой и интенсивностью, что находит отражение в их самочувствии и социальной активности. Мы обнаружили, что у респондентов с ПТСР второй группы переживания менее интенсивные в сравнении с респондентами первой группы.

Уровни стресса у респондентов двух групп сходные, средние или высокие в основном. Мы также выявили недостаточную (удовлетворительную или плохую) сопротивляемость стрессорам.

Многие респонденты в каждой группе продемонстрировали симптомы депрессии как на когнитивно-аффективном, так и на соматическом уровне. Это проявляется в сниженном настроении, подавленности, преобладании пессимистичных мыслей и установок, переживании собственной никчемности, высокой раздражительности, а также в нарушениях сна, аппетита, утрате либидо и прочих телесных проблемах.

Анализ диагностических данных свидетельствует о том, что все лица с ПТСР (в том числе после перенесенного заболевания коронавирусной инфекцией) достаточно склонны к переживанию чувства вины и стыда, которые возникает в результате негативной оценки собственного поведения в целом и в конкретных ситуациях. Такие люди не могут быть эмоционально вовлеченными в ситуацию, им безразлично то, что происходит. Утрачивается способность гордиться собой и своими результатами деятельности. Но если ПТСР связано с заболеванием коронавирусной инфекцией, чувство гордости за свое конкретное поведение сильно не страдает.

При ПТСР признаки, которые во многом свойственны для психопатологического депрессивного синдрома – в эмоциональном состоянии, в поведении, в отношениях к окружающим людям и к социуму в целом. Повышенная раздражительность говорит также о неустойчивом эмоциональном состоянии. Имеет место склонность к аффективному реагированию. Повышается выраженность агрессивности в отношении к миру и к людям, иногда неоправданно растет стремление к доминированию.

При ПТСР нет выраженной потребности в общении и постоянной готовности к удовлетворению этой потребности. Выявлена недостаточная стрессоустойчивость, подверженность влиянию стресс-факторов обычных жизненных ситуаций. Нет потребности в доверительно-откровенном взаимодействии с окружающими людьми. Отмечена неустойчивость эмоционального состояния.

## ВЫВОДЫ

В ходе проведенного исследования удалось доказать выдвинутые гипотезы:

1. у индивидуума под воздействием посттравматического стрессового расстройства могут отмечаться эмоциональные состояния: тревожность, раздражительность, депрессивность;

2. у лиц, переживающих ПТСР в результате ЧС, травм, насилия, потери и т.п., и лиц, переживающих ПТСР в результате постковидного синдрома, могут наблюдаться сходные эмоционально-личностные проблемы;

3. коррекционная программа, направленная на оказание психологической помощи пациентам, перенесшим психотравматический стресс, должна приводить к снижению выраженности негативных эмоциональных состояний.

На основании проведенного исследования была составлена и реализована программа коррекции. Отмечено, что если в результате психотравмы у человека наблюдается депрессия, то обязательно прорабатывать с ним его эмоциональные проблемы. Травмированная личность часто не может найти выхода из сложившейся ситуации и полагает, что другие люди могут его осуждать за это. По этой причине активность снижается еще сильнее, и человек старается избегать любых контактов и деятельности. В данном состоянии важно, чтобы он увидел, что способен выполнять отдельные простые действия, есть ситуации, в которых он может быть успешен. Также важно рассмотреть ситуации, вызывающее переживание стыда и вины. Психолог показывает человеку его эмоции, помогает прояснить переживания, помогает осознать свои чувства. Идет работа над искоренением таких негативных переживаний, как вина, стыд, депрессия. Отрабатываются разные способы реагирования в стрессе.

На основании проведенного исследования можно заключить, что при работе с пациентами, находящимися в состоянии ПТСР, особое внимание следует отводить проработке эмоциональных переживаний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе изучены особенности эмоциональной сферы личности после ПТСР. Доказано, что эмоциональные проявления сходны в разных ситуациях посттравматического стресса, в том числе, данное состояние может наблюдаться как проявление постковидного синдрома. Разработанная нами программа и реализованная коррекционная работа привела к существенному снижению негативных эмоциональных проявлений у пациентов, перенесших психотравматический стресс. Материалы работы в дальнейшем могут стать основой для работы в части выявления системы детерминант преодоления посттравматических стрессовых состояний и проведения их коррекции.

## Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тарабрина Н.В. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). М.: Академия; 2012. [Tarabrina NV. *Post-traumatic stress disorder (PTSD)*. М.: Akademiya; 2012. (In Russ.)].

2. Бостанова Л.Ш., Богатырева А.С. Акбаева Д.Д. Психологические особенности посттравматических стрессовых расстройств. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2019; 11(177): 494-499. [Bostanova LSh, Bogatyreva AS, Akbaeva DD. Features of prevention of posttraumatic stress disorder. *Scientific notes of p. F. Lesgaft university*. 2019; 11(177): 494-499. (In Russ.)].

3. Екимова В.И., Лучникова Е.П. Комплексная психологическая травма как последствие экстремального стресса. *Современная зарубежная психология*. 2020; 9(1): 50-61. [Ekimova VI, Luchnikova EP. Complex psychological trauma as a consequence of extreme stress. *Journal of Modern Foreign Psychology*. 2020; 9(1): 50-61. (In Russ.)]. doi: 10.17759/jmfp.2020090105

4. Неврюев А.Н., Сариева И.Р. Как узнать, кто и почему (не) одобряет войну? Современные исследования отношения к войне. *Современная зарубежная психология*. 2022; 11(1): 80-93. [Nevryuev AN, Sarieva IR. How do you know who (dis)approves of war and why? Modern studies of attitudes to war. *Journal of Modern Foreign Psychology*. 2022; 11(1): 80-93. (In Russ.)]. doi: 10.17759/jmfp.2022110108

5. Рядинская Е.Н. Проявление симптомов посттравматического стрессового расстройства у мужчин и женщин, проживающих в условиях конфликта на востоке Украины. *Клиническая и специальная психология*. 2018; 7(3): 146-166. [Ryadinskaya EN. Manifestation of symptoms of post-traumatic stress disorder in men and women living in armed conflict conditions in the East of Ukraine. *Clinical Psychology and Special Education*. 2018; 7(3): 146-166. (In Russ.)]. doi: 10.17759/cpse.2018070309

6. Гудсон Д.Т., Хэффел Г.Д. Лечение посттравматического стрессового расстройства у ветеранов боевых действий: руководство по использованию поведенческой терапии при тревоге и посттравматическом стрессовом расстройстве (ВТАР). *Клиническая и специальная психология*. 2022; 11(2): 63-80. [Goodson JT, Haefffel GJ. Treating posttraumatic stress disorder in combat veterans: a guide to using behavior therapy for anxiety and PTSD (BTAP). *Clinical Psychology and Special Education*. 2022; 11(2): 63-80. (In Russ.)]. doi: 10.17759/cpse.2022110204

7. Дымова Е.Н. Ретроспективный анализ посттравматического стресса в годы Великой Отечественной войны. *Клиническая и специальная психология*. 2021; 10(3): 1-16. [Dymova EN. Retrospective analysis

of post-traumatic stress during the Great Patriotic War. *Clinical Psychology and Special Education*. 2021. 10(3): 1-16. (In Russ.). doi: 10.17759/cpse.2021100301

8. Захарова Н.М., Цветкова М.Г. Психические и поведенческие нарушения у мирного населения региона, подвергшегося локальным военным действиям. *Психология и право*. 2020; 10(4): 185-197. [Zakharova NM, Tsvetkova MG. Mental and behavioral disorders in the civilian population of regions affected by local warfare. *Psychology and Law*. 2020; 10(4): 185-197. (In Russ.).] doi: 10.17759/psylaw.2020100413

9. Битуюцкая Е.В. Смысл угрозы и угроза смыслу: моделирование восприятия ситуации пандемии COVID-19. *Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Психологические науки*. 2020; 4: 21-39. [Bityutskaya EV. Meaning of threat and threat to meaning: modeling the perception of the pandemic COVID-19 situation. *Bulletin of the Moscow Region State University. Series: Psychology*. 2020; 4: 21-39. (In Russ.).] doi: 10.18384/2310-7235-2020-4-21-39

10. Луковцева З.В. Пандемия COVID-19 как социальный стрессор: факторы психолого-психиатрического риска (по материалам зарубежных исследований). *Социальная психология и общество*. 2020; 11(4): 13-25. [Lukovtseva ZV. The COVID-19 pandemic as a social stressor: psychological and psychiatric risk factors (based on foreign studies). *Social psychology and society*. 2020; 11(4): 13-25. (In Russ.).] doi: 10.17759/sps.2020110402

11. Ермолова Т.В., Флорова Н.Б. Женщина и ее новорожденный в ситуации рисков заражения коронавирусом. *Современная зарубежная психология*. 2022; 11(1): 48-57. [Ermolova TV, Florova NB. A woman and her newborn in a situation at risk of contracting coronavirus. *Journal of Modern Foreign Psychology*. 2022; 11(1): 48-57. (In Russ.).] doi: 10.17759/jmfp.2022110105

12. Улюкин И.М., Сечин А.А., Рассохин В.В., Орлова Е.С., Шуклина А.А. Психологическое благополучие у людей молодого возраста, перенесших инфекцию COVID-19. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология*. 2021; 11(3): 222-237. [Ulyukin IM, Sechin AA, Rassokhin VV, Orlova ES, Shuklina AA. Psychological well-being in young people who have been infected with COVID-19. *Vestnik of Saint Petersburg University. Psychology*. 2021; 11(3): 222-237. (In Russ.).] doi: 10.21638/spbu16.2021.302

13. Мусхаджиева Т.А., Дубаева Е.Ч. Социально-психологический аспект реагирования человека в чрезвычайной ситуации COVID-19. *Гуманитарные науки*. 2020; 4(52): 145-149. [Muskhadzhiyeva TA, Dubaeva

va ECh. Social and psychological aspect of human response in a COVID-19 emergency. *The Humanities*. 2020; 4(52): 145-149. (In Russ.).]

14. Кадыров Р.В., Венгер В.В. Комплексное посттравматическое стрессовое расстройство: современные подходы к определению понятия, этиологии, диагностика и психотерапия. *Психолог*. 2021; 4: 45-60. [Kadyrov RV, Venger VV. Complex post-traumatic stress disorder: modern approaches towards definition of the concept, etiology, diagnostics, and psychotherapy. *Psychologist*. 2021; 4: 45-60. (In Russ.).] doi: 10.25136/2409-8701.2021.4.35811

15. Кускова А.А., Луковцева З.В. Опыт изучения структуры и динамики симптомов ПТСР при утрате близкого человека. *Психология и право*. 2013; 4: 77-87. [Kuskova AA, Lukovtseva ZV. A study of the structure and dynamics of symptoms of PTSD after the loss of a loved one. *Psychology and Law*. 2013; 4: 77-87. (In Russ.).]

16. Козырева Т.С. Психологическая идентичности личности сотрудников учреждений пенитенциарной системы под влиянием особых условий деятельности. *Сибирский педагогический журнал*. 2009; 2: 417-429. [Kozyreva TS. Dynamic of identity structure components of personality with posttraumatic stress characteristics (in terms of penitentiary system's employees). *Siberian pedagogical journal*. 2009. 2: 417-429. (In Russ.).]

17. Падун М.А. Комплексное ПТСР: особенности психотерапии последствий пролонгированной травматизации. *Консультативная психология и психотерапия*. 2021; 29(3): 69-87. [Padun MA. Complex PTSD: psychotherapy of prolonged traumatization. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2021; 29(3): 69-87. (In Russ.).] doi: 10.17759/cpp.2021290306

18. Падун М.А., Котельникова А.В. *Психическая травма и картина мира: теория, эмпирия, практика*. М.: Институт психологии РАН; 2012. [Padun MA, Kotelnikova AV. *Mental trauma and the worldview: theory, empiricism, practice*. M.: Institute of Psychology RAS; 2012. (In Russ.).]

19. Живаева Ю.В., Стоянова Е.И. Особенности показателей социокультурной идентичности у людей с диагнозом посттравматическое стрессовое расстройство. *Теория и практика современной науки*. 2016; 8(14): 1-7. [Zhivaeva YuV, Stoyanova EI. Features indicators sociocultural identity in people diagnosed with PTSD. *Teoriya i praktika sovremennoy nauki*. 2016; 8(14): 1-7. (In Russ.).]

#### Сведения об авторах

**Усов Константин Ильич** – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры терапии Государственного университета просвещения; e-mail: konstausov@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9254-8847>

**Дарижанова Марина Николаевна** – кандидат психологических наук, доцент кафедры общей и клинической психологии Института педагогики и психологии Бурятского государственного университета имени Доржи Банзарова; e-mail: darizhapovam@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5279-383X>

**Information about the authors**

**Konstantin I. Usov** – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy at the State University of Education; e-mail: konstausov@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9254-8847>

**Marina N. Darizhapova** – Cand. Sc. (Psychol.), Associate Professor at the Department of General and Clinical Psychology, Institute of Pedagogy and Psychology, Dorzhi Banzarov Buryat State University; e-mail: darizhapovam@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5279-383X>

## СОПРЯЖЕННОСТЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И УРОВНЯ ПОСТОЯННОГО ПОТЕНЦИАЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА У УЧАСТНИКОВ СОВРЕМЕННОГО ВООРУЖЕННОГО КОНФЛИКТА (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Шевченко О.И.,  
Лахман О.Л.,  
Катаманова Е.В.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт  
медико-экологических исследований»  
(665827, г. Ангарск, 12А микрорайон, 3,  
Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Шевченко Оксана Ивановна,**  
e-mail: oich68@list.ru

### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Специфика травм участников боевых действий (БД) определяет целесообразность изучения связи состояния церебрального энергетического обмена (ЦЭО) и изменений в психической сфере для установления роли адаптивных реакций нервной системы в развитии психогенных поражений различного уровня.

**Цель исследования.** Сопоставить изменения психологических показателей и уровня постоянного потенциала головного мозга у участников БД.

**Материалы и методы.** Обследовано 54 участника БД. Применяли методы нейроэнергокартирования, психологической диагностики.

**Результаты.** У участников БД при сопоставлении с группой сравнения преобладал повышенный усредненный УПП (Хср.) (69,7 % и 17,6 %,  $p = 0,031$ , соответственно). Зарегистрировано увеличение локальных УПП в центральном и правом лобном, правом височном, центральном и левом теменных отделах мозга ((12,3 (8,1–20,3); 10,1 (7,8–34,4); 8,6 (4,2–17,4); 5,8 (1,1–15,2); 5,4 (3,0–15,3); и 0,8 (-3,1–4,3); -5,8 (-12,1–5,1); -2,2 (-4,9–4,3); 1,7 (-0,7–5,4); 0,1 (-4,9–2,8) мВ при  $p = 0,005, 0,007; 0,011; 0,003; 0,004$ , соответственно)). У более 58,8 % комбатантов определено нарушение адаптации в виде ригидной реакции на стресс. При моделировании физического и эмоционального стресса, в постгипервентиляционном периоде установлены корреляционные связи между УПП Хср. и показателями теста на зрительное восприятие ( $r_s = 0,52, p = 0,018$ ), симптома острого стрессового расстройства (ОСР) «Событие травмы» ( $r_s = 0,52, p = 0,009; r_s = 0,54, p = 0,011; r_s = 0,53, p = 0,017$ , соответственно).

**Ограничения исследований.** Исследование ограничено выборкой пациентов, отсутствием клинической характеристики обследованных с учетом психоневрологических состояний.

**Заключение.** Нарушение физиологической адаптации к боевому стрессу проявляется ригидной реакцией УПП при проведении функциональных проб, сопряженностью реактивности ЦЭО с выраженностью симптома «Событие травмы», показателем зрительного восприятия, отражающим уязвимость правого полушария, ведущего в развитии адаптации и стресса.

**Ключевые слова:** участники боевых действий, психологические особенности, уровень постоянного потенциала, нарушение адаптации

Статья поступила: 27.06.2025  
Статья принята: 04.12.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Шевченко О.И., Лахман О.Л., Катаманова Е.В. Сопряженность психологических показателей и уровня постоянного потенциала головного мозга у участников современного вооруженного конфликта (пилотное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 142-151. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.15

## THE CONJUGATION OF PSYCHOLOGICAL INDICATORS AND THE LEVEL OF CONSTANT POTENTIAL OF THE BRAIN FOR PARTICIPANTS IN MODERN ARMED CONFLICT (PILOT STUDY)

**Shevchenko O.I.,  
Lakhman O.L.,  
Katamanova E.V.**

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

Corresponding author:  
**Oksana I. Shevchenko,**  
e-mail: oich68@list.ru

### RESUME

**Rationale.** The specificity of injuries in combatants determines the feasibility of studying the relationship between the state of cerebral energy metabolism (CEM) and changes in the mental sphere to establish the role of adaptive reactions of the nervous system in the development of psychogenic lesions of various levels.

**The aim.** Compare changes in psychological indicators and the level of constant brain potential in combatants.

**Materials and methods.** Fifty four combatants were examined. Used methods of neuroenergy mapping, psychological diagnosis.

**Results.** Compared with the comparison group, combatants had the increased average DC-potential level ( $X_{av.}$ ) (69.7 % and 17.6 %,  $p = 0.031$ , respectively). An increase in the local DC-potential level in the central and right frontal, the right temporal, central, and left parietal parts of the brain (12.3 (8.1–20.3); 10.1 (7.8–34.4); 8.6 (4.2–17.4); 5.8 (1.1–15.2); 5.4 (3.0–15.3), and 0.8 (-3.1–4.3); -5.8 (-12.1–5.1); -2.2 (-4.9–4.3); 1.7 (-0.7–5.4); 0.1 (-4.9–2.8) mV,  $p = 0.005, 0.007, 0.011, 0.003, 0.004$ , respectively) was registered. More than 58.8 % of the combatants had an adaptation violation in the form of a rigid reaction to stress. When modeling physical and emotional stress, correlation ties between the DC-potential level were established in the post-hypertension period and indicators of the test of visual perception ( $r_s = 0.52, p = 0.018$ ), the symptom of acute stress disorder (ASD) "Event of the injury" ( $r_s = 0.52, p = 0.009$ ;  $r_s = 0.54, p = 0.011$ ;  $r_s = 0.53, p = 0.017$ , respectively).

**Limitations.** The study is limited by the sample of patients and the lack of clinical characteristics of examined combatants, taking into account psychoneurological conditions.

**Conclusion.** Violation of physiological adaptation to combat stress is manifested by a rigid reaction of the DC-potential level ( $X_{av.}$ ). During functional trials, the conjunction of the reactivity of the cerebral energy exchange with the severity of the symptom of the "Event of the injury", an indicator of visual perception, reflecting the vulnerability of the right hemisphere, which leads in the development of adaptation and stress.

**Key words:** combatants, psychological features, DC-potential level, violation of adaptation

Received: 27.06.2025  
Accepted: 04.12.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Shevchenko O.I., Lakhman O.L., Katamanova E.V. The conjugation of psychological indicators and the level of constant potential of the brain for participants in modern armed conflict (pilot study). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 142-151. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.15

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из национальных целей развития РФ является сохранение населения, укрепление здоровья и повышение благополучия людей, поддержка семьи, в том числе, повышение к 2030 году уровня удовлетворенности участников боевых действий (БД) условиями для медицинской реабилитации, переобучения и трудоустройства<sup>1</sup>. С 2022 года пристальное внимание специалистов в области неврологии, психиатрии, клинической психологии уделяется вопросам изучения психопатологических реакций, возникших вследствие воздействия на комбатантов большого количества физических и эмоциональных стрессоров, способных вызывать различные стресс-индуцированные психические расстройства. В связи с экстремальным видом профессиональной деятельности, эффектом долгосрочных побочных последствий полученных травм данные нарушения оказывают значительное влияние на качество ментального здоровья, на жизнеспособность участников БД в целом [1-3]. Ранее установлено, что в центре клинико-психологической картины участников БД с сочетанной травмой (осколочные ранения, контузии) находятся реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F43), тревожные, депрессивные расстройства, легко выраженные когнитивные нарушения в виде изменений нейропсихологических показателей, позволяющих предполагать уязвимость нейронов гиппокампа, лобной, нижней височной, затылочной и теменной долей головного мозга (ГМ) для метаболических повреждений и гипоксии [4, 5].

Известно, что симптомы хронического стрессового состояния возникают в результате системного нейроэндокринного ответа на травматическое событие, сопровождающегося повреждением механизмов саморегуляции организма, кумуляцией «аллостатической нагрузки» с последующим истощением адаптационного резерва. Вышеперечисленное можно рассматривать как основной фактор активации функциональной активности ГМ, а, следовательно, его уровня метаболических процессов, развития острого стрессового расстройства (ОСР), посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), комплексного посттравматического расстройства (КПТСР), когнитивных нарушений [6-10].

Несмотря на имеющиеся в литературе сведения о наличии у участников БД острых и отставленных форм стресс-ассоциированных расстройств (по МКБ-10) [11-14], легких когнитивных нарушений [4], отсутствуют данные о состоянии функциональной активности ГМ, в частности, об особенностях реактивности церебрального энергетического обмена (ЦЭО) во взаимосвязи с показателями, характеризующими актуальное психоэмоциональное состояние и когнитивные функции. В работе предпринята попытка установить

особенности изменений психологических показателей в зависимости от реактивности ЦЭО в связи с известным фактом, что в посттравматическом периоде минно-взрывных ранений и боевой психической травмы возникают нарушения в физическом и психическом здоровье пострадавших, обуславливающие напряжение процессов реадaptации и ресоциализации [15].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сопоставить изменения психологических показателей и уровня постоянного потенциала головного мозга у участников БД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинических условиях проведено обследование 54 мужчин – участников БД, проходящих службу по контракту (медианный возраст составил 38,0 (33,0–45,0) лет, количество пребывания в зоне вооруженного конфликта – 20,0 (7,0–24,0) месяцев. Специфика участия обследованных в боевых действиях в зоне вооруженного конфликта относится к экстремальным видам профессиональной деятельности, сопряженных с воздействием большого количества различных стрессовых факторов. Выполнение специальных профессиональных задач требует от комбатантов применения новых знаний, средств управления, связи и разведки, новых видов и систем вооружения, специальной техники. Воздействие профессиональной (боевой) деятельности существенно возрастает в условиях переживания постоянной опасности, ответственности, высокой степени неопределенности.

Группа сравнения представлена 30 военнообязанными мужчинами, сопоставимыми по возрасту (39,5 (34,0–46,5) лет), не участвовавших в боевых действиях, не предъявлявших жалоб на ухудшение памяти и внимания, не имевших черепно-мозговых травм в анамнезе, а на момент исследования – острых и хронических (в стадии обострения) заболеваний. Критериями включения в исследование являлись: мужской пол, наличие письменного информированного согласия на обследование, возраст 25–55 лет, статус военнообязанного. Критериями исключения было наличие патологии, которая могла бы повлиять на результаты исследования ЦЭО (субфебрильное состояние; побочное действие лекарственных препаратов; наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к гемодинамически значимым изменениям реактивности церебральных сосудов). У всех обследованных отсутствовали ранее диагностированные стресс-ассоциированные психические расстройства.

<sup>1</sup> О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года: указ Президента Российской Федерации от 07.05.2024 № 309. *Официальный интернет-портал правовой информации*; 07.05.2024. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=470566>

Применяли электрофизиологический метод регистрации УПП – метод нейроэнергокартирования (НЭК) с проведением функциональных афферентных проб (ФАП): трехминутной гипервентиляции (ГВ), моделирующей физической стресс, с постгипервентиляционным периодом (ПГВП, 3 мин.) и теста быстрых словесных ответов (ТБСО), моделирующего эмоциональный когнитивный стресс. Исследования проводили на аппаратно-программном комплексе для топографического картирования электрической активности «Нейро-КМ» (ТУ 9442-001-28910376-2008, регистрационное удостоверение № ФСР 2009/05370, сертификат соответствия № РОСС RU.0001.11ИМ25, г. Москва) при 12-ти канальном отведении: Fz – лобном центральном, Fd – лобном правом, Fs – лобном левом, Cz – центральном, Cd – центральном правом, Cs – центральном левом, Pz – центральном теменном, Pd – теменном правом, Ps – теменном левом, Oz – затылочном, Td – правом височном, Ts – левом височном. Рассчитывали уровень интенсивности энергетического обмена по всем отделам для каждого испытуемого с помощью усредненного УПП Хср. Усредненный УПП — это средний по 12 отведениям УПП. Поскольку суммируются УПП в монополярных отведениях, то этот показатель отражает разность потенциалов между усредненным потенциалом головы и рукой (референтный электрод). Усредненный УПП обладает теми же особенностями, что и УПП в монополярном отведении, только речь идет об интегральной (усредненной) оценке энергетического обмена головного мозга [16]. С помощью градиента Td–Ts устанавливали межполушарную височную асимметрию энергетического метаболизма, Cd-Cs – центральную. Активные электроды размещали на голове по схеме 10x20, референтный электрод – на запястье правой руки [16]. По степени выраженности изменений УПП оценивали уровень интенсивности ЦЭО, по величине отклонений усредненного по всем отведениям УПП (УПП Хср.) от исходного значения (фоновый уровень) при проведении ФАП – вариант адаптивной реакции [17, 18]. Диагностику ОСР и ПТСР проводили с помощью опросников для диагностики симптомов ОСР и ПТСР по Котеневу И.О. [19, 20], Миссисипской шкалы ПТСР (военный и гражданский варианты, англ. Mississippi Scale) [21]. Для оценки количественных параметров частоты и продолжительности участия в БД использовали «Шкалу оценки интенсивности боевого опыта» по Т. Кину (Combat Exposure Scale – CES) [22]. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью блока нейропсихологических методик из схемы А.Р. Лурия, детально изложенных ранее [4, 23, 24]. Клиническим психологом оценивалось состояние интеллекта, памяти (тесты «4-ый лишний», «разбитое окно», «выполнение тройного счета», «выполнение простых счетных операций», «подбор противоположностей», «10 слов», «запоминание групп картинок при трехкратном воспроизведении»), праксиса (пробы «кулак-ребро-ладонь», Хэда, Озерецкого), гнозиса (узнавание перечеркнутых, наложенных изображений, узнавание неречевых шумов и знакомых мелодий, показ заданного пальца

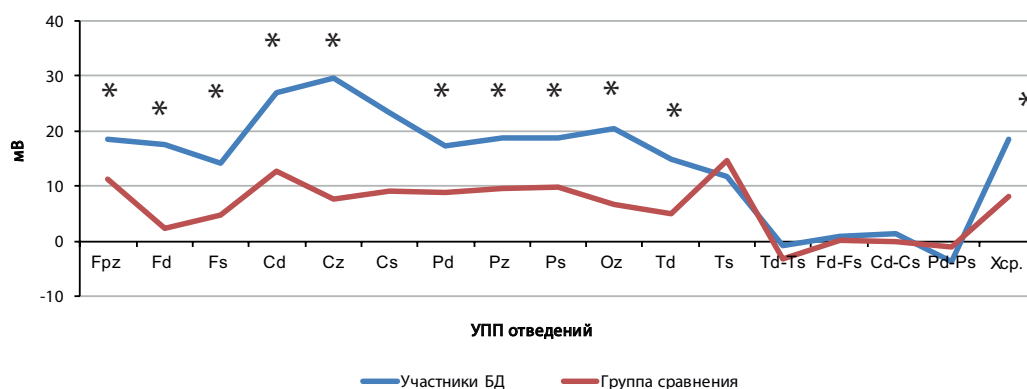
по образцу и по названию, тест Семаго М.М. «Незавершенные изображения») и речи (тесты на понимание логико-грамматических конструкций, «порядковый счет от 1 до 10, перечисление дней недели, месяцев, завершение хорошо известных пословиц», на повторение звуков, серии звуков, слов и фраз) [23]. Успешность выполнения каждого задания условно ранжирована по 4-х балльной системе: 0 баллов – справляется с заданием теста (нет ошибок); 1 балл – слабовыраженные нарушения (1 ошибка при выполнении задания); 2 балла – нарушения средней степени (2 ошибки при выполнении задания); 3 балла – грубые нарушения (3 и более ошибки при выполнении задания).

Информация обрабатывалась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2003 (в ОС «Windows XP»), статистического программного обеспечения Jamovi (version 2.3). В связи с несоответствием распределения признаков в выборке нормальному (метод Шапиро – Уилка), сравнение количественных показателей выполняли при помощи непараметрического теста U-критерий Манна – Уитни. Результаты исследований отображены в виде медианы (Me), интерквартильного размаха – значений 25-го и 75-го процентилей (P25-P75), интенсивных (на 100 обследованных) и экстенсивных (%) показателей. Статистическую значимость различий показателей, выраженных в процентах, вычисляли по методу углового преобразования Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Оценка связи между признаками выполнена с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (rs). Для сравнения выборок использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни (в случае необходимости учитывали поправку Бонферрони).

Диагностика осуществлялась в соответствии с критериями Международной классификации болезней (МКБ-10). Обследование пациентов проходило в соответствии с этическим стандартом Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», 2013 г. и «Правилами надлежащей клинической практики» (утв. приказом Минздрава России 01.04.2016 г. № 200н), с подписанием информированного согласия на участие в исследовании. Имеется заключение локального этического комитета (ЛЭК) (протокол № 5 от 21.03.2023 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение уровня интенсивности ЦЭО у участников БД показало, что повышенные значения УПП Хср. имели место в 69,7 % случаев, в 30,3 % случаев значения УПП Хср. соответствовали нормальному уровню. В группе сравнения доминировали лица с нормальным УПП Хср. (в 73,9 % случаев,  $p = 0,02$ ). Причем в группе участников БД повышенный УПП Хср. статистически значимо преобладал при сопоставлении с таковым лиц группы сравнения (69,7 % и 17,6 %,  $p = 0,03$ , соответственно). Показатели УПП, характеризующие



**РИС. 1.**  
Распределение уровня постоянного потенциала в исследуемых группах  
\* – различия статистически значимы между группами по тесту Манна – Уитни,  $p < 0,05$ .

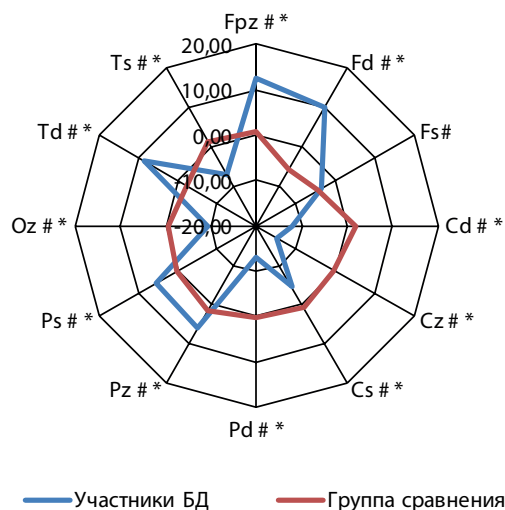
**FIG. 1.**  
Distribution of the DC-potential level in the studied groups  
\* – differences are statistically significant between the groups according to the Mann – Whitney test,  $p < 0.05$ . (подписи на рисунке)

сверхмедленную активность ГМ, у участников БД были статистически значимо выше во всех лобных (Fpz, Fd, Fs,  $p = 0,01; 0,0004; 0,001$ , соответственно), центральных (Cz, Cd, Cs,  $p = 0,0004; 0,00001; 0,0003$ , соответственно), центральном и левом теменных (Pz, Ps,  $p = 0,003; 0,002$ , соответственно), правом височном (Td,  $p = 0,01$ , соответственно) отведениях при сопоставлении с группой сравнения (рис. 1), что, в большей мере, может быть связано с нарастанием функциональной активности неспецифических ретикуло-лимбико-кортикальных нейронных связей в соответствующих отделах ГМ. Диагностированные значения показателей УПП Хср. позволили предположить у участников БД умеренно выраженное усиление ЦЭО, характеризующее состояние церебрального ацидоза [25], в группе сравнения – нормальный уровень ЦЭО (18,5 (10,3–33,4) мВ и 8,0 (5,3–12,9) мВ,  $p = 0,001$ , соответственно).

Путем расчёта локального УПП (УПП#) определяли интенсивность энергетических процессов в различных областях ГМ относительно среднего уровня ЦЭО (УПП Хср.). На рисунке 2 наглядно представлено повышение УПП# у участников БД при сопоставлении с группой сравнения в центральном и правом лобном (Fpz# и Fd#,  $p = 0,003; 0,008$ , соответственно), правом височном (Td#,  $p = 0,002$ , соответственно), центральном и левом теменных (Pz# и Ps#,  $p = 0,06; 0,002$ , соответственно) при одновременном снижении в левом лобном (Fs,  $p = 0,02$ , соответственно), центральных (Cd#, Cz#, Cs#  $p = 0,03; 0,05; 0,01$ , соответственно), правом теменном (Pd,  $p = 0,001$ , соответственно) и затылочном (Oz#) отделах ГМ ( $p = 0,02$ , соответственно). Выявленное увеличение УПП# у участников БД может свидетельствовать о нарушении реактивности коры ГМ в вышеперечисленных отделах, вследствие усиления локального кровотока, гипервозбудимости соответствующих областей [25].

Проведение ФАП позволило установить у большинства участников БД неадекватные реакции на афферентные нагрузки. У комбатантов определено преобладание ригидной реакции на физический (ГВ, в 76,4 % случаев) и эмоциональный стресс (ТБСО,

в 41,3 % случаев), указывая на нарушение механизмов адаптации. В зависимости от вида стрессора варианты адаптивных реакций распределялись следующим образом: лиц с ригидным ответом на ГВ статистически значимо было больше (в среднем в 1,8 раз), чем при выполнении ТБСО ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в группе участников БД при сопоставлении с группой сравнения статистически значимо преобладал процент лиц с извращенной реакцией на стресс ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения подобных закономерностей не выявлено (таблица).



**РИС. 2.**  
Распределение локальных уровней постоянного потенциала (УПП#) в группах участников БД и сравнения  
\* – различия статистически значимы по тесту Манна – Уитни при  $p < 0,05$

**FIG. 2.**  
Distribution of the DC-potential level (#) in groups of combat participants and comparison  
\* – differences are statistically significant between the groups according to the Mann – Whitney test,  $p < 0.05$

Адаптивные способности оценивали по характеру восстановления УПП Хср. до его фоновых значений в ПГВП. В 64,7 % случаев у комбатантов в структуре адаптивных ответов статистически значимо ( $p < 0,05$ ) преобладал ригидный вариант реакции, типичный для астенических состояний. В то же время, полное или частичное восстановление УПП Хср. (рассматриваемое как адекватная реакция) наблюдалось лишь в 5,9 % случаев, значительное увеличение УПП Хср. (извращенная реакция) – в 11,7 % случаев, и его уменьшение (чрезмерная реакция) – в 17,7 % случаев.

Результаты нейропсихологического тестирования согласуются с полученными ранее данными [4] и позволяют выделить у участников БД, при сопоставлении с группой сравнения, наиболее уязвимые функции когнитивной сферы: категориальное мышление, кратковременная (слухоречевая), зрительно-образная и долговременная память, повторная речь (повторение дизъюнктивных пар звуков и оппозиционных фонем), повторная речь (повторение слов и фраз) ((0,0 (0–1,0), балла; 0,5 (0–1,0), балла; 1,0 (0–1,0), балла; 3,0 (1,0–3,0), балла; 1,0 (0–1,0), балла; 0 (0–0), балла; и 0 (0–0), балла; 0 (0–0), балла; 0 (0–1), балла; 1,0 (1,0–2,0), балла; 0 (0–0), балла; 0 (0–0), балла; при  $p = 0,03$ ; 0,008; 0,005; 0,0001; 0,002; 0,02, соответственно)). Проявление стрессового состояния у комбатантов по данным опросника Котинева И.О. выражалось наличием признаков ОСР (в 32 % случаев), повышенными значениями показателей, характеризующих формирование ОСР (группа риска) в 26 % случаев при интегральном показателе симптомов ОСР 121,0 (87,0–138,0) баллов. Данный факт указывает на то, что 58 % пострадавших имеют высокую предрасположенность для формирования и развития отставленных форм стресс-ассоциированных расстройств. Наше мнение подтверждается при диагностике выраженности симптомов, характерных для ПТСР (согласно методике Котинева И.О.) в виде установления в 44 % случаев их повышенных значений при общем показателе симптомов, характерных для ПТСР 119,5 (87,0–132,0) баллов, соответствующем повышенному уровню/выраженному влиянию боевой травмы. Зарегистрирована выраженность показателей, характеризующих симптомы, свойственные для ПТСР по Миссисипской шкале, что также доказывает подверженность обследованных повышенному риску формирования ПТСР, нарушению социальной адаптации (83,0 (65,0–93,0) баллов) даже при умеренно выраженном уровне интенсивности боевого опыта (15,0 (10,0–17,0) баллов).

Сопряженность изменений в психической сфере и параметров отклонений УПП Хср. от его фонового значения при проведении ФАП определялась с помощью корреляционного анализа. Зарегистрирована статистически значимая положительная корреляционная связь между показателем теста «Незавершенные изображения» (Семаго М.М.) и изменением УПП Хср. при проведении ТБСО ( $r_s = 0,52$ ,  $p = 0,018$ ), указывающая на сопряженность выраженности нарушений зрительного восприятия с чрезмерным усилением ЦЭО при

ТАБЛИЦА 1

**ДОЛЯ ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ, МОДЕЛИРУЮЩИХ ФИЗИЧЕСКИЙ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС, %**

TABLE 1

**THE PROPORTION OF INDIVIDUALS WITH DIFFERENT VARIANTS OF ADAPTIVE RESPONSES DURING FUNCTIONAL TESTS SIMULATING PHYSICAL AND EMOTIONAL STRESS, %**

Варианты адаптивных реакций	Участники БД	Группа сравнения
Умеренное повышение УПП Хср. (адекватная реакция)	11.8±4.3# 23.5±5.7#	26.0±8.1# 37.0±8.8
Без значительных изменений УПП Хср. (ригидная реакция)	76.4±5.7* 41.3±6.7	60.7±8.9 43.5±9.1
Выраженное повышение УПП Хср. (чрезмерная реакция)	0 11.7±4,3	8.8±5.1 13.0±6.1
Снижение УПП Хср. (извращенная реакция)	11.8±4.3# 23.5±5.7#	4.4±3.7 6.5±4.5

**Примечания:** 1. Над чертой – доля лиц с реакцией на ГВ, под чертой – доля лиц с реакцией на ТБСО; 2. \* – различия статистически значимы между ригидными реакциями в зависимости от вида стрессора,  $p < 0,05$ ; 3. # – различия статистически значимы между вариантами адаптивных реакций,  $p < 0,05$ .

моделировании эмоционального когнитивного стресса. Кроме того, выявлено сочетание показателя симптома, характерного для ОСР «Событие травмы» с УПП Хср. при ГВ, в ПГВП, при ТБСО ( $r_s = 0,52$ ,  $p = 0,009$ ;  $r_s = 0,54$ ,  $p = 0,011$ ;  $r_s = 0,53$ ,  $p = 0,017$ , соответственно), т.е. чем сильнее фиксация на травмирующем боевом событии, тем существенней неадекватность адаптивной реакции ЦЭО при стрессовой нагрузке.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Таким образом, при пилотном обследовании участников БД в большинстве случаев установлено умеренно выраженное усиление ЦЭО в лобных (центральном и правом), височном (правом), теменных (центральном и левом) отделах ГМ относительно среднего уровня нейроэнергообмена, обусловленное дисбалансом процессов торможения–возбуждения в коре ГМ. Правополушарное доминирование УПП в лобно-височном отделе, по данным литературы, может быть ассоциировано с нарушениями адаптивного эмоционального и социального поведения в виде ослабления самоконтроля над собственной деятельностью, снижения внимания, слухового восприятия речи, неадекватности эмоциональных реакций и визуально-пространственных соотношений [25–27]. Кроме того, усиление ЦЭО в правом полушарии выступает одним из нейрофизиологических предикторов, указывающих

на предрасположенность обследованных к проявлениям как конструктивной, так и деструктивной агрессии [26, 27].

Изучение возможностей адаптации к стрессу с помощью проведения ФАП показало, что у подавляющего числа обследованных комбатантов отмечается нарушение реактивности ЦЭО в виде неадекватной ригидной реакции на гипоксическую нагрузку и эмоциональный когнитивный стресс (отсутствие изменений фонового УПП Хср.), инициирующей развитие нейродинамических нарушений когнитивных функций, астено-вегетативных реакций [18]. Особенности выявленных изменений ЦЭО согласуются с данными психологического обследования. У участников БД диагностированы симптомы стрессового расстройства, нарушения категориальной логики, памяти, повторной речи (первичном дефекте при моторной афазии афферентного и эфферентного типов). Диагностированные статистически значимые зависимости между показателем симптома ОСР «Событие травмы» и УПП Хср. при ГВ, в ПГВП, при ТБСО вероятно указывают на то, что метаболизм мозга не способен адекватно реагировать в рамках общего адаптационного синдрома на личностные изменения, наблюдающиеся при зарегистрированном выраженном симптоме, характерном для ОСР «Событие травмы» (по Котеневу И.О.). Выявленная ассоциация между показателем теста «Незавершенные изображения» (Семаго М.М.) и изменением УПП Хср. при проведении функциональной пробы, моделирующей эмоциональный когнитивный стресс, характеризует неадекватное постстрессовое изменение ЦЭО в сочетании с нарушением зрительного восприятия художественных изображений, свидетельствующем о недостаточности функционирования правого полушария при чрезмерном усилении нейроэнергообмена на эмоциональный стресс. Выявленные ассоциации между параметрами УПП, зрительного гнозиса и показателем выраженности симптома, характерного для ОСР «Событие травмы» (по Котеневу И.О.) акцентируют внимание на роли нарушений адаптационных нейровегетативных реакций организма в развитии когнитивных и поведенческих нарушений у участников БД.

Поскольку обследованные комбатанты продолжают профессиональную деятельность в условиях проведения современного вооруженного конфликта, эффект долгосрочных побочных последствий полученных травм, станет предметом наших будущих исследований. Таким образом, результаты текущего пилотного исследования обосновывают необходимость продолжения работы по изучению тяжести ментальных нарушений у комбатантов с целью профилактики развития и коррекции отсроченных и латентных форм стресс-ассоциированных расстройств с использованием скрининга лиц с повышенным риском формирования посттравматического стрессового расстройства, методов активности/участия, психо- и медикаментозной терапии, технологий виртуальной и дополненной реальности, биологической обратной связи. Выявленные нейрофизиологические особенности могут быть

полезны при разработке персонифицированных технологий диагностики и лечения психоневрологической патологии, повышающих эффективность адаптации личностных ресурсов участников БД.

#### Ограничения исследования

Исследование ограничено выборкой пациентов, отсутствием клинической характеристики обследованных с учетом психоневрологических состояний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У участников БД выявлено негативное изменение ЦЭО в 69,7 % случаев (повышенные значения УПП Хср.); умеренно выраженное усиление ЦЭО в лобном, теменном, правом височном отделах мозга; ригидная реакция при проведении функциональных проб, моделирующих физический и эмоциональный стресс, характеризующая нарушение вегетативной регуляции, функциональное напряжение ГМ; преобладание негативных реакций ЦЭО (чрезмерной, ригидной, извращенной) при проведении функциональной пробы, моделирующей физический стресс, по сравнению с модулирующей эмоциональный; отсутствие восстановления УПП Хср. до своего фонового уровня в ПГВП, указывающий на нарушение физиологической адаптации. Установлена реципрокная связь между показателем выраженности симптома, характерного для ОСР «Событие травмы», адаптивными способностями реакций мозга и показателем зрительного восприятия. Расстройство приспособительных реакций у участников БД сопровождается сопряженностью изменения фонового УПП Хср. при проведении ФАП и нейропсихологическим показателем зрительного восприятия, отражающим уязвимость правого (субдоминантного) полушария, ведущего в развитии адаптации и стресса.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

#### Финансирование

Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для реализации государственного задания ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Грунина Т.А., Шурупов Э.В., Ивахненко Л.И. Реабилитация военнослужащих, участников СВО. *Клинико-психологический аспект*. 2024; (2): 45-54. [Grunina TA, Shurupov EV, Ivakhnenko LI. Rehabilitation of military personnel, participants of SMO. *Kliniko-psihologicheskij aspekt*. 2024; (2): 45-54. (In Russ.)]. doi: 10.17238/issn1999-2351.2024.2.45-54

2. Шереметьева И.И., Строганов А.Е., Кандрина Н.В., Плотников А.В., Кулешова Е.О., Курьшин В.И. Социально-психологические и клинические особенности течения невротических расстройств у лиц в ситуации специальной военной операции. *Бюллетень медицинской науки*. 2023; (1): 37-42. [Sheremet'yeva II, Stroganov AE, Kandrina NV, Plotnikov AV, Kuleshova EO, Kuryshkin VI. Socio-psychological and clinical features of the course of neurotic disorders in persons in a situation of special military operations. *Byulleten' medicinskoj nauki*. 2023; (1): 37-43. (In Russ.)]. doi: 10.31684/25418475-2023-1-37
3. Бонкало Т.И. Комплексная реабилитация участников специальной военной операции на Украине: дайджест январь-февраль 2023. – Электрон. текстовые дан. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2023. [Bonkalo TI. Complex rehabilitation of participants in a special military operation in Ukraine: Digest January-February 2023. – Electron. Text data. – M.: GBU "NIIOZMM DZM"; 2023. (In Russ.)]. URL: <https://niiouzmm.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/daydzhest-meditsinskiy-turizm-i-eksp-sport-meditsinskikh-uslug/> [date of access: 18.03.2024]
4. Васильева Л.С., Сливницына Н.В., Шевченко О.И., Герасимов А.А., Катаманова Е.В., Лахман О.Л. Клинико-психологические особенности сочетанной травмы участников военных действий. *Политравма*. 2024; (2): 55-61. [Vasilieva LS, Slivnitsyna NV, Shevchenko OI, Gerasimov AA, Katamanova EV, Lakhman OL. Clinical and psychological features of a combined injury of participants in hostilities. *Politravma*. 2024; (2): 55-61. (In Russ.)]. doi: 10.24412/1819-1495-2024-2-57-63
5. Minasyan DS, Reznikova MA, Skalozub DV. The effect of cortisol on cognitive function. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2022; (75): 46-50. doi: 10.24412/2500-1000-2022-12-2-46-50
6. Лапшин М.С., Кондашевская М.В., Епишев В.В., Паточкина Н.А. Патогенез посттравматического стрессового расстройства, терапевтические мишени. *Успехи физиологических наук*. 2023; 54(1): 55-69. [Lapshin MS, Kondashevskaya MV, Epishev VV, Patochkina NA. Pathogenesis of post-traumatic stress disorder, therapeutic targets. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2023; 54(1): 55-69. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0301179823010058
7. Кадыров Р.В., Венгер В.В. Комплексное посттравматическое стрессовое расстройство: современные подходы к определению понятия, этиологии, диагностики и психотерапия. *Психолог*. 2021; (4): 45-60. [Kadyrov RV, Wenger VV. Complex post-traumatic stress disorder: modern approaches to the definition of concepts, etiologies, diagnosis and psychotherapy. *Psychologist*. 2021; (4): 45-60. (In Russ.)]. doi: 10.25136/2409-8701.2021.4.35811
8. Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Стресс, астения и когнитивные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122(5): 23-29. doi: 10.17116/jnevro202212205123
9. Фокин В.Ф., Абрамов Д.А., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Шабалина А.А. и др. Связь саливарного норадреналина с запоминанием слов у больных хронической ишемией мозга. *Асимметрия*. 2022; 16(3): 16-22. [Fokin VF, Abramov DA, Ponomareva NV, Medvedev RB, Lagoda OV, Shabalina AA, et al. The connection of salivary norepinephrine with memorization of words in patients with chronic ischemia of the brain. *Asimetriya*. 2022; 16(3): 16-22. (In Russ.)].
10. Севрюкова Г.А. Аллостаз: генез и аллостатическая нагрузка. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2024; 21(4): 16-22. [Sevryukova GA. Allostasis: Genesis and allostatic load. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2024; 21(4): 16-22. (In Russ.)]. doi: 10.19163/1994-9480-2024-21-4-16-22
11. Тришкин Д.В., Серговецев А.А., Шамрей В.К., Курасов Е.С., Марченко А.А. Стресс-ассоциированные психические расстройства у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. 2023; 344(6): 4-14. [Trishkin DV, Sergoventsev AA, Shamray VK, Kurasov ES, Marchenko AA. Stress-associated mental disorders among military personnel. *Voenno-meditsinskij zhurnal*. 2023; 344 (6): 4-14. (In Russ.)]. doi: 10.52424/00269050\_2023\_344\_6\_4
12. Рагулина М.В., Омельченко А.А. Личностные особенности участников специальной военной операции с посттравматическим стрессовым расстройством. В кн.: *Актуальные проблемы, достижения и перспективы научной и практической психологии в современном обществе. Материалы всероссийской научно-практической конференции*. Хабаровск; 2024: 208-15. [Ragulina MV, Omelchenko AA. Personal characteristics of participants in the special military operation with post-traumatic stress disorder. In the book: *Actual problems, achievements and prospects of scientific and practical psychology in modern society*. Khabarovsk; 2024: 208-15. (In Russ.)].
13. Шереметьева И.И., Строганов А.Е., Кандрина Н.В., Плотников А.В., Кулешова Е.О. Комплексный подход в лечении невротических расстройств у участников специальной военной операции. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2024; 4(125): 27-35. [Sheremet'yeva II, Stroganov AE, Kandrina NV, Plotnikov AV, Kuleshova EO. A comprehensive approach in the treatment of neurotic disorders among participants in a special military operation. *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii*. 2024; 4(125): 27-35. (In Russ.)]. doi: 10.26617/1810-3111-2024-4(125)-27-35
14. Шереметьева И.И., Строганов А.Е., Кандрина Н.В. Стресс-индуцированные расстройства у лиц, обратившихся в фонд «Защитники Отечества» по Алтайскому краю. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2025; 18(2): 135-140. [Sheremet'yeva II, Stroganov AE, Kandrina NV. Stress induced disorders in persons who applied to the Defenders of the Fatherland Fund in the Altai Territory. *Vestnik nevrologii, psichiatrii i neyrokhirurgii*. 2025; 18(2): 135-140. (In Russ.)]. doi: 10.33920/med-01-2502-01
15. Бохан Н.А., Рощина О.В., Диденко А.В., Лебедева В.Ф. Клиническая характеристика проявлений боевой психической патологии у комбатантов. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2023; (3): 80-86. [Bokhan NA, Roshchina OV, Didenko AV, Lebedeva VF. Clinical characteristics of manifestations of combat mental pathology in combatants. *Sibirskij vestnik psichiatrii i*

*narkologii*. 2023; (3): 80–86. (In Russ.). doi: 10.26617/1810-3111-2023-3(120)-80-86

16. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. *Способ оценки энергетического состояния головного мозга*. Патент РФ. – 1999. – № 2135077. [Fokin VF, Ponomareva NV. *A method for assessing the energy state of the brain*. RF patent RU 2135077; 1999. (In Russ.)].

17. Соколова Л.П. Адаптация к стрессу – основополагающий фактор жизнеспособности и когнитивной активности. *Клиническая геронтология*. 2011; (5-6): 16–20. [Sokolova LP. Adaptation to stress is a fundamental factor in vitality and cognitive activity. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2011; (5-6): 16–20. (In Russ.)].

18. Соколова Л.П., Князева И.В., Евтушенко П.П., Аветисова К.Н. Особенности адаптации метаболизма мозга и формирование заболеваний нервной системы. *Евразийский союз ученых*. 2016; 29(1): 65–68. [Sokolova LP, Knyazeva IV, Yevtushenko PP, Avetisova KN. Features of adaptation of brain metabolism and the formation of diseases of the nervous system. *Evrazijskij soyuz uchenykh*. 2016; 29(1): 65–68. (In Russ.)].

19. Котенев И.О. *Опросник травматического стресса. Психологическое обеспечение деятельности органов внутренних дел в экстремальных условиях*. Методическое пособие. М.: УВР ГУКиКП МВД России, ЦОКП МВД России; 2001. [Kotenev IO. *Traumatic stress questionnaire. Psychological support of the activities of internal affairs bodies in extreme conditions*. Methodological manual. M.: UVR ( Department of Educational Work of the Main Directorate for Culture, Ideological and Personnel Work) Gukikp of the Ministry of Internal Affairs of Russia TsOKP (Center(s) for providing command and psychological training) Ministry of Internal Affairs of Russia; 2001. (In Russ.)].

20. Васильева А.В. Клинические рекомендации и стандарты лечения посттравматического стрессового расстройства: фокус на симптомы психофизиологического возбуждения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024; 124(5): 58-68. [Vasilieva AV. Clinical recommendations and standards for the treatment of post-traumatic stress disorder: Focus for symptoms of psychophysiological arousal. *Zhurnal*

*Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024; 124(5): 58-68. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202412405158

21. Тарабрина Н.В. *Практикум по психологии посттравматического стресса*. СПб: Питер; 2001. [Tarabrina NV. *Workshop on the psychology of post-traumatic stress*. St. Petersburg: Peter; 2001. (In Russ.)].

22. Солдаткина В.А. *Посттравматическое стрессовое расстройство*. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ; 2015. [Soldatkina VA. *Post-traumatic stress disorder*. Rostov n/D: Publishing House of Rostgma; 2015. (In Russ.)].

23. Хомская Е.Д. *Нейропсихология: 4-е издание*. СПб.: Питер; 2007. [Khomskaya ED. *Neuropsychology: 4<sup>th</sup> edition*. St. Petersburg: Peter; 2007. (In Russ.)].

24. Шевченко О.И., Лахман О.Л. Нейропсихологические критерии диагностики когнитивных нарушений у пациентов с профессиональными заболеваниями от воздействия физических факторов. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7(5-2): 164-172. [Shevchenko OI, Lakhman OL. Neuropsychological criteria for the diagnosis of cognitive impairment in patients with occupational diseases from the effects of physical factors. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7(5-2): 164-172.]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.17

25. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. *Энергетическая физиология мозга*. М.: Антидор; 2003: 288 с. [Fokin VF, Ponomareva NV. *Energy physiology of the brain*. M.: Antidor; 2003. (In Russ.)].

26. Депутат И.С., Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В., Большевидцева И.Л., Старцева Л.Ф. Анализ распределения уровня постоянного потенциала головного мозга в оценке функционального состояния организма (Обзор). *Экология человека*. 2015; 10: 27–36. [Deputat IS, Nekhoroshkova AN, Gribanov AV, Bolshevidceva IL, Startseva LF. Analysis of DC-Potential Level in Assessment of Body Functional State (Review). *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2015; 10: 27-36. (In Russ.)].

27. Eckert MA, Hu D, Eliez BS, Bellugi U, Galaburda A, Korenberg J, et al. Evidence for superior parietal impairment in Williams syndrome. *Neurology Journals*. 2005; 64(1): 152-153. doi: 10.1212/01.WNL.0000148598.63153.8A

#### Сведения об авторах

**Шевченко Оксана Ивановна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории профессиональной и экологически обусловленной патологии ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; e-mail: oich68@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4842-6791>

**Лахман Олег Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, директор ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; e-mail: lakhman\_o\_l@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0013-8013>

**Катаманова Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач клиники ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; e-mail: katamanova\_e\_v@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9072-2781>

#### Information about the authors

**Oksana I. Shevchenko** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher associate at the laboratory of the professional and ecologically caused pathology, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: oich68@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4842-6791>

**Oleg L. Lakhman** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the RAS, Director of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: lakhman\_o\_l@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0013-8013>

**Elena V. Katamanova** – Dr. Sc. (Med.), professor, chief physician of clinic, East Siberian Institute of Medical and Environmental Research; e-mail: katamanova\_e\_v@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9072-2781>

**Участие авторов**

Шевченко О.И. сформировала концепцию и разработала план исследования, осуществила сбор данных по методам обследования, написала и оформила статью, сформулировала выводы;

Лахман О.Л. принимал участие в редактировании статьи;

Катаманова Е.В. провела организацию исследований, редактировании статьи.

## ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

### ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МАССИВНЫХ РАЗРЫВОВ СУХОЖИЛИЙ ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА

Меньшова Д.В.<sup>1</sup>,  
Куклин И.А.<sup>1</sup>,  
Слайковский Е.Н.<sup>1</sup>,  
Чепурных Е.Е.<sup>1,2</sup>,  
Пономаренко Н.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Меньшова Дарья Васильевна,**  
e-mail: menschovadar@yandex.ru

#### РЕЗЮМЕ

Согласно данным литературы, частота повреждений сухожилий вращательной манжеты плеча варьирует от 22,1 % до 34 %, при этом только у 30 % пациентов с диагностированными разрывами сухожилий наблюдается болевой синдром и ограничение подвижности верхней конечности. Особую сложность представляют массивные разрывы, определяемые как повреждение двух и более сухожилий или ретракция свыше 5 см, сопровождающиеся атрофией мышц и жировой дегенерацией. Лечение таких повреждений является сложной задачей в ортопедической практике в связи с высоким риском рецидива, частота которого достигает 18–94 %.

**Цель исследования.** Оценить клиническую эффективность хирургического лечения повреждений вращательной манжеты плеча оригинальным способом пластики аутоотрасплаттатом из половины сухожилия длинной малоберцовой мышцы.

**Материалы и методы.** Проведен проспективный анализ результатов лечения 20 пациентов, имеющих массивные разрывы вращательной манжеты плеча и получавших хирургическое лечение по разработанному оригинальному способу в клинике ФГБНУ «ИНЦХТ».

**Результаты.** Анализ интраоперационных параметров (кровопотеря, длительность операции) и послеоперационного функционального восстановления по шкалам UCLA и ASES показал, что спустя один год у подавляющего большинства (95 %) пациентов констатированы хорошие и отличные результаты. У пациентов была достигнута амплитуда сгибания и отведения в плечевом суставе, составляющая 150–180°.

**Заключение.** Разработанный способ пластики дефектов вращательной манжеты плеча с использованием ауто сухожильного трансплантата, сформированного из ½ сухожилия длинной малоберцовой мышцы, обеспечивает регресс болевого синдрома и восстановление функции травмированной верхней конечности в более сжатые сроки.

**Ключевые слова:** разрыв, вращательная манжета плеча, хирургическое лечение, пластика дефекта сухожилий, сухожилие длинной малоберцовой мышцы

Статья поступила: 30.09.2025  
Статья принята: 28.11.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Меньшова Д.В., Куклин И.А., Слайковский Е.Н., Чепурных Е.Е., Пономаренко Н.С. Оценка клинической эффективности хирургического лечения массивных разрывов сухожилий вращательной манжеты плеча. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 152-160. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.16

## ASSESSMENT OF THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT OF MASSIVE ROTATOR CUFF TENDON TEARS

**Menshova D.V.<sup>1</sup>,  
Kuklin I.A.<sup>1</sup>,  
Slaykovskiy E.N.<sup>1</sup>,  
Chepurnykh E.E.<sup>1,2</sup>,  
Ponomarenko N.S.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:

**Darya V. Menshova,**

e-mail: menshovadar@yandex.ru

### RESUME

According to the literature, the frequency of rotator cuff tendon injuries varies from 22.1 % to 34 %, while only 30 % of patients with diagnosed tendon tears experience pain and limited mobility in the upper limb. Massive tears, defined as damage to two or more tendons or retraction exceeding 5 cm, accompanied by muscle atrophy and fatty degeneration, pose a particular challenge. The treatment of such injuries is a challenging task in orthopedic practice due to the high risk of recurrence, which can reach 18–94 %.

**The aim.** To evaluate the clinical effectiveness of surgical treatment of rotator cuff injuries using the original method of autografting from half of the tibialis anterior tendon.

**Materials and methods.** A prospective analysis of the treatment results was conducted in 20 patients with massive rotator cuff tears who underwent surgical treatment using the original method developed at the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology.

**Results.** Analysis of intraoperative parameters (blood loss, duration of surgery) and postoperative functional recovery according to the UCLA and ASES scales showed that after one year, the vast majority (95 %) of patients had good and excellent results. The patients achieved an amplitude of flexion and abduction in the shoulder joint of 150–180°.

**Conclusion.** The developed method of rotator cuff defectplasty using an autotendinous graft formed from ½ of the long tibial tendon ensures regression of pain syndrome and restoration of the function of the injured upper limb in a shorter period of time.

**Key words:** rupture, rotator cuff, surgical treatment, tendon defect repair, fibular long muscle tendon

Received: 30.09.2025

Accepted: 28.11.2025

Published: 25.12.2025

**For citation:** Menshova D.V., Kuklin I.A., Slaykovskiy E.N., Chepurnykh E.E., Ponomarenko N.S. Assessment of the clinical effectiveness of surgical treatment of massive rotator cuff tendon tears. *Acta biomechanica scientifica*. 2025; 10(6): 152-160. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.16

Согласно данным литературы, частота поврежденных сухожилий вращательной манжеты плеча варьирует от 22,1 % до 34 %, при этом только у 30 % пациентов с диагностированными разрывами сухожилий наблюдается болевой синдром и ограничение подвижности верхней конечности [1]. Особую сложность представляют массивные разрывы, определяемые как повреждение двух и более сухожилий или ретракция свыше 5 см, которые сопровождаются атрофией мышц и жировой дегенерацией. Лечение таких повреждений является сложной задачей в ортопедической практике в связи с высоким риском рецидива, частота которого, по разным источникам, достигает 18–94 % [2].

## ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническую эффективность хирургического лечения повреждений вращательной манжеты плеча оригинальным способом пластики ауто трансплантатом из половины сухожилия длинной малоберцовой мышцы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен проспективный анализ результатов хирургического лечения 20 пациентов с массивными разрывами вращательной манжеты плеча и получавших хирургическое лечение по разработанному оригинальному способу на базе травматолого-ортопедического отделения № 1 ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) с 2023 по 2024 год.

В исследование включались пациенты, имеющие массивные разрывы сухожилий вращательной манжеты плеча (III степень по Patte и 2-3 стадии по Thomazeau).

Из исследования исключались: пациенты с разрывами сухожилий вращательной манжеты плеча (I-II степень по Patte); пациенты с инфекционными поражениями в области оперативного вмешательства; неврологические нарушения верхней конечности; отказ пациентов от оперативного вмешательства.

Клиническое исследование одобрено комитетом по этике ФГБНУ ИНЦХТ (протокол № 1 от 16.03.2023). Пациенты при поступлении подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Оценка функциональных результатов хирургического лечения проводилась по шкале UCLA и ASES, дополнительно фиксировали амплитуду движений в плечевом суставе.

Среди пациентов было 8 женщин и 12 мужчин со средним возрастом  $59,5 \pm 6,9$  года.

Хирургическое вмешательство по разработанной методике [3, 4] выполнялось под общей анестезией с размещением пациента в положении «пляжное кресло». Доступ к сухожилиям вращательной манжеты плеча обеспечивался через стандартный чрездельтовидный разрез длиной от 5 до 8 см. В ходе ревизии субакромиального пространства оценивалось:

количество поврежденных сухожилий, степень их ретракции, состояние ретрагированной культы, возможность реинсерции поврежденных сухожилий. Далее производится подготовка инсерционной площадки.

Забор трансплантата. На уровне голеностопного сустава выполнялся разрез длиной 1,5–2,0 см для выделения сухожилия длинной малоберцовой мышцы. Тенотомом производился забор половины данного сухожилия, после чего разрез ушивается.

Формирование и фиксация ауто трансплантата выполнялись следующим образом: концы заготовленного ауто трансплантата прошиваются колосовидным швом, один конец трансплантата проводят через ретрагированную культю поврежденного сухожилия, а другой фиксируют чрескостно к большому бугорку плечевой кости нерассасывающимися нитями. Затем натягивают и аналогично фиксируют противоположный конец, проведенный через сухожилие. Свободный конец трансплантата повторно проводят через культю и укладывают на головку плечевой кости рядом с ранее зафиксированной частью. Эту манипуляцию повторяют до полного покрытия головки плечевой кости. Сформированные «петли» трансплантата поперечно фиксируются между собой одиночными швами рассасывающейся нитью. На завершающем этапе операции выполняется гемостаз и послойное ушивание операционной раны.

Плечевой сустав фиксировался при помощи отводящей шины в отведении  $60^\circ$  сроком на 6 недель. Весь период реабилитации мы разделили на два этапа. Первый этап – иммобилизация. Проводилась она при помощи отводящей шины длительностью 6 недель. Уже на вторые сутки послеоперационного периода пациентам разрешались активные движения в локтевом суставе, предплечье и кисти. И пациенты приступали к пассивной гимнастике плечевого сустава на отводящей шине. Комплекс гимнастики включал в себя пассивное отведение плечевого сустава при помощи здоровой руки. Целью этих мероприятий является профилактика тугоподвижности плечевого сустава.

Второй этап реабилитации – выполнение активных упражнений в плечевом суставе и физиотерапия (электростимуляция дельтовидной мышцы). Этот этап направлен на восстановление активного отведения и сгибания в плечевом суставе и на укрепление дельтовидной мышцы.

Для статистического описания признаков использовали представление данных в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q25; Q75]. Определение статистически значимых различий между сравниваемыми параметрами до и после оперативного лечения проводилось непараметрическим методом с вычислением T-критерия Вилкоксона. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 62,5 минуты, межквартильный

разброс для времени операции составил [50; 80] минут. Средний объем интраоперационной кровопотери – 50 мл. Межквартильный разброс для кровопотери составил [45; 55] мл. Послеоперационная реабилитация заключалась: на первом этапе в пассивной лечебной физкультуре (ЛФК) плечевого сустава, на втором этапе (после иммобилизации) ЛФК продолжалось с акцентом на развитие активных движений в плечевом суставе. Контрольные осмотры осуществлялись в сроки 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Мониторинг результатов через 3, 6 и 12 месяцев выявил положительную динамику. Если до операции медиана функционального показателя составляла всего 8,5 балла, то уже через 3 месяца она возросла до 24,5 балла. К 6 месяцам значение достигло 30 баллов, а к концу первого года — 31 балл, что свидетельствует о значительном и прогрессирующем улучшении функции конечности. Результаты представлены в таблице 1.

На всех контрольных сроках наблюдения было отмечено статистически значимое улучшение функциональных показателей, согласно шкале UCLA, по сравнению с исходными дооперационными данными ( $p_w = 0,0001$ ).

Эффективность примененного хирургического способа находит отражение в динамике функциональных исходов таблица 2. Медианный показатель последовательно возрастал от исходного уровня в 26 баллов до 75,5 (3 месяца), 88 (6 месяцев) и 89 (12 месяцев), демонстрируя положительный результат.

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом улучшении функции по шкале ASES, которое наблюдалось на всех контрольных сроках при сравнении с дооперационными данными ( $p_w = 0,0001$ ).

К 12-му месяцу послеоперационного наблюдения 95 % пациентов достигли отличных и хороших функциональных результатов: восстановлен полный объем движений (сгибание и отведение 150–180°), болевой синдром купирован или проявлялся незначительно лишь после интенсивных нагрузок. На всех сроках наблюдения пациенты не предъявляли жалобы на боль и нарушение функции голеностопного сустава. При контрольных осмотрах признаков нестабильности голеностопного сустава не выявлено.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент К., 64 года, поступил в клинику с диагнозом застарелое массивное повреждение сухожилий вращательной манжеты плеча справа с ретракцией поврежденных сухожилий III стадии по Patte. Из анамнеза: боли в плечевом суставе беспокоили в течение трех лет. В 2023 году травма, падение с высоты собственного роста на правую руку. Консервативное лечение (НПВС, физиотерапии, внутрисуставные инъекции) без положительной динамики. Ограничение движений и болевой синдром продолжали беспокоить. Пациент выполнил МРТ плечевого сустава и обратился на консультацию в клинико-диагностическое отделение ФГБНУ ИНЦХТ.

По данным магнитно-резонансной томографии имеются выраженные дегенеративные (посттравматические) изменения правого плечевого сустава. Плечелопаточный сустав в целом правильной формы, конгруэнтность суставных поверхностей нарушена, центры ротации суставных поверхностей впадины лопатки и головки плечевой кости не совпадают. Головка плечевой кости смещена краниально и дорзально.

**ТАБЛИЦА 1**  
**ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПО ШКАЛЕ UCLA**

Функциональный результат по шкале UCLA, баллы, Ме [Q25;Q75]	До операции	3 месяца после операции	6 месяцев после операции	12 месяцев после операции
Группа (n = 20)	8,5 [8;11]	24,5 [22,5; 27,5]	30 [29; 31]	31 [30; 32]
$p^*$	$p=0,0001$	$p=0,0001$	$p=0,0001$	$p=0,0001$

Примечание: \* – статистическая значимость различий для связанных групп  $p < 0,05$  (Т-критерий Вилкоксона).

**TABLE 1**  
**ASSESSMENT OF THE RESULTS ACCORDING TO UCLA SCALE**

**ТАБЛИЦА 2**  
**ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА ПО ШКАЛЕ ASES**

Функциональный результат по шкале ASES, баллы, Ме [Q25;Q75]	До операции	3 месяца после операции	6 месяцев после операции	12 месяцев после операции
Группа (n = 20)	26 [22; 32]	75,5 [72,5; 79,5]	88 [81; 89,5]	89 [85; 89,5]
$p^*$	$p=0,0001$	$p=0,0001$	$p=0,0001$	$p=0,0001$

Примечание: \* – статистическая значимость различий для связанных групп  $p < 0,05$  (Т-критерий Вилкоксона).

**TABLE 2**  
**ASSESSMENT OF THE RESULT ON THE ASES SCALE**

Полнослойный разрыв сухожилия надостной мышцы с ретракцией, полнослойный разрыв сухожилия подостной мышцы с ретракцией (рис. 1).

Объем движений в правом плечевом суставе ограничен: сгибание и отведение составляют 70°. Нейрососудистых нарушений в дистальных отделах правой верхней конечности не выявлено (рис. 2).

Исходный функциональный результат по шкале ASES – 22 балла, по шкале UCLA – 9 баллов.

Пациенту выполнено оперативное лечение: пластика дефекта сухожилий вращательной манжеты половиной сухожилия длинной малоберцовой мышцы.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Реабилитация проводилась по разработанному протоколу.

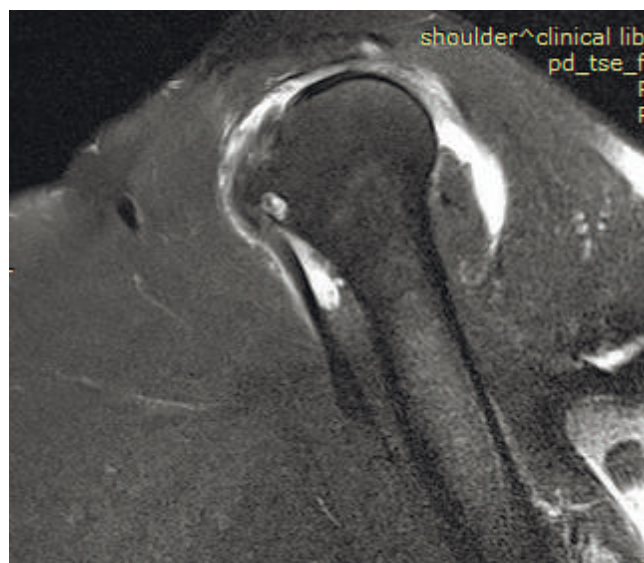
Через 7 недель после операции на контрольном осмотре объем движений составил: сгибание 90°, отведение 100° (рис. 3).

Данные магнитно-резонансной томографии через 7 недель после операции: определяется сухожильный аутотрансплантат (рис. 4).

На контрольном осмотре через 3 месяца достигнут полный объем движений в плечевом суставе: отведение и сгибание по 180° (рис. 5).



**РИС. 1.**  
Магнитно-резонансная томография пациента К. до операции



**FIG. 1.**  
MRI scan of patient K. before the surgery



**РИС. 2.**  
Исходная функция правого плечевого сустава пациента К.

**FIG. 2.**  
Initial function of the right shoulder joint of patient K.



**РИС. 3.**  
Функция правого плечевого сустава пациента К. через 7 недель после операции



**FIG. 3.**  
Function of the right shoulder joint of patient K. 7 weeks after the surgery

Анализ функциональных исходов показал следующие результаты: 77 баллов по шкале ASES и 28 баллов по шкале UCLA.

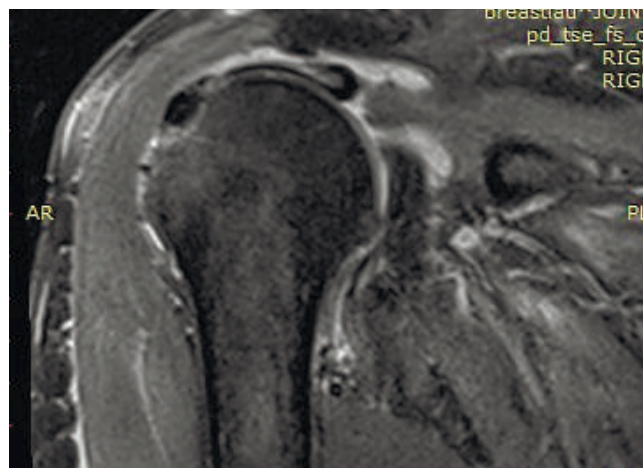
На контрольном осмотре через 12 месяцев пациент демонстрирует полную функцию оперированной конечности (шкала ASES – 93 балла, шкала UCLA – 32 балла) (рис. 6).

При контрольной магнитно-резонансной томографии через 12 месяцев после операции визуализируется сухожильный аутооттрансплантат (рис. 7).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение массивных разрывов сухожилий вращательной манжеты плеча является серьёзной задачей для травматологов-ортопедов. Наличие ретракции поврежденных сухожилий, атрофия и жировая дегенерация мышцы не всегда позволяет выполнить реинсерцию повреждённых сухожилий на инсерционную площадку. На сегодняшний день существует множество вариантов лечения. Нехирургические методы лечения, такие как физиотерапия, НПВС, внутрисуставные инъекции не обеспечивают достаточного обезболивающего эффекта и восстановления функции плечевого сустава [5]. Для осуществления хирургического лечения необходимо тщательное предоперационное планирование. В качестве инструментальной диагностики необходимо выполнять МРТ и рентгенографию плечевого сустава. Согласно данным, полученным T. Dwyer и соавт. ретракция сухожилия до гленоида с верхним подвывихом головки плеча является прогностически значимым фактором, снижающим возможность восстановления разрыва вращательной манжеты плеча [6].

Доступные хирургические способы лечения применяются для того, чтобы увеличить субромиальное пространство и уменьшить контакт головки плечевой



**РИС. 4.**  
Магнитно-резонансная томография пациента К. через 7 недель после операции

**FIG. 4.**  
MRI scan of patient K. 7 weeks after the surgery

кости с акромиальным отростком, либо восстановить силовые пары, либо реконструировать мышечно-сухожильный комплекс [7].

Среди хирургических вариантов лечения наиболее распространёнными можно считать: частичное восстановление поврежденных сухожилий, мышечно-сухожильные трансферы, реверсивное эндопротезирование, субакромиальную баллонопластику, реконструкцию верхней капсулы плечевого сустава. В литературе на сегодняшний день большое внимание уделяется реконструкции верхней капсулы и использование различных трансплантатов для замещения дефектов сухожильной ткани [8].

Аллотрансплантаты для замещения дефектов имеют ряд преимуществ: отсутствие осложнений



**РИС. 5.**  
Функция правого плечевого сустава пациента К. через 3 месяца после операции

**FIG. 5.**  
Function of the right shoulder joint of patient K. 3 months after the surgery

в донорской зоне, сокращение времени операции и доступность тканей различных размеров. Недостатки связаны с иммуногенностью и отсутствием жизнеспособных клеток. Использование ауто трансплататов считается золотым стандартом в реконструктивной хирургии, поскольку это собственные ткани организма, поэтому снижаются риски отторжения трансплантата [9].

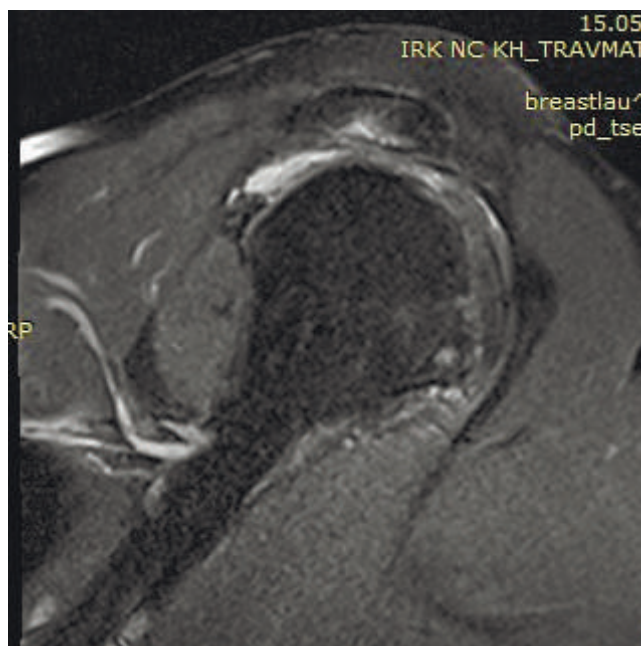
T. Mihata et al. впервые разработали способ пластики верхней части капсулы при помощи ауто трансплатата из широкой фасции бедра. В 2013 году по разработанной методике было пролечено 24 пациента. При анализе результатов наблюдались следующие статистически значимые результаты: активное отведение увеличилось с 84 до 148 градусов, наружная ротация с 26 до 40 градусов и акромиально-плечевого интервал увеличился с 4,6 до 8,7. Также отмечалось значительное улучшение показателей по шкале ASES с 24 до 93 баллов. Преимущества трансплатата широкой фасции бедра — это плотная соединительная ткань, богатая коллагеном, аутологичная природа и биосовместимость, а также возможность получить желаемую толщину тем самым повысив прочность. Однако, в ряде случаев, при использовании ауто трансплатата из широкой фасции бедра, пациентов беспокоит болезненность в области забора трансплатата, что влияет на их качество жизни [10, 11, 12, 13].

Сухожилие длинной головки двуглавой мышцы плеча это ауто трансплатат, который может сохранить часть собственного кровоснабжения. Аутологичная природа и биосовместимость обеспечивает хорошую интеграцию трансплатата. Cho et al. и Mori et al. в своих исследованиях сравнили использование трансплататов из сухожилия двуглавой мышцы плеча и трансплатат из широкой фасции бедра. Они проанализировали и описали клинические и рентгенологические параметры, средние сроки наблюдения от 20 до 36 месяцев.



**РИС. 6.**  
Функция правого плечевого сустава пациента К. через 12 месяцев после операции

**FIG. 6.**  
Function of the right shoulder joint of patient K. 12 months after the surgery



**РИС. 7.**  
Контрольная магнитно-резонансная томография пациента К. через 12 месяцев после операции

**FIG. 7.**  
Control MRI scan of patient K. 12 months after the surgery

В обоих исследованиях было отмечено статистическое значимое улучшение функциональных результатов по шкале ASES [14, 15]. По нашему мнению, использование трансплантата из сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча имеет ряд преимуществ, но его недостаточная длина не позволяет укрыть необходимую площадь поверхности головки плечевой кости.

A.P. Rosales-Varo et al. предложили способ реконструкции с использованием сухожилия полусухожильной мышцы. Преимущества данного способа — это меньшая травматичность и достаточная длина трансплантата позволяет делать различные конфигурации (двухрядную, V-образную, перевернутую V-образную). Этот трансплантат имеет коллагеновую структуру и заживает без иммуногенной реакции [16].

В нашей практике, в качестве трансплантата, мы используем половину ауто сухожилия длинной малоберцовой мышцы. Бальжинимаев Д.Б. с соавторами, в своем исследовании показали, что использование 1/2 сухожилия длинной малоберцовой мышцы для пластики передней крестообразной связки не оказывает влияния на функциональное состояние голеностопного сустава. Через 3, 6 и 12 месяцев после операции у всех пациентов результаты, оцененные по шкале AOFAS, соответствовали дооперационным параметрам. Следовательно, использование 1/2 части сухожилия длинной малоберцовой мышцы не только не нарушает, но и полностью сохраняет функции голеностопного сустава и стопы [17].

Таким образом, преимуществом использования трансплантата 1/2 сухожилия длинной малоберцовой мышцы является: отсутствие иммуногенной реакции, достаточная длина и толщина, а так же простота забора. Длинный трансплантат обеспечивает полное покрытие головки плечевой кости, а сшивание его петель между собой, окончательно устраняет риск ее контакта с акромиальным отростком.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный способ пластики дефектов вращательной манжеты плеча с использованием ауто сухожильного трансплантата, сформированного из 1/2 сухожилия длинной малоберцовой мышцы, обеспечивает регресс болевого синдрома и восстановление функции травмированной верхней конечности в более сжатые сроки. Через один год у 95 % пациентов констатированы хорошие и отличные функциональные результаты по шкалам UCLA и ASES.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dey Hazra ME, Dey Hazra RO, Hanson JA, Ganokroj P, Vopat ML, Rutledge JC, et al. Treatment options for massive irreparable rotator cuff tears: a review of arthroscopic surgical options. *EFORT Open Rev.* 2023; 8(1): 35-44. doi: 10.1530/EOR-22-0015
2. Kucirek NK, Hung NJ, Wong SE. Treatment options for massive irreparable rotator cuff tears. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2021; 14(5): 304-315. doi: 10.1007/s12178-021-09714-7
3. Пономаренко Н.С., Меньшова Д.В., Куклин И.А., Слайковский Е.Н., Тишков Н.В. *Способ лечения массивных разрывов сухожилий вращательной манжеты плеча*: Патент № 2820140 Рос. Федерация; МПК А61В 17/00; заявитель и патентообладатель ИИЦХТ; № 2024100607. 2024; (16). [Ponomarenko NS, Menshova DV, Kuklin IA, Slaykovsky EN, Tishkov NV *Method for treating massive rotator cuff tears*: Patent No. 2820140 of the Russian Federation. 2024; (16). (In Russ.)].
4. Меньшова Д.В., Куклин И.А., Пономаренко Н.С., Слайковский Е.Н., Тишков Н.В. Использование нового хирургического способа лечения у пациентов с массивными разрывами сухожилий вращательной манжеты плеча (клинический случай). *Современные проблемы науки и образования.* 2024; 5: 102. [Menshova DV, Kuklin IA, Ponomarenko NS, Slaykovsky EN, Tishkov NV. Use of a new surgical treatment method in patients with massive ruptures of the rotator cuff tendons (clinical case). *Modern Problems of Science and Education.* 2024; 5: 102. (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.33741
5. Kovacevic D, Suriani RJ, Grawe BM, Yian EH, Giotra MN, Hasan SA, et al. Management of irreparable massive rotator cuff tears: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes, reoperation rates, and treatment response. *J Shoulder Elb Surg.* 2020; 29: 2459-2475. doi: 10.1016/j.jse.2020.07.030
6. Dwyer T, Razmjou H, Henry P, Gosselin-Fournier S, Holtby R. Association between pre-operative magnetic resonance imaging and reparability of large and massive rotator cuff tears. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015; 23(2): 415-422. doi: 10.1007/s00167-013-2745-z
7. Sheth MM, Shah AA. Massive and irreparable rotator cuff tears: A review of current definitions and concepts. *Orthop J Sports Med.* 2023; 11: 1-12. doi: 10.1177/23259671231154452
8. Guadagno K, Srikumaran U, Huish EG Jr, Best MJ. Massive rotator cuff tears: algorithmic approach to surgical treatment. *Ann Jt.* 2023; 8: 38. doi: 10.21037/aoj-23-7
9. Cao M, Bi M, Yuan S, Wu Y, Yung PS, Ong MT. Superior capsule reconstruction graft selection: The influence of biological properties of grafts on healing and re-tearing. *Bioengineering (Basel).* 2025; 12(9): 942. doi: 10.3390/bioengineering12090942
10. Mihata T, Lee TQ, Watanabe C, et al. Clinical results of arthroscopic superior capsule reconstruction for irreparable rotator cuff tears. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* 2013; 29: 459-470. doi: 10.1016/j.arthro.2012.10.022
11. Thacher RR, Heaps BR, Dines JS. Superior capsule reconstruction: A glimpse into the future? *HSS J.* 2020; 16(Suppl 2): 503-506. doi: 10.1007/s11420-020-09796-y

12. Claro R, Fonte H. Superior capsular reconstruction: current evidence and limits. *EFORT Open Rev.* 2023; 8(5): 340-350. doi: 10.1530/EOR-23-0027
13. Ângelo ACLPG, de Campos Azevedo CI. Minimally invasive fascia lata harvesting in ASCR does not produce significant donor site morbidity. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019; 27(1): 245-250. doi: 10.1007/s00167-018-5085-1
14. Cho NS, Yi JW, Rhee YG. Arthroscopic Biceps Augmentation for Avoiding Undue Tension in Repair of Massive Rotator Cuff Tears. *Arthrosc – J Arthrosc Relat Surg.* 2009; 25(2): 183–191. doi: 10.1016/j.arthro.2008.09.012
15. Mori D, Funakoshi N, Yamashita F. Arthroscopic surgery of irreparable large or massive rotator cuff tears with low-grade fatty degeneration of the infraspinatus: Patch autograft procedure versus partial repair procedure. *Arthrosc – J Arthrosc Relat Surg.* 2013; 29(12): 1911–1921. doi: 10.1016/j.arthro.2013.08.032
16. Rosales-Varo AP, Zafrá M, García-Espona MA, Flores-Ruiz MA, Roda O. Reconstrucción de la cápsula superior en las roturas irreparables del manguito mediante injerto autógeno de isquiotibiales. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2019; 63: 1-6. doi: 10.1016/j.recot.2018.08.004. (In Spanish).
17. Бальжинимаев Д.Б., Михайлов И.Н., Пусева М.Э., Тишков Н.В. Сравнительный анализ результатов реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава с подготовкой ауто трансплантата по известной и новой методикам. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022; 7(6): 229-238. [Balzhinimaev DB, Mikhailov IN, Puseva ME, Tishkov NV. Comparative analysis of the results of the anterior cruciate ligament reconstruction using an autograft preparation by known and new methods. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022; 7(6): 229-238. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.23

#### Сведения об авторах

**Меньшова Дарья Васильевна** – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: menschovadar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1471-2482>

**Куклин Игорь Александрович** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: iscst@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4733-9178>

**Слайковский Елисей Николаевич** – аспирант, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: slaykovskiy@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7113-2392>

**Чепурных Елена Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, доцент, учёный секретарь, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», e-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

**Пonomarenko Николай Сергеевич** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: Ponomarenko-ns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6210-3492>

#### Information about the authors

**Darya V. Menshova** – Cand. Sc. (Med.), Junior Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: menschovadar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1471-2482>

**Elisey N. Slaykovskiy** – Postgraduate student, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: slaykovskiy@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7113-2392>

**Igor A. Kuklin** – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: irkuklin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4733-9178>

**Elena E. Chepurnykh** – Cand. Sc. (Med.), Docent, Academic Secretary, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Intermediate-Level Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University; e-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

**Nikolay S. Ponomarenko** – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: Ponomarenko-ns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6210-3492>

## ТЕНОСИНОВИАЛЬНАЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Куклин И.А.<sup>1</sup>,  
Меньшова Д.В.<sup>1</sup>,  
Усольцев И.В.<sup>1</sup>,  
Тишков Н.В.<sup>1</sup>,  
Чепурных Е.Е.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Иркутский научный центр хирургии и травматологии (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

<sup>2</sup> Иркутский государственный медицинский университет (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Меньшова Дарья Васильевна,  
e-mail: danon95@inbox.ru

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль — это редкое доброкачественное заболевание, которое в первую очередь поражает синовиальную оболочку суставов и сухожильных влагалищ. Распространённость заболевания составляет 30,3 на 1 млн человек в год. Основным методом лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли остаётся хирургическое вмешательство. Иссечение опухолевидного образования является золотым стандартом лечения, однако вместе с опухолью необходимо иссекать компримированные участки сухожильных влагалищ, капсулы связочного аппарата, что может приводить к нарушению функции сустава. Таким образом, при теносиновиальной гигантоклеточной опухоли необходимо тщательное предоперационное планирование, которое включает не только определение объёма резекции опухоли, но и реконструкцию связочного компонента для восстановления объёма движений и сохранения функции прооперированного сустава.

**Цель.** Продемонстрировать клиническое наблюдение хирургического лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли с одномоментной резекцией опухолевидного образования и дополнительной стабилизацией голеностопного сустава по Brostrom – Gould.

**Материалы и методы.** Женщина 65 лет поступила с диагнозом: теносиновиальная гигантоклеточная опухоль левого голеностопного сустава, остеоартроз левого голеностопного сустава II степени. После тщательной предоперационной подготовки пациентке выполнено оперативное лечение – иссечение опухолевидного образования, пластика связок голеностопного сустава.

**Заключение.** В нашем клиническом случае опухолевидное образование было удалено полностью, оперативное пособие было дополнено стабилизацией голеностопного сустава. За год наблюдения у пациентки отсутствуют признаки рецидива опухоли, полностью восстановлены функция голеностопного сустава и трудоспособность.

**Ключевые слова:** нодулярный теносиновит, теносиновиальные гигантоклеточные опухоли, голеностопный сустав, нестабильность голеностопного сустава

Статья поступила: 13.11.2025  
Статья принята: 10.12.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Куклин И.А., Меньшова Д.В., Усольцев И.В., Тишков Н.В., Чепурных Е.Е. Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль голеностопного сустава: клинический случай. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 161-166. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.17

## TENOSYNOVIAL GIANT CELL TUMOR OF THE ANKLE: A CLINICAL CASE

**Kuklin I.A.<sup>1</sup>,  
Menshova D.V.<sup>1</sup>,  
Usoltsev I.V.<sup>1</sup>,  
Tishkov N.V.<sup>1</sup>,  
Chepurnykh E.E.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str., 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str., 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Darya V. Menshova,**  
e-mail: danon95@inbox.ru

**RESUME**

**Background.** Tenosynovial giant cell tumor is a rare benign disease that primarily affects the synovium and tendon sheath. Its prevalence is 30.3 cases per million people per year. Surgery remains the primary treatment for tenosynovial giant cell tumor. Tumor excision is the gold standard of treatment; however, along with the tumor, compromised areas of the tendon sheath, capsule, and ligamentous apparatus should be excised, which can cause joint dysfunction. Therefore, careful preoperative planning is essential for tenosynovial giant cell tumor. This includes not only determining the extent of tumor resection but also reconstructing the ligamentous component to restore range of motion and preserve the function of the operated joint.

**The aim.** To present a clinical case of surgical treatment of tenosynovial giant cell tumor with simultaneous resection of the tumor and additional stabilization of the ankle joint using the Brostrom – Gould technique.

**Materials and methods.** 65-year-old woman was admitted with a diagnosis of tenosynovial giant cell tumor of the left ankle, grade II osteoarthritis of the left ankle, and regional osteoporosis. After thorough preoperative preparation, the patient underwent surgical treatment: excision of the tumor and ligament reconstruction of the ankle.

**Conclusion.** In our clinical case, the tumor was completely removed, and the surgery was carried out along with ankle stabilization. Over a one-year follow-up, the patient has shown no signs of tumor recurrence, and ankle function and ability to work have been fully restored.

**Key words:** nodular tenosynovitis, tenosynovial giant cell tumors, ankle joint, ankle instability

Received: 13.11.2025  
Accepted: 10.12.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Kuklin I.A., Menshova D.V., Usoltsev I.V., Tishkov N.V., Chepurnykh E.E. Tenosynovial giant cell tumor of the ankle: a clinical case *Acta biomechanica scientifica*. 2025; 10(6): 161-166. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.17

Теносиновальная гигантоклеточная опухоль (нодулярный теносиновит, пигментный виллонодулярный синовит) представляет собой доброкачественную синовиальную опухоль, поражающую суставы, сухожильные влагалища и суставные капсулы [1, 2]. Данное новообразование отличается склонностью к прогрессирующему росту. Большой объём опухоли оказывает давление на окружающие мягкие ткани и может приводить к отёку, боли и ограничению функции суставов. Эти симптомы могут снижать качество жизни пациентов и ограничивать их повседневную активность [3]. Распространённость заболевания составляет 30,3 на миллион человек в год и достигает пика в возрасте от 30 до 50 лет. По локализации наиболее часто поражаются коленные суставы – 64 %, вторым по распространённости является голеностопный сустав – 14 %, далее тазобедренный сустав (10 %), стопа (5 %) и плечевой сустав (1 %) [4, 5]. Макроскопически эти опухоли выглядят как ограниченные узловые образования, а их цвет может варьировать от тёмно-красного до светло-коричневого или жёлтого. Основным методом лечения теносиновальной гигантоклеточной опухоли остаётся хирургическое вмешательство. Однако, учитывая редкость этих опухолей, рекомендации по лечению не были подтверждены результатами крупных когортных исследований или данными высокого уровня доказательности [6]. Отсутствие единого подхода к хирургическому лечению определяет актуальность проблемы. Иссечение опухолевидного образования является золотым стандартом лечения, однако, вместе с опухолью, необходимо иссекать скомпрометированные участки сухожильных влагалищ, капсулы и связочного аппарата, что может приводить к нарушению функции сустава. Таким образом, при теносиновальной гигантоклеточной опухоли необходимо тщательное предоперационное планирование, которое включает не только определение объема резекции опухоли, но и реконструкцию связочного компонента для восстановления объёма движений и сохранения функции прооперированного сустава.

## ЦЕЛЬ

Демонстрация клинического наблюдения хирургического лечения теносиновальной гигантоклеточной опухоли с одномоментной резекцией опухолевидного образования и дополнительной стабилизацией голеностопного сустава по Brostrom – Gould.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Н., 65 лет, обратилась в клинко-диагностическое отделение ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» с жалобами на опухолевидное образование в области левого голеностопного сустава, умеренный болевой синдром, ограничение движений в голеностопном суставе. Из анамнеза: опухолевидное образование беспокоит с 2020 года.

За четыре года до обращения отмечался рост опухоли. Пациентке перед госпитализацией было выполнено гистологическое исследование, по данным которого диагностирована теносиновальная гигантоклеточная опухоль голеностопного сустава (нодулярный теносиновит).

Выставлен диагноз: М65.8 Теносиновальная гигантоклеточная опухоль левого голеностопного сустава. Остеоартроз левого голеностопного сустава II стадии. Рекомендовано оперативное лечение – иссечение опухолевидного образования, пластика связок голеностопного сустава (рис. 1).

### Этапы операции:

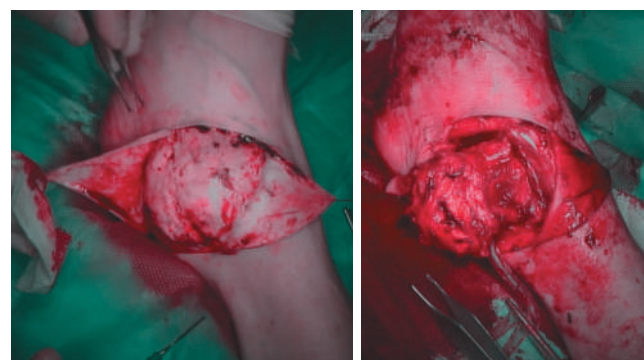
В асептических условиях, под спинномозговой анестезией по тыльной поверхности зигзагообразным доступом 15,0 см обнажено опухолевидное образование левого голеностопного сустава, размерами 8,0 x 8,0 см (рис. 2)

При выделении опухолевидного образования из мягких тканей выяснилось, что оно диффузно проросло в капсулу сустава, а также в лигаментарный комплекс наружного отдела голеностопного сустава (передняя таранно-малоберцовая связка, таранно-пяточная связка). Отделить их не представлялось



**РИС. 1.**  
Теносиновальная гигантоклеточная опухоль голеностопного сустава

**FIG. 1.**  
Tenosynovial giant cell tumor of the ankle joint



**РИС. 2.**  
Выделение опухолевидного образования из мягких тканей

**FIG. 2.**  
Isolation of a tumor-like formation from soft tissues

возможным, и было принято решение удалить опухолевидное образование вместе с окружающими тканями. В результате выполненных манипуляций образовался раневой дефект, дном которого была таранная кость, а также отмечена латеральная нестабильность в голеностопном суставе. Для устранения этой нестабильности оперативное пособие было дополнено стабилизацией сустава по Brostrom – Gould из удерживателя разгибателей с чрескостным швом (рис. 3).

По ходу операции выполнен гемостаз, на кожу послойно наложены швы. Наложена асептическая повязка. Выполнена гипсовая иммобилизация по подошвенной поверхности левой стопы от кончиков пальцев до средней трети голени.

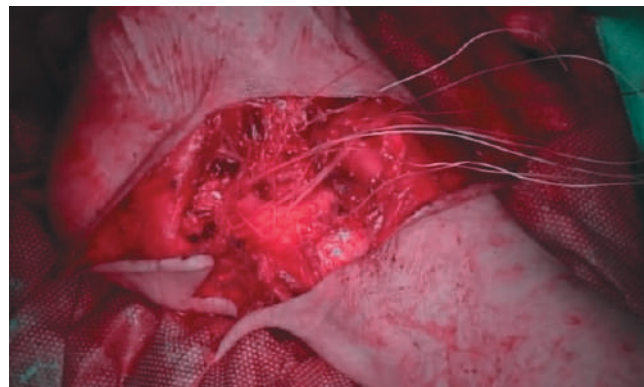
По данным послеоперационного гистологического исследования (рис. 4) диагноз подтверждён – теносиновиальная гигантоклеточная опухоль, локализованный тип.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Гипсовая иммобилизация продолжалась в течение 6 недель. После прекращения иммобилизации пациентка приступила к ЛФК голеностопного сустава. Через 12 месяцев после операции пациентка жалоб не предъявляет, состояние удовлетворительное, ведёт активный образ жизни и занимается спортом. При контрольном осмотре имеет полный объём движений в голеностопном суставе; данных, свидетельствующих о рецидиве опухоли, не выявлено; динамическое наблюдение продолжается (рис. 5).

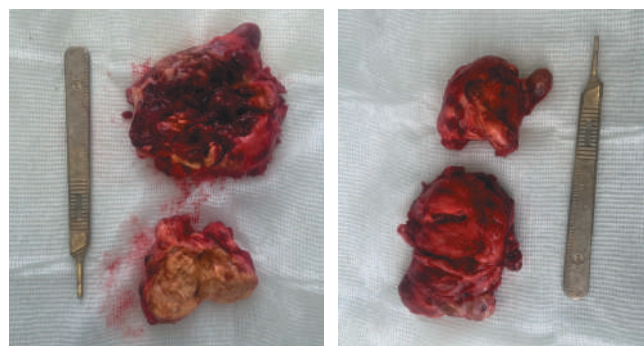
## ОБСУЖДЕНИЕ

Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль — это редкое доброкачественное, но локально агрессивное заболевание, которое в первую очередь поражает синовиальную оболочку суставов и сухожильных влагалищ. Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль имеет два типа: диффузный и локализованный. Диффузный тип связан с инфильтрированным поражением синовиальной оболочки, а локализованная форма характеризуется наличием узла внутри сустава [7]. При локализованном типе опухоли большинство исследователей рекомендуют полную резекцию новообразования. Пациентам с диффузным типом, неполной резекцией или местным рецидивом рекомендуется дополнительная лучевая и криотерапия. Клиническое течение часто непредсказуемо, и нередко возникают локальные рецидивы. В 2017 году E.J. Fraser и соавт. опубликовали обзор литературы и представили данные лечения 131 пациента. Частота местных рецидивов составила 19,7 % при поражении голеностопного сустава и 12,5 % при поражении стопы [6]. Голеностопный сустав – анатомически более сложная структура, так как включает в себя множество связок и сухожильных влагалищ. При теносиновиальной гигантоклеточной опухоли в области стопы и голеностопного сустава чаще используется открытое оперативное вмешательство; артроскопическая резекция применяется довольно редко, иногда

она технически сложна и, в зависимости от локализации и характера распространения, не является перспективной [7]. E.J. Fraser и соавт. (2017) попытались дать рекомендации по возможным вариантам хирургического лечения на основе уровня доказательности, в результате только для открытой синовэктомии дана рекомендация уровня С [8]. C. Scheele и соавт. (2025)



**РИС. 3.**  
Пластика связок голеностопного сустава по Brostrom – Gould  
**FIG. 3.**  
Brostrom – Gould ankle ligament plasty



**РИС. 4.**  
Внешний вид удалённой теносиновиальной гигантоклеточной опухоли  
**FIG. 4.**  
External view of the removed tenosynovial giant cell tumor



**РИС. 5.**  
Функция голеностопного сустава после операции  
**FIG. 5.**  
Function of the ankle joint after surgery

провели ретроспективное исследование 34 случаев хирургического лечения пациентов с теносиновальной гигантоклеточной опухолью в области стопы и голеностопного сустава, 33 пациента оперированы открытым способом, при этом макроскопически полная резекция опухоли при локализованной форме выполнена в 95,2 % случаев [9].

Хочется отметить, что при прогрессирующем росте опухоль может прорасти в лигаментарный комплекс, капсулу сустава, и в этом случае выполнить препаровку опухоли от здоровых тканей не всегда представляется возможным. В нашем клиническом наблюдении опухоль диффузно проросла в капсулу сустава, а также в лигаментарный комплекс наружного отдела голеностопного сустава, что потребовало полного её удаления вместе с окружающими тканями с дополнительной стабилизацией сустава по Brostrom – Gould.

При хирургическом лечении теносиновальной гигантоклеточной опухоли необходимо учитывать сложную анатомию стопы и голеностопного сустава, а также близость нервно-сосудистых структур и быть готовым к одномоментной реконструкции связочного аппарата для восстановления функции голеностопного сустава.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Теносиновальные гигантоклеточные опухоли в области голеностопного сустава могут вызывать боль и ограничение движений, а также ухудшение качества жизни пациентов. Золотым стандартом лечения по-прежнему остаётся тотальное иссечение опухолевидного образования. В нашем случае опухолевидное образование было удалено полностью, и оперативное пособие было дополнено стабилизацией голеностопного сустава по Brostrom – Gould. За год наблюдения у пациентки отсутствуют признаки рецидива опухоли, полностью восстановлены функция голеностопного сустава и трудоспособность.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ходорковский М.А., Скорынин О.С., Васильев Н.О., Калашник О.С. Опыт хирургического лечения

пациентов с пигментным виллонодулярным синовитом сухожильных влагалищ пальцев кисти. *Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием* (Воронеж, 18–22 сентября 2017 г.). Воронеж: Истоки; 2017: 2585-2587. [Khodorkovsky MA, Skorynin OS, Vasiliev NO, Kalashnik OS. Experience in surgical treatment of patients with pigmented villonodular synovitis of the tendon sheaths of the fingers. *Proceedings of the XXIII Congress of the I.P. Pavlov Physiological Society with international participation* (Voronezh, September 18–22, 2017). Voronezh: Istoki; 2017: 2585-2587. (In Russ.)].

2. Yotsuya K, Shido Y, Matsuyama Y. Invasion patterns and long-term clinical outcomes of diffuse tenosynovial giant cell tumor of the ankle joint. *Cureus*. 2024; 16(3): e56148. doi: 10.7759/cureus.56148

3. Ipponi E, Ruinato AD, Lombardi L, Cordoni M, Franco S, D'Arienzo A, et al. Outcomes of surgical treatment for localized tenosynovial giant-cell tumor of the foot and ankle: A case series. *Acta Med Litu*. 2023; 30(2): 163-170. doi: 10.15388/Amed.2023.30.2.8

4. Ehrenstein V, Andersen SL, Qazi I, Sankar N, Pedersen AB, Sikorski R, et al. Tenosynovial giant cell tumor: Incidence, prevalence, patient characteristics, and recurrence. A registry-based cohort study in Denmark. *J Rheumatol*. 2017; 44: 1476-1483. doi: 10.3899/jrheum.160816

5. Mastboom MJL, Palmerini E, Verspoor FGM, Ruten-Budde AJ, Stacchiotti S, Staals EL, et al. Surgical outcomes of patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumours: An international, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(6): 877-886. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30100-7

6. Fraser EJ, Sullivan M, Maclean F, Nesbitt A. Tenosynovial giant-cell tumors of the foot and ankle: A critical analysis review. *JBS Rev*. 2017; 5(1): 1874474–201701000-00001. doi: 10.2106/JBS.RVW.16.00025

7. Chou LB, Ho YY, Malawer MM. Tumors of the foot and ankle: Experience with 153 cases. *Foot Ankle Int*. 2009; 30(9): 836-841. doi: 10.3113/fai.2009.0836

8. Siegel M, Bode L, Südkamp N, Kühle J, Zwingmann J, Schmal H, et al. Treatment, recurrence rates and follow-up of tenosynovial giant cell tumor (TGCT) of the foot and ankle – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16(12): e0260795. doi: 10.1371/journal.pone.0260795

9. Scheele C, Harrasser N, Beischl S, Dammerer D, Lenze U, Knebel C, et al. Tenosynovial giant cell tumours of the foot and ankle: A retrospective single centre experience with surgical treatment of 34 cases. *BMC Cancer*. 2025; 25(1): 530. doi: 10.1186/s12885-025-13921-7

### Сведения об авторах

**Куклин Игорь Александрович** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: irkuklin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4733-9178>

**Меньшова Дарья Васильева** – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: menschovadar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1471-2482>

**Усольцев Иван Владимирович** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: ivu38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4175-8403>

**Тишков Николай Валерьевич** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий научно-клиническим отделом травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: zdrav@iscst.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2651-1055>

**Чепурных Елена Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, доцент, учёный секретарь, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»; e-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

#### Information about the authors

**Igor A. Kuklin** – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: irkuklin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4733-9178>

**Darya V. Menshova** – Cand. Sc. (Med.) Junior Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: menshovadar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1471-2482>

**Ivan V. Usoltsev** – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Scientific and Clinical Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: ivu38@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4175-8403>

**Nikolay V. Tishkov** – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: zdrav@iscst.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2651-1055>

**Elena E. Chepurnykh** – Cand. Sc. (Med.), Docent, Academic Secretary, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Intermediate-Level Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University; e-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ВАЛЬГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ЗАДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Губарь И.Е.,  
Леонова С.Н.,  
Усольцев И.В.

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

Автор, ответственный за переписку:  
**Усольцев Иван Владимирович**,  
e-mail: ivu38@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Изучение результатов оперативного лечения посттравматических деформаций заднего отдела стопы с использованием артрореза таранно-пяточного сустава позволило выявить возникновение наиболее часто встречающегося неблагоприятного исхода в виде недостаточной или избыточной коррекции деформации, связанного с размерами трансплантата.

**Цель исследования.** Продемонстрировать результат использования нового способа хирургической коррекции посттравматической вальгусной деформации заднего отдела стопы с применением предоперационного планирования и 3D-моделирования костного трансплантата.

**Материалы и методы.** В статье представлен случай успешного применения у пациентки с посттравматической вальгусной деформацией заднего отдела стопы нового хирургического способа коррекции деформации (патент РФ № 2845525), включающего проведение предоперационного планирования с предварительным созданием модели костного трансплантата необходимой формы и величины и точным расчетом расположения ориентира для оптимального проведения фиксирующих винтов по данным функциональной мультиспиральной компьютерной томографии.

**Результаты и их обсуждение.** По разработанному плану пациентке был выполнен артрорез таранно-пяточного сустава с импакцией в его полость заранее изготовленного по созданной модели аллотрансплантата и фиксацией его винтами в заданном направлении. В результате применения предложенного способа удалось полностью устранить вальгусную деформацию заднего отдела стопы, купировать болевой синдром, восстановить функцию стопы, предупредить потерю коррекции и развитие рецидива деформации, снизить риск инфекционных осложнений. Достижение хорошего клинического и функционального результата было обусловлено использованием новых подходов и технических решений на этапах предоперационного планирования и оперативной коррекции.

**Выводы.** Проведение предоперационного планирования с использованием функциональной мультиспиральной компьютерной томографии деформированной стопы, включающего создание модели костного трансплантата и расчет расположения ориентира для оптимального проведения фиксирующих винтов, дало возможность заранее изготовить соответствующий модели трансплантат из аллокости, выполнить необходимую коррекцию деформации заднего отдела стопы, достигнуть прочной фиксации трансплантата между пяточной и таранной костями.

**Ключевые слова:** деформация заднего отдела стопы, предоперационное планирование, МСКТ-моделирование трансплантата

Статья поступила: 06.05.2025  
Статья принята: 27.11.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Губарь И.Е., Леонова С.Н., Усольцев И.В. Хирургическая коррекция вальгусной деформации заднего отдела стопы (клинический случай). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 167-177. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.18

## SURGICAL CORRECTION OF HINDFOOT VALGUS DEFORMITY (CLINICAL CASE)

**Gubar I.E.,  
Leonova S.N.,  
Usoltsev I.V.**

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

Corresponding author:  
**Ivan V. Usoltsev,**  
e-mail: ivu38@mail.ru

**RESUME**

**Introduction.** A study of the results of surgical treatment for post-traumatic hindfoot deformities using talocalcaneal joint fusion has shown that the most common complication is an insufficient or excessive correction of the deformity, which is associated with the size of the graft.

**The aim of the study** is to demonstrate the result of using a new method for surgical correction of post-traumatic valgus hindfoot deformity, using preoperative planning and 3D modeling for bone grafting.

**Materials and methods.** The article discusses a case of successful use of a new surgical method for correcting deformities in a patient with posttraumatic valgus deformation of the hindfoot (patent No 2845525). The method includes preoperative planning which includes creating a bone graft model with the required shape and size, and accurate calculation of the location of landmarks for optimal placement of fixing screws based on functional multispiral computed tomography data.

**Results and discussion.** The patient underwent arthrodesis of the talocalcaneal joint using a prefabricated allograft according to the created model. The allograft was installed in the joint cavity and fixed with screws in a given direction. The use of the proposed method made it possible to completely eliminate valgus deformity of the hindfoot, relieve pain, restore foot function, and prevent the loss of correction and development of deformity relapse. It also reduced the risk of infectious complications. Achieving a good clinical and functional result was made possible by using new approaches and technical solutions at the stages of preoperative planning and surgical correction.

**Conclusions.** Before surgery, it is necessary to perform a CT scan of the foot, create a model of the bone graft, and determine where the screws will be placed. This allows us to prepare a bone allograft in advance to correct the hindfoot deformity, which is then firmly secured between the talus and tibia.

**Keywords:** hindfoot deformity, preoperative planning, transplant modeling using MSCT

Received: 06.05.2025  
Accepted: 27.11.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Gubar I.E., Leonova S.N., Usoltsev I.V. Surgical correction of hindfoot valgus deformity (clinical case). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 167-177. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.18

## ВВЕДЕНИЕ

Посттравматическая вальгусная деформация заднего отдела стопы (ЗОС) является одним из видов деформаций, возникающих в основном после переломов пяточной кости. Деформация может сопровождаться деформирующим артрозом таранно-пяточного сустава, являющимся следствием внутрисуставных переломов пяточной кости, частота которых достигает 60–75 % [1-4]. Сочетание деформации ЗОС и деформирующего артроза существенно снижает качество жизни пациента [5, 6], что связано с нарушением функции стопы, проблемами с подбором обуви, наличием стойкого болевого синдрома.

При оперативной коррекции вальгусной деформации ЗОС широко применяют артродезирование таранно-пяточного сустава с аугментацией в его полость трансплантата из ауто-, алло-, или ксенокости [7-11], что способствует восстановлению оптимальных параметров углов деформации и лечению деформирующего артроза. Внедрение трансплантата с наружной поверхности стопы в зону таранно-пяточного сустава позволяет увеличить расстояние между пяточной и таранной костью, исправить вальгусное отклонение пяточной кости от оси большеберцовой кости и привести к нормальным значениям величину большеберцово-пяточного угла, тем самым устранить деформацию ЗОС.

Изучение литературных источников, касающихся результатов оперативного лечения посттравматических деформаций ЗОС с использованием артродеза таранно-пяточного сустава и трансплантата, позволило получить сведения о возникновении таких неблагоприятных исходов как недостаточная или гиперкоррекция деформации и, как следствие, сохранение болевого синдрома, хромоты [9, 12, 13], несостоятельность артродеза в связи с неадекватной фиксацией [13, 14], болезнь донорского места при аутопересадке [15], развитие раневой инфекции [10, 11, 16, 17]. Имеются данные, что недостаточная или избыточная коррекция деформации ЗОС встречаются чаще других неудач и могут достигать 51 % случаев [13], а причинами их возникновения является использование трансплантатов малого размера или превышающего необходимый [12, 18]. В разработанных отечественными учеными способах исправления деформации ЗОС, включающих выполнение артродеза таранно-пяточного сустава с костной трансплантацией не проводятся расчеты необходимой величины костного трансплантата для конкретного пациента, которые позволили бы изготовить «оптимальный» по размеру и форме трансплантат [19-21].

Для достижения положительного результата оперативной коррекции посттравматической вальгусной деформации ЗОС и предотвращения неблагоприятных исходов важным, на наш взгляд, является выполнение предоперационного планирования с расчетом необходимой величины костного трансплантата, а также его прочной фиксации между пяточной и таранной костями.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продемонстрировать результат использования нового способа хирургической коррекции посттравматической вальгусной деформации заднего отдела стопы с применением предоперационного планирования и 3D-моделирования костного трансплантата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка С, 51 года, история болезни № 3426/23, была госпитализирована в клинику ИНЦХТ на оперативное лечение с диагнозом: посттравматическая вальгусная деформация заднего отдела правой стопы. Деформирующий артроз таранно-пяточного сустава 3 стадии, болевой синдром. Пациентка подписала информированное согласие на использование и публикацию ее данных.

Из анамнеза: 28 января 2023 года в результате падения с крыши получила открытый перелом правой пяточной кости со смещением. В ЛПУ по месту жительства выполнена первичная хирургическая обработка раны, гипсовая иммобилизация. Рана зажила первичным натяжением, гипс снят через 4 недели, разрешена ходьба. Со временем появилась боль в стопе, усиливающаяся при ходьбе и ношении обуви. Пациентка заметила деформацию пятки и «стаптывание» обуви с внутренней поверхности правой стопы. При осмотре определялась вальгусная деформация пяточной кости правой стопы, видимое отклонение пяточной кости кнаружи (рис. 1).

При активных и пассивных движениях стопы – боль в проекции таранно-пяточного сустава с наружной стороны стопы. По шкале ВАШ болевой синдром оценен в 6 баллов. Функциональное состояние стопы по шкале AOFAS составило 54 балла.



**РИС. 1.**  
Пациентка С. Данные осмотра обеих стоп до операции (вид сзади)

**FIG. 1.**  
Patient C. View of the feet before surgery (posterior view)

Для определения наличия деформации и состояния таранной и пяточной кости было проведено стандартное рентгенологическое исследование стоп в боковой и аксиальной проекции (рис. 2, 3).

**Этап предоперационного планирования**

Перед операцией пациентке была выполнена функциональная мультиспиральная компьютерная томография (фМСКТ) деформированной правой стопы от подошвенной поверхности до дистальной трети голени с имитацией статической нагрузки давлением опорной площадки на подошвы стоп. МСКТ исследование позволило подтвердить наличие у пациентки вальгусной деформации заднего отдела стопы, деформирующего артроза таранно-пяточного сустава, что обуславливало выбор оперативного метода, включающего выполнение артродеза таранно-пяточного сустава с применением костного трансплантата и фиксацией его винтами.

Для полноценного устранения вальгусной деформации заднего отдела стопы по данным МСКТ создавали модель необходимого костного трансплантата и производили расчет расположения ориентира для оптимального проведения фиксирующих винтов.

Полученные томограммы загружались в программу для 3D моделирования, где выполняли реконструкцию целостной модели деформированной стопы (1) с дистальной третью голени (2), и отдельных моделей таранной (3) и пяточной (4) костей (рис. 4). Все модели сохраняли отдельными файлами и загружали в программу, позволяющую выполнить взаимное перемещение отдельных моделей костей.

Сопоставляли отдельные модели таранной (3) и пяточной (4) костей с аналогичными костями в целостной модели стопы. На полученном изображении в сагитальной плоскости прорисовывали анатомическую ось (5) таранной кости (3) и ось (7) первой плюсневой кости (6) и определяли величину таранно-первоплюсневой угла (8), которая исходно превышала норму и составляла 22 градуса (рис. 5).

Во фронтальной плоскости прорисовывали ось (9) пяточной кости (4) и ось (11) большеберцовой кости (10), и измеряли величину большеберцово-пяточного угла (12), равную 15 градусам (рис. 6), что превосходило референтную норму и объективно подтверждало наличие у пациентки вальгусной деформации правой стопы.



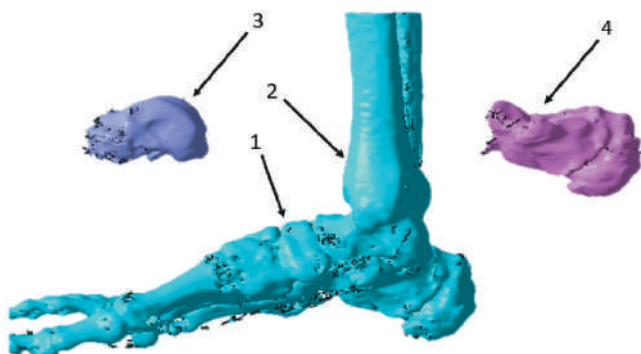
**РИС. 2.** Пациентка С. Данные рентгенографии до операции (боковая проекция)

**FIG. 2.** Patient C. X-ray images before surgery (lateral projection)



**РИС. 3.** Пациентка С. Данные рентгенографии до операции (аксиальная проекция)

**FIG. 3.** Patient C. X-ray images before surgery (axial projection)



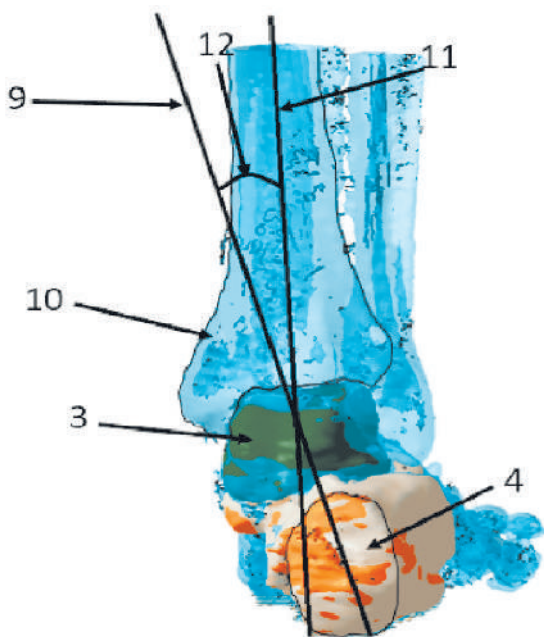
**РИС. 4.** Пациентка С. Изображение целостной 3D модели стопы с дистальной третью голени и отдельных моделей стопы на МС томограмме: 1 – целостная модель деформированной стопы; 2 – дистальная треть голени; 3 – таранная кость; 4 – пяточная кость.

**FIG. 4.** Patient C. The MS tomogram of the foot and ankle: 1 – The whole 3D model of a deformed foot; 2 – The ankle; 3 – The talus; 4 – The calcaneus.

Затем изменяли взаимное расположение отдельных моделей таранной и пяточной костей таким образом, чтобы значения исследуемых углов деформации заднего отдела стопы (8 и 12) соответствовали референтной норме, удаляли изображение целостной модели стопы и голени (1 и 2), оставляя полученное изображение отдельных моделей таранной (3) и пяточной (4) костей. В полости между таранной (3) и пяточной (4) костями в области задней фасетки таранно-пяточного сустава прорисовывали геометрическую фигуру (13) с четырьмя прямоугольными сторонами и двумя сторонами трапецевидной формы так, чтобы контуры фигуры по высоте точно соответствовали высоте полости (рис. 7).

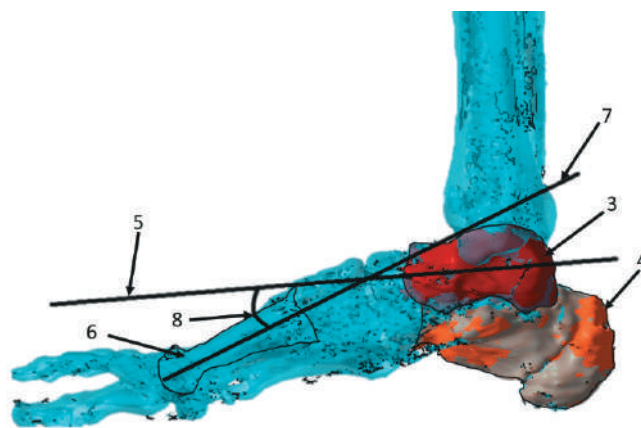
После этого изображение фигуры сохраняли отдельным файлом, при этом, для предотвращения потери коррекции деформации увеличивали высоту наружной стороны фигуры на 6 мм, отмечали новые контуры фигуры и получали МСКТ модель необходимого трансплантата (14) со сторонами: наружной (А), внутренней (Б), нижней (В), верхней (Г), передней (Д) и задней (Е) (рис. 8). До операции изготавливали трансплантат из аллокости по форме и величине соответствующей его МСКТ модели.

Следующим этапом на МС томограмме целостной модели стопы и голени во фронтальной плоскости



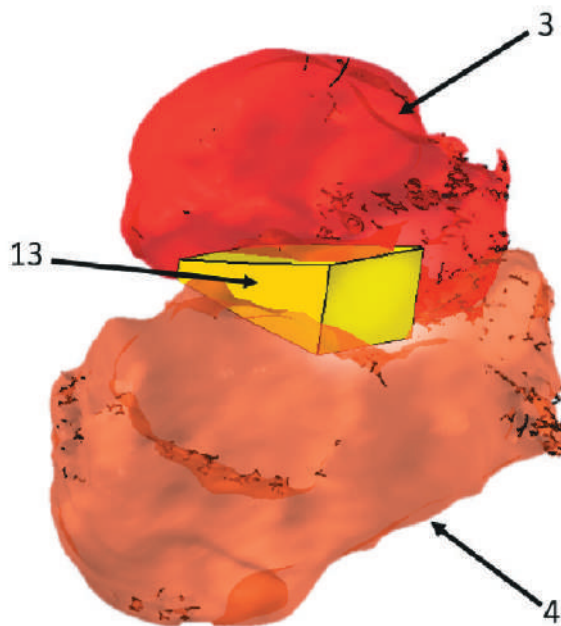
**РИС. 6.** Пациентка С. Схема разметки большеберцово-пяточного угла в фронтальной плоскости на МС томограмме: 9 – анатомическая ось пяточной кости; 4 – большеберцовая кость; 11 – анатомическая ось большеберцовой кости; 12 – большеберцово-пяточный угол.

**FIG. 6.** Patient C. Measurement of the tibio-calcaneal angle on a MS tomogram on the frontal plane: 9 – Anatomical axis of the calcaneus; 10 – Tibia; 11 – Anatomical axis of the tibia; 12 – Tibio-calcaneal angle.



**РИС. 5.** Пациентка С. Схема разметки таранно-первоплюсневового угла в сагиттальной плоскости на МС томограмме: 5 – анатомическая ось таранной кости; 3 – первая плюсневая кость; 7 – анатомическая ось первой плюсневой кости; 8 – таранно-первоплюсневый угол.

**FIG. 5.** Patient C. Talo-I metatarsal angle measurement on MS Tomogram: 5 – The anatomical axis of the talus; 6 – The first metatarsal bone; 7 – Anatomical axis of the first metatarsal; 8 – Talo-I metatarsal angle.



**РИС. 7.** Пациентка С. Схема изображения геометрической фигуры между таранной и пяточной костями в области задней фасетки таранно-пяточного сустава на МС томограмме: 3 – таранная кость; 4 – пяточная кость; 13 – геометрическая фигура.

**FIG. 7.** Patient C. The scheme of geometric figure between the talus and calcaneus in the area of the posterior facet of the talocalcaneal joint on the MS tomogram: 3 – the talus; 4 – the calcaneus; 13 – geometric figure.

проводили первую линию (16) в зоне голеностопного сустава (15), отступали от нее вниз 1,5 см и параллельно ей проводили вторую линию (17), на которой отмечали первую точку (18) на середине ширины таранной кости (3), являющуюся ориентиром для оптимального проведения фиксирующих винтов. На пересечении второй линии (17) с наружной границей сухожилия передней большеберцовой мышцы (19) отмечали вторую точку (20). Измеряли расстояние от первой (18) до второй (20) точки для точного определения на операционном столе середины ширины таранной кости (рис. 9).

**Этап оперативной коррекции деформации**

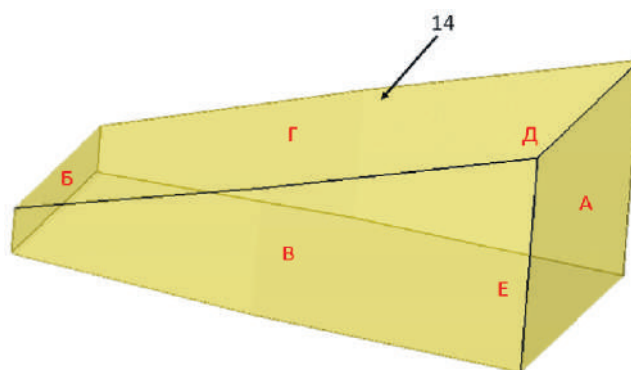
После проведения этапа планирования 10 октября 2023 года приступили к оперативному устранению деформации заднего отдела стопы, для чего выполнили доступ по наружной поверхности стопы к таранно-пяточному суставу. При помощи дистрактора Хинтермана развели таранную и пяточную кости, в области задней фасетки таранно-пяточного сустава произвели резекцию суставных поверхностей таранной и пяточной костей на глубину не более 2 мм, после чего установили дистрактор в таком положении, чтобы расстояние между таранной и пяточной костью по наружному краю стопы было равно высоте наружной стороны (А) трансплантата плюс 2 мм. В полость таранно-пяточного сустава импактировали заранее изготовленный по МСКТ-модели (14) трансплантат из аллокости.

После удаления дистрактора перешли к фиксации трансплантата, предварительно выполнив наружную разметку. На коже по передней поверхности конечности провели две параллельные линии: первую (16) в проекции голеностопного сустава (15), вторую (17) – отступив дистально на 1,5 см. На второй линии (17) снаружи от наружной границы сухожилия передней большеберцовой мышцы (19) отмерили измеренное по МС томограмме расстояние 1,7 см (между точками 18 и 20) и отметили точку (18), которая находится в проекции середины ширины таранной кости (рис. 10).

Затем в сагиттальной плоскости провели параллельно две спицы через пяточную кость, трансплантат, таранную кость до ее внутренней кортикальной пластинки в направлении точки (18) середины ширины таранной кости, после чего по спицам провели два канюлированных винта и прочно зафиксировали трансплантат между пяточной и таранной костями.

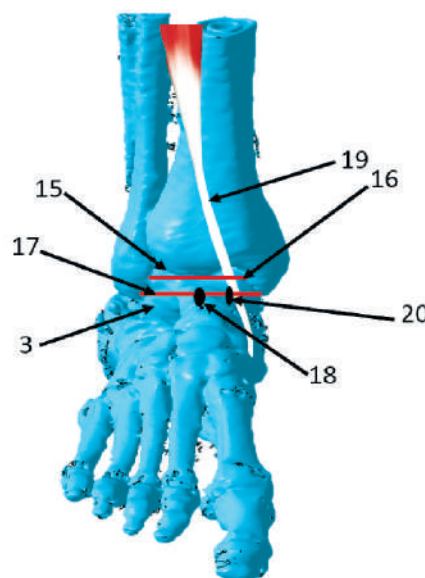
Послеоперационный период проходил без осложнений. Гипсовая иммобилизация стопы выполнялась в течение 8 недель, также проводились курсы ЛФК, лимфодренажного массажа. Пациентка в течение года находилась под наблюдением ортопеда и выполняла все рекомендации.

Через 1 год после операции пациентка жалоб не предъявляет, боль в правой стопе не беспокоит, отмечено появление боли только при длительной ходьбе в 1-2 балла по ВАШ. Передвигается с полной нагрузкой на правую стопу, нарушения походки нет. Функциональный результат по AOFAS 83 балла. Клинико-рентгенологическое исследование позволило установить



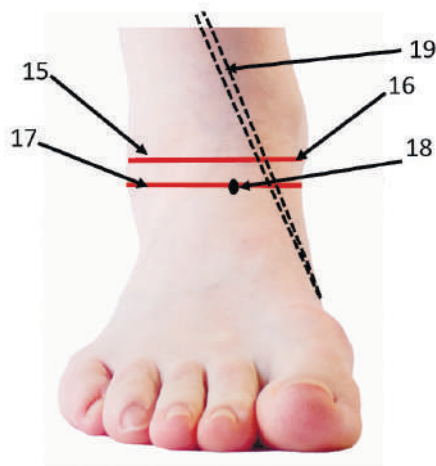
**РИС. 8.** Пациентка С. Схема МСКТ модели костного трансплантата с четырьмя прямоугольными сторонами и двумя сторонами трапецевидной формы – геометрическая фигура: наружной (А), внутренней (Б), нижней (В), верхней (Г), передней (Д), задней (Е): 14 – МСКТ модель трансплантата.

**FIG. 8.** Patient C. The MSCT scheme of a bone graft model with four rectangular sides and two trapezoidal sides is a geometric shape: lateral (A), medial (B), lower (B), upper (Г), anterior (Д), posterior (Е): 14 – MSCT graft model.



**РИС. 9.** Пациентка С. Схема разметки линий и точек на МС томограмме целостной модели стопы с дистальной третью голени во фронтальной плоскости для определения расположения ориентира оптимального проведения фиксирующих винтов: 15 – зона голеностопного сустава; 16 – первая линия в зоне голеностопного сустава; 17 – вторая линия; 18 – первая точка на середине ширины таранной кости; 19 – сухожилие передней большеберцовой мышцы; 20 – вторая точка на наружной границе сухожилия передней большеберцовой мышцы.

**FIG. 9.** Patient C. A schematic diagram of the marking lines and points on an MS tomography image of the whole foot model with the ankle in the frontal plane, to determine the position of the reference point for optimal screw fixation: 15 - ankle joint area; 16 - first line in the ankle area; 17 - second line; 18 - first point in the center of the width of talus bone; 19 - tendon of anterior tibialis muscle; 20 - second point on lateral border of anterior tibialis tendon.



**РИС. 10.**

Пациентка С. Схема разметки линий и точки в проекции середины ширины таранной кости на коже по передней поверхности стопы и голеностопного сустава: 15 – зона голеностопного сустава; 16 – первая линия в зоне голеностопного сустава; 17 – вторая линия; 18 – первая точка на середине ширины таранной кости; 19 – сухожилие передней большеберцовой мышцы.

**FIG. 10.**

Patient C. The scheme showing the marking of lines and points on the skin, the projection of the mid-width of the talus, along the anterior surface of the foot and the ankle joint: 15 - ankle joint area; 16 - first line in the ankle area; 17 - second line; 18 - first point in the center of the width of talus bone; 19 - tendon of anterior tibialis muscle;

полное устранение деформация заднего отдела стопы (рис. 11, 12, 13).

По данным контрольного фМСКТ исследования определена хорошая консолидация таранной и пяточной костей с костным трансплантатом, оптимальное и стабильное положение фиксирующих винтов (рис. 14), а также соответствие величин углов деформации нормальным значениям: таранно-первоплюсневый угол – 10 градусов (рис. 15), большеберцово-пяточный угол – 1 градус (рис. 16).



**РИС. 12.**

Пациентка С. Данные рентгенографии через 1 год после операции (боковая проекция)

**FIG. 12.**

Patient C. X-ray images one year after surgery (lateral projection)



**РИС. 11.**

Пациентка С. Данные осмотра обеих стоп через 1 год после операции (вид сзади)

**FIG. 11.**

Patient C. View of the both feet one year after surgery (posterior view)

Пациентка была удовлетворена результатом лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате применения у пациентки с вальгусной деформацией заднего отдела стопы предложенного способа хирургической коррекции, удалось полностью устранить деформацию, купировать болевой синдром, восстановить функцию стопы, предотвратить потерю

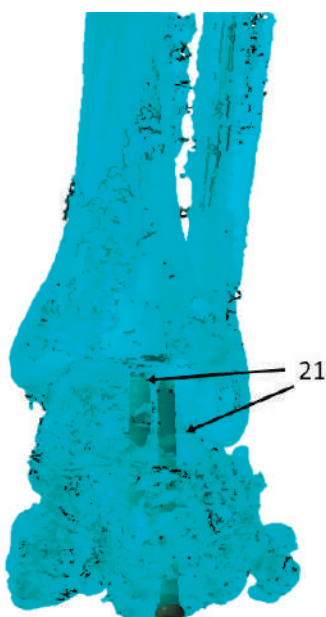


**РИС. 13.**

Пациентка С. Данные рентгенографии через 1 год после операции (аксиальная проекция)

**FIG. 13.**

Patient C. X-ray images one year after surgery (axial projection)



**РИС. 14.**

Пациентка С. Изображение двух фиксирующих винтов во фронтальной плоскости на МС томограмме стопы через 1 год после операции: 21 – фиксирующие винты.

**FIG. 14.**

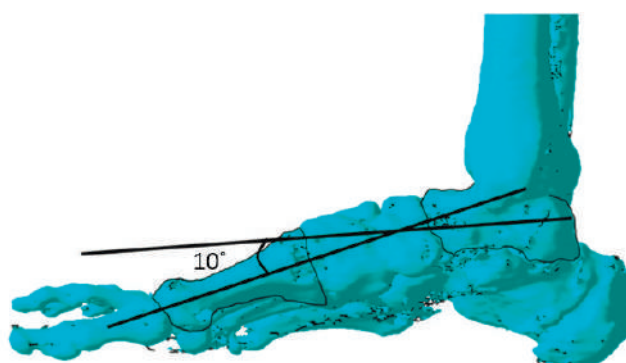
Patient C. Image of two fixation screws in the frontal plane on a MS tomogram of the foot, one year post-operatively: 21 - fixation screws.

коррекции и развитие рецидива, снизить риск инфекционных осложнений.

Достижение хорошего клинического и функционального результата было обусловлено использованием новых подходов и технических решений на этапах предоперационного планирования и оперативной коррекции.

Предварительное выполнение функциональной мультиспиральной компьютерной томографии (фМСКТ) деформированной стопы пациента и использование программ для компьютерного моделирования позволяет создать МСКТ-модель костного трансплантата, по которой уже до операции изготавливают трансплантат из аллокости соответствующей формы и величины, что способствует уменьшению времени операции и ее травматичности, снижает риск инфекционных осложнений, связанных с дополнительным вмешательством для забора трансплантата и моделирования его по необходимой форме и величине.

Изменение взаимного расположения отдельных МСКТ моделей таранной и пяточной костей до достижения значений исследуемых углов деформации заднего отдела стопы (таранно-первоплюсневое и большеберцово-пяточного) референтной норме, прорисовывание в полости между таранной и пяточной костями в области задней фасетки таранно-пяточного сустава геометрической фигуры с четырьмя прямоугольными сторонами и 2 сторонами трапециевидной формы по высоте, точно соответствующей высоте полости, и увеличение наружной стороны фигуры

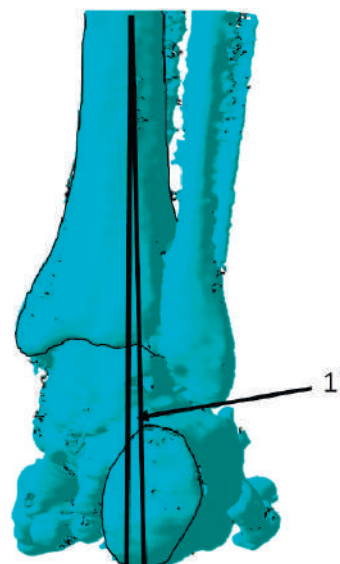


**РИС. 15.**

Пациентка С. Схема разметки таранно-первоплюсневое угла в сагиттальной плоскости на МС томограмме через 1 год после операции

**FIG. 15.**

Patient C. Talo-I metatarsal angle measurement in sagittal plane on MS tomogram one year after surgery



**РИС. 16.**

Пациентка С. Схема разметки большеберцово-пяточного угла во фронтальной плоскости на МС томограмме через 1 год после операции

**FIG. 16.**

Patient C. The scheme the tibial-calcaneal angle marking in the frontal plane on an MS tomogram one year after surgery

на 6 мм, позволяет смоделировать индивидуальный по форме и величине трансплантат, что во время операции позволяет выполнить костную пластику полости таранно-пяточного сустава, провести необходимую коррекцию и полностью устранить деформацию заднего отдела стопы.

При создании МСКТ-модели трансплантата увеличивают высоту наружной стороны фигуры на 6 мм, так как после резекции суставных поверхностей таранной и пяточной костей высота полости в области задней фасетки таранно-пяточного сустава увеличится

на 4 мм, а в послеоперационном периоде, в связи с предполагаемой естественной импакцией кости, произойдет уменьшение высоты трансплантата на 2 мм. Это позволяет предотвратить потерю коррекции, развитие рецидива деформации заднего отдела стопы и болевого синдрома.

При использовании предложенного способа было установлено, что проведение резекции суставных поверхностей таранной и пяточной костей в области задней фасетки таранно-пяточного сустава на глубину не более чем по 2 мм, является достаточным для удаления суставных хрящей и достижения остеоинтеграции трансплантата, а также способствует максимальному сохранению объема и высоты пяточной и таранной кости, что играет важную роль в восстановлении функции стопы.

Разметка на МС томограмме линии в зоне голеностопного сустава и параллельно ей второй линии, отступив вниз 1,5 см, отметка на ней первой точки на середине ширины таранной кости и второй точки – на наружной границе сухожилия передней большеберцовой мышцы, измерение расстояния от первой до второй точки, которое является индивидуальным для каждого пациента, позволяет на операционном столе точно наметить середину ширины таранной кости, как ориентира для оптимального проведения фиксирующих винтов, что обеспечивает прочную и стабильную фиксацию трансплантата между пяточной и таранной костями.

Известны различные способы выполнения артрореза таранно-пяточного сустава с применением костного трансплантата, каждый из которых имеет определенные недостатки, обуславливающие возникновение неблагоприятных исходов и осложнений. В одном способе используют аппарат Илизарова для проведения дистракции в зоне таранно-пяточного сустава и фиксации костей, а оперативное лечение производят в два этапа, что повышает травматичность и длительность вмешательства, значительно увеличивает риск инфекционных осложнений в области спиц и операционной раны [19]. Способ малоинвазивного артрореза включает использование минидоступов к таранно-пяточному суставу, цилиндрического бора для обработки суставных поверхностей таранной и пяточной кости, губчато-кортикального ауто трансплантата, который внедряют в полость сустава, двух канюлированных винтов для фиксации костей [20]. Несмотря на то, что минидоступы к суставу снижают травматичность операции, они препятствуют достаточной визуализации и качественной обработке суставных поверхностей, следствием чего может стать нарушение остеоинтеграции ауто трансплантата, несостоятельность артрореза, рецидив деформации и болевого синдрома. Кроме того, применение в способе ауто трансплантата одного размера диаметром до одного сантиметра не позволяет использовать его при выраженной деформации. Также известен способ коррекции посттравматической вальгусной деформации заднего отдела стопы, при котором в полость пазухи

предплюсны вводят биорезорбируемый имплантат фирмы «Stryker» для расклинивания костей, выполняют артрорез таранно-пяточного сустава с введением в его полость костного ауто трансплантата из большеберцовой кости, фиксацию двумя винтами [21]. Используемый в способе биорезорбируемый имплантат является дополнительным искусственным телом, имеющим определенную вероятность миграции и инфицирования. Забор ауто трансплантата большеберцовой кости из дополнительного доступа на стороне операции увеличивает травматичность и повышает риск инфицирования, особенно при необходимости взятия большого фрагмента кости для коррекции выраженной деформации.

В процессе разработки предложенного нами способа были учтены недостатки известных аналогов и достигнуты следующие преимущества перед ними. Заранее, до оперативного вмешательства, на основе компьютерного моделирования изготавливается необходимой формы и величины костный аллотрансплантат, позволяющий полностью устранить вальгусную деформацию ЗОС и получить хороший клиничко-функциональный результат, при этом, отсутствует необходимость создания дополнительной операционной раны для забора ауто трансплантата. Этап фиксации трансплантата между пяточной и таранной костями проводится с использованием наружного ориентира, указывающего направление в котором необходимо провести два канюлированных винта для прочной и стабильной фиксации, для исключения их медиального или латерального смещения, необходимости перепроведения, непрочной фиксации трансплантата и нестабильности винтов. Указанные преимущества способствуют уменьшению времени операции, ее травматичности, дозы рентгеновского облучения, риска инфекционных осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное предоперационное планирование с использованием функциональной мультиспиральной компьютерной томографии деформированной стопы, включающее создание МСКТ-модели костного трансплантата и расчет расположения ориентира для оптимального проведения фиксирующих винтов, дало возможность заранее изготовить трансплантат из аллокости, соответствующий модели по форме и величине, выполнить необходимую коррекцию деформации заднего отдела стопы, достигнуть прочной фиксации трансплантата между пяточной и таранной костями.

В представленном клиническом примере оперативное лечение пациентки по предложенному способу с применением предоперационного планирования позволило полностью устранить вальгусную деформацию заднего отдела стопы, купировать болевой синдром, восстановить функцию стопы, предупредить потерю коррекции и развитие рецидива деформации, снизить риск инфекционных осложнений.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Вклад авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ардашев И.П., Калашников В.В., Калашников В.В. и др. Диагностика и хирургическое лечение оскольчатых чрессуставных переломов пяточной кости. *Травматология и ортопедия России*. 2009; 4(54): 31-36. [Ardashev IP, Kalashnikov VV, Kalashnikov VV, et al. Diagnosis and surgical treatment of comminuted transarticular fractures of the calcaneus. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2009; 4(54): 31-36. (In Russ.)].
2. Коробушкин Г.В., Скороглядов А.В., Егизарян К.А. и др. Малоинвазивный остеосинтез в лечении переломов пяточной кости. *Московский хирургический журнал*. 2013; 3(31): 42-45. [Korobushkin GV, Skoroplyadov AV, Yeghiazaryan KA, et al. Minimally invasive osteosynthesis in the treatment of calcaneal fractures *Moskovskij xirurgicheskij zhurnal*. 2013; 3(31): 42-45. (In Russ.)].
3. Коновальчук Н.С., Сорокин Е.П., Фомичев В.А. и др. Применение комбинации артродезирования подтаранного сустава и корригирующей остеотомии пяточной кости для лечения пациентов с последствиями переломов пяточной кости. *Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: сборник научных статей, посвященный 110-летию РНИИТО им. Р.Р. Вредена*. – Санкт-Петербург: Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена. 2016: 96-99. [Konoval'chuk NS, Sorokin EP, Fomichev VA, et al. The use of a combination of arthrodesis of the subtalar joint and corrective osteotomy of the calcaneus for the treatment of patients with consequences of calcaneal fractures. *Aktual'nye problemy travmatologii i ortopedii: sbornik nauchnyh statej, posvyashchennyj 110-letiyu RNIITO im. R.R. Vredena*. – Sankt-Peterburg: Rossijskij ordena Trudovogo Krasnogo Znameni nauchno issledovatel'skij institut travmatologii i ortopedii im. R.R. Vredena. 2016; 96-99. (In Russ.)].
4. Giuliani A, Calori S, Singlitico A, Forconi F, Maccauro G, Vitiello R. Primary subtalar arthrodesis in displaced intra-articular calcaneal fracture: a systematic review. *Musculoskelet Surg*. 2025. doi: 10.1007/s12306-025-00901-0
5. Buch BD, Myerson MS, Miller SD. Primary subtalar arthrodesis for the treatment of comminuted calcaneal fractures. *Foot and Ankle International*. 1996; 17(2): 61-70. doi: 10.1177/107110079601700202
6. Rammelt S, Marx C. Managing severely malunited calcaneal fractures and fracture-dislocations. *Foot Ankle Clin*. 2020; 25(2): 239-256. doi: 10.1016/j.fcl.2020.02.005
7. Коробушкин Г.В., Чеботарев В.В., Ишкиняев И.Д., Мирошникова Е.А. Клиническое наблюдение. Лечение пациента с застарелым переломом пяточной кости. Оценка отдаленного 10-ти летнего результата лечения после выполнения корригирующей остеотомии Ромаш, латеральной декомпрессией, подтаранного артродеза. *Травматология и ортопедия в Казахстане*. 2021; 4(60): 46-53. [Korobushkin GV, Chebotarev VV, Ishkinyayev ID, Miroshnikova EA. Clinical observation. Treatment of a patient with an old calcaneal fracture. Evaluation of the long-term 10-year outcome of treatment after corrective Romash osteotomy, lateral decompression, and subtalar arthrodesis. *Travmatologiya i ortopediya v Kazahstane*. 2021; 4(60): 46-53. (In Russ.)]. doi: 10.52889/1684-9280.2021-4-60-46-53
8. Wagner E, Melo R. Subtalar Arthroscopic Fusion. *Foot Ankle Clin*. 2018; 23(3): 475-483. doi: 10.1016/j.fcl.2018.04.007
9. Chraim M, Recheis S, Alrabai H, Wenzel-Schwarz F, Trnka HJ, Bock P. Midterm Outcome of Subtalar Joint Revision Arthrodesis. *Foot Ankle Int*. 2021; 42(7): 824-832. doi: 10.1177/1071100721995187
10. Lerch RJ, Gulati A, Highlander PD. Revision of Subtalar Joint Arthrodesis: Considerations for Bone Grafting, Fixation Constructs, and Three-Dimensional Printing. *Clin Podiatr Med Surg*. 2023; 40(4): 633-648. doi: 10.1016/j.cpm.2023.05.007
11. Eelsing R, Al-Sheikh S, Halm JA, Schepers T. Secondary Subtalar Arthrodesis: Surgical Outcome and Predictors of Functional Outcome and Quality of Life After Bone Block Distraction vs In Situ Technique. *Foot Ankle Orthop*. 2025; 10(1): 24730114241311895. doi: 10.1177/24730114241311895
12. Amendola A, Lammens P. Subtalar arthrodesis using interposition iliac crest bone graft after calcaneal fracture. *Foot Ankle Int*. 1996; 17(10): 608-14. doi: 10.1177/107110079601701004
13. Tuijthof GJ, Beimers L, Kerkhoffs GM, Dankelman J, Dijk CN. Overview of subtalar arthrodesis techniques: options, pitfalls and solutions. *Foot Ankle Surg*. 2010; 16(3): 107-16. DOI: 10.1016/j.fas.2009.07.002
14. Izzo A, Manzi G, D'Agostino M, Mariconda M, Patel S, Bernasconi A. Combined anterior and posterior vs isolated posterior facet fixation for subtalar arthrodesis: A proportional meta-analysis and systematic review of the literature. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2024; 104027. doi: 10.1016/j.otsr.2024.104027
15. Henning C, Poglia G, Leie MA, Galia CR. Comparative study of subtalar arthrodesis after calcaneal fracture malunion with autologous bone graft or freeze-dried xenograft. *J Exp Orthop*. 2015; 2(1):10. doi: 10.1186/s40634-015-0024-2

16. Yildirim T, Sofu H, Çamurcu Y, Özcan Ç, Öner A, Şahin V. Isolated subtalar arthrodesis. *Acta Orthop Belg.* 2015; 81(1): 155-60.

17. Farouk A, Ibrahim A, Abd-Ella MM, El Ghazali S. Effect of Subtalar Fusion and Calcaneal Osteotomy on Function, Pain, and Gait Mechanics for Calcaneal Malunion. *Foot Ankle Int.* 2019; 40(9): 1094-1103. doi: 10.1177/1071100719853291

18. Baravarian B. Block distraction arthrodesis for the treatment of failed calcaneal fractures. *Clin Podiatr Med Surg.* 2004; 21(2): 241-50. doi: 10.1016/j.cpm.2004.01.004

19. Способ артродеза подтаранного сустава: Пат. 2164389, Рос. Федерация; МПК А61В 17/56 / В.В. Долгополов, А.С. Сати; заявитель и патентообладатель Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена – № 99110124/14; заявл. 12.05.1999; опубл. 27.03.2001. – Бюл. № 9. [Dolgoplov VV, Sati AS. Method of arthrodesis of subtalar joint. Russian Federation Patent No. 2164389. Mar 27, 2001. Applicant and patent holder Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden – No. 99110124/14; declared May 12, 1999; published March 27, 2001. – Bulletin No. 9].

20. Способ коррекции посттравматической вальгусной деформации заднего отдела стопы: Пат. 2405485, Рос. Федерация; МПК А61В 17/56 / Р.М Тихилов, Н.А. Корышков, А.М. Привалов; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение «Россий-

ский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий») – № 2009116112/14; заявл. 27.04.2009; опубл. 10.12.2010. – Бюл. № 34. [Tikhilov RM, Koryshkov NA, Privalov AM. Method for correction of post-traumatic valgus deformity of the rear foot. Russian Federation Patent No. 2405485. Applicant and patent holder Federal State Institution "Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden of the Federal Agency for High-Tech Medical Care" – No. 2009116112/14; declared April 27, 2009; published December 10, 2010. – Bulletin No. 34].

21. Малоинвазивный артродез подтаранного сустава: Пат. 2549297, Рос. Федерация; МПК А61В 17/56 / Н.А. Корышков, А.С. Ходжиев, В.Т. Зейналов, А.М. Дзюба, А.П. Хапилин, К.А. Соболев; заявители и патентообладатели: Корышков Н.А., Ходжиев А.С., Зейналов В.Т., Дзюба А.М., Хапилин А.П., Соболев К.А. – № 2014103070/14; заявл. 30.01.2014; опубл. 27.04.2015. – Бюл. № 12. [Koryshkov NA, Khodzhiev AS, Zeynalov VT, Dzyuba AM, Khapilin AP, Sobolev KA. Minimally invasive arthrodesis of subtalar joint. Russian Federation Patent No. 2549297. Apr 27, 2015. Applicants and patent holders: Koryshkov NA, Khodzhiev AS, Zeynalov VT, Dzyuba AM, Khapilin AP, Sobolev KA. – No. 2014103070/14; declared January 30, 2014; published April 27, 2015. – Bulletin No. 12].

#### Сведения об авторах

**Губарь Илья Евгеньевич** – аспирант ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: gybarilya2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8912-3995>

**Леонова Светлана Николаевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3675-6355>

**Усольцев Иван Владимирович** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: ivu38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4175-8403>

#### Information about the authors

**Iliya E. Gubar** – postgraduate student at the Irkutsk Science Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: gybarilya@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8912-3995>

**Svetlana N. Leonova** – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3675-6355>

**Ivan V. Usoltsev** – Cand. Sc. (Med.), Researcher at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, e-mail: ivu38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4175-8403>

## ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

### НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ. ФАРМАКОНАДЗОР: АНАЛИЗ ДЕФЕКТОВ РАБОТЫ И РАССМОТРЕНИЕ НОВЫХ ТРЕБОВАНИЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ И РЕСУРСЫ РАБОТЫ РЕГИОНАЛЬНОГО ФАРМАКОНАДЗОРА

**Верлан Н.В.,  
Ковальская Г.Н.,  
Кочкина Е.О.,  
Бессонова Л.О.,  
Коновалова А.А.,  
Коробейников И.В.**

Иркутская государственная  
медицинская академия  
последипломного образования –  
филиал ФГБОУ ДПО «Российская  
медицинская академия непрерывного  
профессионального образования»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (664049,  
Иркутск, Юбилейный мкр., д. 100,  
Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Верлан Надежда Вадимовна,**  
e-mail: nadverlan@mail.ru

#### РЕЗЮМЕ

Эффективная организация мониторинга нежелательных реакций на лекарственные препараты представляет собой ключевой аспект обеспечения безопасности фармакотерапии. Современные подходы к фармаконадзору предполагают активное вовлечение медицинских специалистов в работу. Регуляторные органы постоянно совершенствуют требования к осуществлению фармаконадзора.

**Цель работы.** Анализ данных регионального фармаконадзора, зарегистрированных специалистами медицинских организаций (МО) стационарного уровня Иркутской области в период с 2009 по 2023 годы, и рассмотрение возможностей для улучшения работы.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись карты-извещения о нежелательных реакциях лекарств, поступившие из медицинских учреждений региона стационарного уровня в указанный период. Анализ проводился с учётом полноты заполнения извещений, соблюдения сроков подачи и исходов зарегистрированных случаев. Для оценки причинно-следственной связи между нежелательной реакцией и лекарственным средством использовалась шкала Наранжо. Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики; сравнительной статистики (критерий  $\chi^2$  с поправкой Бонферрони на множественные сравнения). Обработка проводилась с использованием программного обеспечения MedCalc®, версия 20.006 (MedCalc Software Ltd).

**Результаты.** Анализ показал, что 89,5 % карт-извещений соответствовали рекомендуемой форме заполнения. Самым частым дефектом было отсутствие полной информации о пациенте. В 3,6 % сообщений выявлены недостатки в сведениях об анамнезе и сопутствующей терапии. Клинические проявления НР охватывали 11 классов осложнений, из которых 21,5 % соответствовали критериям серьезных нежелательных реакций. Информация о разрешении осложнений представлена в 92,0 % сообщений.

**Заключение.** Для повышения эффективности фармаконадзора необходимо усиление взаимодействия между различными медицинскими специалистами. Важно обеспечить постоянное информирование медицинских работников о порядке осуществления фармаконадзора, видах неблагоприятного действия, правилах их выявления и сроках репортирования данных в соответствии с актуальными требованиями Росздравнадзора, их соответствия требованиям нового нормативно-правового документа – Приказу Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518.

**Ключевые слова:** лекарственное средство, нежелательные реакции, спонтанные сообщения, Иркутская область, база «Фармаконадзор 2.0»

Статья поступила: 14.03.2025  
Статья принята: 03.12.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Верлан Н.В., Ковальская Г.Н., Кочкина Е.О., Бессонова Л.О., Коновалова А.А., Коробейников И.В. Новые направления работы по фармаконадзору. Фармаконадзор: анализ дефектов работы и рассмотрение новых требований. Результаты и ресурсы работы регионального фармаконадзора. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 178-187. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.19

## NEW AREAS WORK OF PHARMACOVIGILANCE. PHARMACOVIGILANCE: ANALYSIS OF WORK DEFECTS AND CONSIDERATION OF NEW REQUIREMENTS. RESULTS AND RESOURCES OF REGIONAL PHARMACOVIGILANCE

**Verlan N.V.,  
Kovalskaya G.N.,  
Kochkina E.O.,  
Bessonova L.O.,  
Konovalova A.A.,  
Korobeinikov I.V.**

Irkutsk State Medical Academy  
of Postgraduate Education – branch of the  
Russian Medical Academy of Postgraduate  
Education of the Ministry of Health  
of the Russian Federation (Yubileyny  
Microdistrict, 100, Irkutsk, 664049, Russian  
Federation)

Corresponding author:  
**Nadezhda V. Verlan,**  
e-mail: nadverlan@mail.ru

### RESUME

*Effective organization of adverse drug reaction monitoring is a key aspect of pharmacotherapy safety. Modern approaches to pharmacovigilance involve the active involvement of medical specialists in the work. Regulatory authorities are constantly improving the requirements for pharmacovigilance.*

**The aim.** Analysis of regional pharmacovigilance data registered by specialists of medical organizations (MO) of the inpatient level of the Irkutsk region from 2009 to 2023, and consideration of opportunities for improvement of work.

**Materials and methods.** The object of the study was notification cards for adverse reactions received from medical organizations of the Irkutsk region for the period 2009–2023 for medicines. The analysis was carried out taking into account the completeness of filling out notifications, compliance with the deadlines for submission and the outcomes of registered cases. Narangeau scale was used to assess the causal relationship between the adverse reaction and the drug. Statistical data processing included methods of descriptive statistics; comparative statistics (Bonferroni-corrected  $\chi^2$  test for multiple comparisons). Processing was performed using MedCalc® software version 20.006 (MedCalc Software Ltd).

**Results.** The analysis showed that 89.5 % of the notice cards met the recommended form of filling. The most common defect was a lack of complete patient information. In 3.6 % of reports, there were shortcomings in the information about the history and concomitant therapy. Clinical manifestations of ADRs covered 11 classes of complications, of which 21.5 % met the criteria for serious adverse reactions. Resolution of complications was reported in 92.0 % of reports.

**Conclusion.** To improve the effectiveness of pharmacovigilance, it is necessary to strengthen the interaction between various medical specialists. It is important to ensure that healthcare professionals are constantly informed about the procedure for pharmacovigilance, types of adverse effects, rules for their detection and the timing of reporting, their compliance with the requirements of the new regulatory document – Order of Roszdravnadzor dated June 17, 2024 № 3518.

**Key words:** medicinal product, adverse reactions, spontaneous reports, pharmacovigilance, new requirements, Irkutsk region, Pharmacovigilance 2.0 database

Received: 14.03.2025  
Accepted: 03.12.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Verlan N.V., Kovalskaya G.N., Kochkina E.O., Bessonova L.O., Konovalova A.A., Korobeinikov I.V. New areas work of pharmacovigilance. Pharmacovigilance: analysis of work defects and consideration of new requirements. Results and resources of regional pharmacovigilance. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 178-187. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.19

## ВВЕДЕНИЕ

В условиях современной системы здравоохранения осложнения, связанные с применением лекарственных препаратов, представляют собой важную и многогранную проблему, охватывающую как клинико-медицинский, так и социально-экономический аспекты. Согласно утверждённым Правилам надлежащей практики фармаконадзора, действующим на территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС), «фармаконадзор» (pharmacovigilance) – вид научной и практической деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов. Фармаконадзор представляет собой деятельность, направленную на защиту здоровья пациентов и населения.

Приоритетным направлением в рамках фармацевтической и клинической практики остаётся обеспечение безопасности медикаментозного лечения, что подтверждается многочисленными исследованиями, выполненными специалистами в области медицинской науки. Несмотря на обширный объём информации, касающейся частоты побочных эффектов и факторов, способствующих их возникновению, вопросы, связанные с выявлением и научным обоснованием предикторов, обеспечивающих повышение эффективности фармакотерапии, до настоящего времени остаются изученными в недостаточной степени.

Современный научно-практический подход к использованию лекарственных препаратов (ЛП) предполагает их восприятие не только как химических соединений, оказывающих фармакологическое действие, но и как носителей клинически значимой информации [1, 2, 3]. В связи с этим неотъемлемым элементом эффективного лечения становится качественное информирование пациентов о правилах и особенностях применения назначаемых препаратов. В данном процессе ключевое участие принимают как врачи, обладающие клиническими знаниями о нозологической форме и методах её терапии, так и специалисты фармацевтического профиля, чьё участие позволяет оптимизировать лекарственное обеспечение и повысить безопасность фармакотерапии [4, 5].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) акцентирует внимание на необходимости рационального применения медикаментов и рекомендует к внедрению организационно-фармацевтические подходы, направленные на повышение качества и доступности лекарственного обеспечения населения [6, 7]. В российской практике данные принципы реализуются посредством комплекса законодательных, нормативных и методических документов, регламентирующих ключевые аспекты эффективности и безопасности использования лекарственных средств. Существенное внимание уделяется профессиональному взаимодействию между представителями различных сфер медицинского обслуживания и мониторингу ассортимента применяемых ЛП с целью установления критериев,

влияющих на повышение результативности и безопасности лечения [8, 9].

Повышение значимости функционирования сотрудников аптек в процессе реализации лекарственной терапии, а также интеграция их профессиональных действий с врачебной деятельностью рассматриваются как важнейшие этапы в развитии системы фармаконадзора. Такая взаимосвязь способствует формированию нового взгляда на роль специалистов с фармацевтическим образованием в общей структуре здравоохранения, обеспечивая более высокий уровень контроля за безопасностью лекарственного обеспечения [10].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ данных регионального фармаконадзора, зарегистрированных специалистами медицинских организаций (МО) стационарного уровня Иркутской области в период с 2009 по 2023 годы, и рассмотрение возможностей для улучшения работы.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Выявление дефектов работы: соблюдение формы и сроков подачи информации о НР из МО стационарного уровня; идентификация соответствия причинно-следственной связи НР с приемом ЛП по шкале Нанранжо [11];

2. Оценка возможности развития активности сотрудников аптек в работе по фармаконадзору.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

База данных сформирована на основе 1069 карт-извещений о нежелательных реакциях (НР), зарегистрированных в региональном центре мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области за 2009–2023 г. из медицинских организаций стационарного уровня, что составило 40,3 % от всех сообщений за данный период времени.

Проведённый ретроспективный анализ базировался на обезличенных данных спонтанных сообщений, что в соответствии с решением локального этического комитета не требовало получения информированного согласия пациентов.

Каждое зарегистрированное сообщение о НР анализировалось с точки зрения предвиденности и соответствия содержанию официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, утверждённой для использования на территории Российской Федерации. Классификация клинических проявлений НР осуществлялась с применением международного словаря медицинской терминологии для регуляторной деятельности (MedDRA), версия 25.0 (актуальная на период аналитической работы), с распределением по системно-органным классам. Более 90 % всех сообщений были первичными.

Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики; сравнительной статистики (критерий  $\chi^2$  с поправкой Бонферрони на множественные сравнения). Обработка проводилась с использованием программного обеспечения MedCalc®, версия 20.006 (MedCalc Software Ltd).

Также учитывались источники поступления информации о НР (врачи, сотрудники аптек).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленных извещений о НР на ЛП выявил, что в 10,5 % случаев форма подачи информации полностью не соответствовала установленным требованиям Приказа Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 (ред. от 16.07.2020) «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора», действующим на тот период времени.

Самым частым недостатком было отсутствие полной информации о пациенте. Кроме того, в 3,6 % (38/1069) извещений отсутствовали данные об анамнезе и сопутствующей терапии, что является обязательным для заполнения. Сроки подачи сообщений соблюдались в 95,2 % (1018/1069) случаев, однако в 4,8 % (51/1069) были зафиксированы нарушения, преимущественно связанные с превышением установленного 15-дневного периода для отправки информации.

Основными причинами возникновения НР являлись фармакологические свойства ЛП. Однако в 30,0 % (320/1069) случаев выявлены факторы риска, такие как наличие аллергического анамнеза, полиморбидность и применение многокомпонентной терапии. Особую сложность представляли НР, проявляющиеся спустя значительное время после отмены препарата.

Оценка причинно-следственной связи между применением ЛП и возникновением НР по шкале Наранжо показала следующий результат: вероятные – 51,5 % (551/1069), возможные – 12,2 % (130/1069), определённые – 25,1 % (268/1069), сомнительные – 11,2 % (120/1069).

Клинические проявления НР классифицированы по 11 системно-органным классам. Наиболее часто регистрировались дерматологические симптомы и аллергические реакции (19,9 %), а также отсутствие терапевтического эффекта (14,1 %). Регистрировались НР с разнообразными клиническими проявлениями: лекарственный гепатит, острое повреждение почек, ангиоотек, эритема и др.

В педиатрической сфере широко применяется практика назначения ЛП по показаниям, которые не указаны в инструкции по медицинскому применению (off-label). Но при определенных нозологических состояниях (например, врожденные пороки сердца), назначение ЛП, например, порошков

из зарегистрированных ЛП промышленного производства в форме таблеток и капсул, распространено широко, что связано с полным отсутствием ЛП в необходимой для детей дозировке. Назначение проводится врачами на основании клинических рекомендаций Минздрава России. Применяют такие группы ЛП, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов, диуретики, сердечные гликозиды, антиаритмические препараты и др. Назначались порошки в микродозах (0,000015–0,005 г), изготовленные из зарегистрированных ЛП в лекарственной форме – таблетки: каптоприл, метопролол, амиодарон, карведилол, дигоксин, дифенин, спиронолактон, силденафил и др. В качестве вспомогательного вещества используется сахароза в количестве 0,1 г на один порошок. Эти технологические особенности не могут не влиять на фармакологическое действие ЛП. Несмотря на то, что в соответствии с инструкцией по медицинскому применению эти ЛП противопоказаны детям до разных возрастных периодов и безопасность их применения у педиатрических пациентов не установлена. Так, спиронолактон, согласно информации по применению, противопоказан детям до 3 лет. По клиническим рекомендациям применяется у новорожденных, у больных с легочной артериальной гипертензией с диастолической сердечной недостаточностью, в т.ч. при сохранной фракции выброса<sup>1</sup>. Спиринолактон назначается в суточной дозе 1–3 мг/кг 2 раза в сутки. Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности C).

Основным препаратом из группы блокаторов  $\beta$ -адренергических рецепторов, рекомендованным для лечения хронической сердечной недостаточности у детей, является карведилол. В клинических рекомендациях указано, что данный препарат можно назначать для лечения детей любого возраста, включая новорожденных. И, снова обращаем внимание, что при изучении инструкции к препарату среди противопоказаний указывается возраст детей до 18 лет<sup>2</sup>.

Зафиксировано, что пациенты старше 60 лет наиболее подвержены развитию НР. Идентификация уровня риска НР по соотношению различных показателей возможна с использованием прогностических маркеров, таких как применение неблагоприятных лекарственных сочетаний (32,5 %), назначение ЛП в дозировках, отличающихся от рекомендованных (17,5 %), и нарушение целостности неделимой лекарственной формы (22,5 %).

Среди групп ЛП, вызывающих клинически значимые НР с высокой степенью вероятности, выделены антибактериальные средства, препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему.

У пациентов старшей возрастной группы сочетанная патология имела у 72,0 %.

1 Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с хронической сердечной недостаточностью

2 Инструкция по применению препарата Карведилол Акционерного общества «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»): [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e1cb5daf-c088-41dc-b17a-2fe0af8e79af](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e1cb5daf-c088-41dc-b17a-2fe0af8e79af)

Регистрировались следующие фоновые заболевания (состояния): анемия, ожирение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушения функции печени, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма. Гендерные позиции обозначены в таблице 1.

При детализации сопутствующих факторов возникновения НР значимо выделены: многокомпонентность терапии, длительный прием лекарств, а также наличие сопутствующей патологии. Структура НР, зарегистрированных при применении антимикробных препаратов (237 наблюдений) у пациентов старше 60 лет по MedDRA в соответствии с системно-органным классом (SOC) представлена в таблице 2.

Во всех наблюдениях пациенты выздоравливали без последствий. НР на средства для профилактики и лечения инфекций чаще всего были связаны с использованием  $\beta$ -лактамов антибиотиков (цефтриаксон – 34,7 %; амоксициллин – 14,3 %; амоксициллин/

клавулановая кислота – 12,5 % сообщений в структуре сообщений о НР на данную группу ЛС).

В структуре основных «подозреваемых» ЛС из группы сердечно-сосудистых препаратов были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 38,2 %;  $\beta$ -блокаторы – 26,5 %; антагонисты рецепторов ангиотензина – 17,6 %; статины – 5,8 %.

Оценка прогностического влияния назначаемых ЛС – непростая задача. Полученные данные свидетельствуют о том, что специалистам следует соблюдать особую осторожность в случаях использования антибактериальных и сердечно-сосудистых препаратов, на которые регистрируется самый высокий процент НР. Наличие информации об анамнезе и полиморбидном статусе, многокомпонентной терапии также являются сигналами о возможном возникновении лекарственных осложнений. Но всё же, основные причины лекарственных осложнений, видимо, связаны с фармакологическими характеристиками ЛС.

**ТАБЛИЦА 1**  
**ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ (352) С ЛЕКАРСТВЕННО-АССОЦИИРОВАННЫМИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ РЕАКЦИЯМИ**

№	Признаки	Женщины (n=352) абс. число (%)	Мужчины (n=181) абс. число (%)	$\chi^2$ -критерий, p
1.	Наличие фонового заболевания	332 (94,5)	145 (79,0)*	$\chi^2 = 25.66$ $p < 0.001$
2.	Лекарственный анамнез	88 (25,0)	35 (19,3)	$\chi^2 = 2.16$ , $p \approx 0.142$
3.	Длительный прием лекарств	123 (34,9)	30 (16,3)*	$\chi^2 = 19.7$ , $p < 0.001$
4.	Многокомпонентная терапия	320 (91,1)	103 (56,7)*	$\chi^2 = 84.2$ , $p < 0.001$

Примечания: \* – различия статистически значимы между данными групп при  $p \leq 0,0125$  с поправкой Бонферрони.

**TABLE 1**  
**CHARACTERISTICS OF OLDER PATIENTS (352) WITH DRUG-ASSOCIATED ADVERSE REACTIONS**

**ТАБЛИЦА 2**  
**СТРУКТУРА НР, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ**

Описание нежелательной реакции	Количество случаев (абс.)	Количество случаев (%)
Кожные аллергические реакции	84	35,4
Со стороны ЖКТ (за исключением ПМК)	57	24,0
Псевдомембранозный колит (ПМК)	63	26,6
Со стороны вегетативной нервной системы	12	5,1
Со стороны опорно-двигательного аппарата	6	2,5
Анафилактический шок	15	26,4
<b>Всего</b>	<b>237</b>	<b>100</b>

**TABLE 2**  
**STRUCTURE OF ADVERSE REACTIONS REGISTERED DURING THE USE OF ANTIMICROBIAL DRUGS IN PATIENTS OVER 60 YEARS OF AGE**

Серьёзные НР составили 21,5 % от общего числа зарегистрированных реакций. В 92,0 % случаев указаны исходы НР, при этом в 75,6 % случаев, в которых обозначен результат события, зафиксировано полное выздоровление без последствий.

Проведённый анализ каналов поступления извещений о НР на ЛП показал, что доминирующую долю сообщений формируют врачи. Информация отправляется субъектами обращения лекарственных средств (медицинскими организациями). Эти сообщения формируются на основании медицинской документации пациента. В то время как вклад сотрудников аптечных учреждений остаётся минимальным (меньше 2,0 % сообщений).

Роль сотрудников аптек должна быть значима уже из того, что каждый четвертый, из приведенных в списке уполномоченных по Фармаконадзору в Иркутской области, – работник аптечной структуры. Такой дисбаланс нагрузки и активности свидетельствует о недостаточном уровне вовлечённости фармацевтических работников в систему фармаконадзора и подчёркивает необходимость усиления просветительской и организационной работы в этом направлении [10]. Повышение информированности сотрудников аптек о значимости их участия в сборе и передаче информации о НР должно стать приоритетом при разработке программ повышения квалификации этих специалистов в системе последипломного обучения.

В настоящее время в программах повышения квалификации специалистов тема фармаконадзора занимает 1,4–2,8 % времени, что позволяет представить лишь очень обобщённую информацию. Использование результатов фармаконадзорных исследований в образовательных программах вузов, на курсах повышения квалификации, а также при аттестации специалистов позволит существенно повысить компетентность медицинских работников.

На протяжении исследуемого периода маршрутизация сообщений о НР осуществлялась преимущественно через автоматизированную информационную систему АИС Росздравнадзора (АИС), а при наличии технических неполадок – посредством дублирующей отправки на резервный электронный адрес, специально предусмотренный для подобных ситуаций (в соответствии с действующим на тот рабочий период Приказом Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 (ред. от 16.07.2020) «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»). Данное положение было направлено на централизацию и стандартизацию процессов репортирования, а также на обеспечение оперативной обработки и анализа получаемых данных.

Несмотря на общий высокий уровень регламентированности процессов работы с НР, в рамках системы регионального фармаконадзора были выявлены отдельные проблемные зоны.

В частности, обращает на себя внимание наличие ошибок в назначении ЛП, а также явно недостаточное

участие провизоров и фармацевтов в процедурах мониторинга и передачи информации о НР. Для повышения эффективности функционирования системы необходимо не только совершенствование образовательной базы для медицинского и фармацевтического персонала, но и внедрение стандартизированных операционных процедур, которые регламентировали бы алгоритмы идентификации, документирования и последующего репортирования случаев НР.

Важную роль в обеспечении качества процессов фармаконадзора играют ответственные специалисты (клинические фармакологи и уполномоченные лица), отслеживающие полноту и корректность отправленных сообщений. В ситуациях, когда в сообщениях зафиксированы новые или ранее не описанные в инструкции реакции, эти специалисты обязаны инициировать проведение анализа и принятие решений в установленные сроки, с обратной подтверждающей связью, не превышающей 35 рабочих дней. Если по итогам анализа будет признана необходимость временного приостановления применения конкретного ЛП, медицинские учреждения обязаны выполнить предписание Минздрава по обеспечению его хранения в изолированной карантинной зоне в строгом соответствии с требованиями Приказа Минздрава РФ от 31 августа 2016 года № 646н. Документ утратил силу в связи с изданием Приказа Минздрава России от 11.04.2025 № 191н (опубликован на официальном интернет-портале правовой информации<sup>3</sup>).

Таким образом, в современных условиях медицинские и фармацевтические работники выступают ключевыми участниками в системе обеспечения безопасности и качества фармакотерапии [12–16]. Их активное участие необходимо на всех этапах жизненного цикла ЛП – от клинических исследований до широкого применения в амбулаторной и стационарной практике. Ответственность за своевременное выявление и репортирование НР не может быть возложена исключительно на врачей или держателей регистрационных удостоверений. Сотрудники аптечных организаций также должны быть вовлечены в данные процессы, обладая соответствующей квалификацией и пониманием важности данной функции [17, 18, 19].

Нормативная база, регулирующая деятельность в области фармаконадзора, включает, в частности, Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 года № 87 (с новыми изменениями от 2022 года), утвердившее Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, а также Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзора) от 17 июня 2024 года № 3518, определяющий порядок осуществления надзора за безопасностью лекарственных препаратов медицинского назначения. Согласно последнему документу, начиная с 1 марта 2025 года, вступили в силу обновлённые требования, предусматривающие подачу сообщений о НР через

3 <http://pravo.gov.ru> – 20.05.2025

АИС Росздравнадзора. Валидное сообщение о НР не следует переводить в категорию не связанного с приемом лекарственного препарата нежелательного явления в случае, если медицинским работником для получения последующей информации, не подтверждается наличие взаимосвязи. В индивидуальном сообщении о НР следует отразить мнение медицинского работника в отношении наличия взаимосвязи в части оценки взаимосвязи различными первоисточниками, что должно повысить полноту охвата и точность аналитики.

Сбор и систематизация информации о НР в настоящее время осуществляется с использованием различных методов, среди которых наибольшее распространение получил метод спонтанных сообщений (СС). Его суть заключается в инициативной передаче информации о побочных реакциях, выявленных в ходе терапии, со стороны специалистов здравоохранения в соответствующие надзорные органы. Этот метод признан базовым компонентом системы менеджмента качества в фармаконадзоре и позволяет реализовать риск-ориентированный подход: своевременно выявлять потенциальные угрозы и внедрять меры по снижению возможного ущерба или усилению положительного эффекта, в настоящее время активно используется [20].

Следует учитывать, что не каждое сообщение может быть принято в качестве официального извещения. В соответствии с установленными требованиями, валидное сообщение должно включать обязательные характеристики по репортеру, пациенту, ЛП и НР. Отсутствие любого из перечисленных элементов делает сообщение неполным и исключает его из учёта в официальной статистике.

Обобщая изученные данные, можно заключить:

1. структура клинических проявлений нежелательных реакций на ЛП очень разнородна, может затрагивать многие органы и системы организма;
2. в идентификации групп ЛП, вызывающих НР, преобладают случаи с высокой степенью вероятности по (шкале Наранжо);
3. при оценке особенностей НР, в зависимости от исходов, специалисты констатируют клиническое разрешение осложнений фармакотерапии (75,6 % случаев).

Регламент работы в рамках современных требований по контролю за безопасностью фармакотерапии требует строгого соблюдения четких установок. При заполнении извещения необходимо указать международное непатентованное наименование препарата, путь введения, время начала и окончания терапии. Для ЛП, на которое подозревается НР, следует указать торговое и международное непатентованное наименование, производителя, серию и форму выпуска. Также необходимо указать дату начала терапии, дату и время устранения симптомов реакции, меры, принятые для ее устранения, данные анамнеза пациента, сопутствующую патологию и результаты лабораторных и других видов исследований.

### Элементы, обязательные для сообщения о НР

Для регистрации и учета нежелательной реакции (НР) в системе фармаконадзора необходимо соблюдение минимальных требований, без которых сообщение не подлежит рассмотрению как валидное. Такие сообщения должны включать следующие элементы:

- Идентифицируемый отправитель (репортер);
- Идентифицируемый пациент;
- Подозреваемый лекарственный препарат (ЛП);
- Описание нежелательной реакции.

**Репортер** обязан указать свои данные: фамилию, имя, контактный номер телефона, адрес электронной почты и наименование учреждения, где он работает. Эти сведения позволяют специалистам Росздравнадзора при необходимости уточнять дополнительные детали и проводить фармакоэпидемиологическое расследование.

**Пациент** должен быть представлен с соблюдением принципов конфиденциальности. Указываются только инициалы, возраст, пол, масса тела, при необходимости – наличие беременности или аллергического анамнеза. Полные ФИО не допускаются, чтобы избежать нарушений законодательства о персональных данных (Федеральный закон от 27.07.2006 №152-ФЗ).

**Информация о препарате**, вызвавшем НР, включает его торговое и международное непатентованное наименование, дозировку, путь введения, производителя, номер серии, показания к назначению и продолжительность терапии. При этом особое внимание уделяется корректности указания серии препарата — это может быть критически важным при анализе проблем с определенной партией ЛС.

**Описание НР** должно содержать данные о дате начала и завершения нежелательной реакции, характере проявлений, связи с применением ЛП (включая временной интервал между приемом препарата и развитием симптомов), а также информацию о принятых мерах: отмена препарата, коррекция дозы и т.д. Желательно также представить сведения о сопутствующих заболеваниях и других одновременно применяемых ЛС.

В сообщении необходимо указать, является ли оно первичным или дополнительным (к ранее отправленному), а также уточнить исход реакции: выздоровление, улучшение, отсутствие изменений или летальный исход.

На каждом этапе продвижения, ЛС – от назначения и отпуска до непосредственного применения пациентом – требуется системная и междисциплинарная оценка рисков. Это особенно важно в условиях многокомпонентной терапии и полиморбидности, где высока вероятность лекарственного взаимодействия.

Современный подход к управлению безопасностью ЛС требует активной коммуникации между врачами, фармацевтами и пациентами. Сотрудничество между участниками лечебного процесса позволяет минимизировать ошибки, предупредить НР и повысить терапевтическую эффективность. Фармацевты, обладая углубленными знаниями о свойствах ЛС, часто первыми замечают потенциально опасные комбинации

или нарушения режима дозирования, что делает их неотъемлемой частью системы обеспечения безопасности фармакотерапии.

Метод спонтанного сообщения СС продолжает оставаться одним из наиболее доступных и результативных инструментов обнаружения нежелательных эффектов лекарственной терапии в реальной клинической практике. Он позволяет собирать данные о безопасности препаратов от широкого круга медицинских и фармацевтических работников, работающих как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Важно отметить, что мониторинг НР осуществляется в рамках риск-ориентированной модели. Это означает, что медицинская организация должна выделять наиболее критичные точки возможных отклонений в процессе применения ЛС и формировать управленческие решения с учетом вероятных рисков и их последствий (Решение Совета ЕЭК № 87 от 03.11.2016 г. в редакции от 19 мая 2022 г. № 81), т.е. прогнозирование риска осложнений применения лекарственного препарата, которые могут оказать влияние на соотношение «польза – риск» или иметь последствия для общественного здоровья.

Регулярное информирование специалистов здравоохранения о новых требованиях, сроках подачи сообщений, классификации НР и порядке их регистрации – ключевой элемент эффективной системы фармаконадзора. Обучение врачей и провизоров и фармацевтов должно включать не только нормативно-правовые аспекты, но и практические навыки заполнения извещений, анализа рисков и прогнозирования токсических эффектов с учетом индивидуальных характеристик пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, специалисты МО стационарного уровня Иркутской области передавали сведения о НР при применении ЛП в соответствии с установленными требованиями: данные, характеризующие НР, ЛП и пациента были представлены в 89,5 % карт-извещений, сроки передачи данных были соблюдены в 95,2 % случаев. Наличие связи развития НР с применением ЛП было подтверждено, степень достоверности ПСС «ЛП–НР» оценена как вероятная – 51,5 %, возможная – 12,2 %, определённая – 25,1 %, сомнительная – 11,2 %.

Адекватное проведение оценки ПСС «ЛП–НР», своевременное введение данных в общую информацию о ЛП позволяют в дальнейшем использовать эти результаты для обеспечения безопасного применения ЛП и профилактики нежелательных последствий. Предотвращению нерационального использования ЛП должны способствовать все участники лечебного процесса. Для обеспечения эффективной работы системы фармаконадзора МО необходимо постоянное взаимодействие врачей и сотрудников аптечных структур. Активность сотрудников аптек в работе по фармаконадзору должна административно контролироваться.

Порядок осуществления фармаконадзора, правила выявления НР, определение типов осложнений, а также сроки передачи данных в Росздравнадзор являются элементами постоянного внимания и обучения. Информация приводится в соответствующих документах каждой медицинской организации. Соблюдение требований по мониторингу безопасности фармакотерапии, закрепленных в Приказе Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518, будет способствовать повышению качества медицинской помощи.

### Соответствие принципам этики

Разрешения локального этического комитета не требовалось, так люди и животные не являлись объектами исследования.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пархоменко ДВ, Кудрявцева ЕМ. Совершенствование системы государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. *Вестник Росздравнадзора*. 2024; (2): 53–64. [Parkhomenko DV, Kudryavtseva EM. Improving the system of state control over the quality, effectiveness and safety of medicines. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2024; (2): 53–64 (In Russ.)].
2. Шубникова ЕВ. Пострегистрационный фармаконадзор: обзор открытых источников получения данных по безопасности лекарственных препаратов. *Безопасность и рискфармакотерапии*. 2024; 12(3): 309–30. [Shubnikova EV. Postmarketing surveillance: Review of Open Sources of Drug Safety Data. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024; 12(3): 309–30. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2024-12-3-309-330
3. Trifiro J, Crisafulli S. A new era of pharmacovigilance: Future challenges and opportunities. *Front Drug Saf Regul*. 2022; 2: 866898. doi: 10.3389/fdsfr.2022.866898
4. Демченкова ЕЮ, Городецкая ГИ, Мазеркина ИА и др. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021; 9(1): 34–42. [Demchenkova EI, Gorodetskaya GI, Mazerkina IA, et al. Topical issues of detecting and monitoring adverse reactions when using cephalosporin antibiotics. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2021; 9(1): 34–42. (In Russ.)].
5. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2019; 2: 7277. [Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019; 2: 72 77. (In Russ.)].
6. Кудрявцева Е.М., Горелов К.В. Проведение фармаконадзора в медицинских организациях. *Вестник Росздравнадзора*. 2021; 2: 53–57. [Kudryavtseva EM, Gore-

lov KV. Pharmacovigilance in medical organizations. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2021; 2: 53-57. (In Russ.).

7. Махмутова Н.М., Жетерова С.К. Современные аспекты внедрения системы фармаконадзора. *Авиценна*. 2018: 8–12. [Makhmutova NM, Zheterova SK. Current aspects of pharmacovigilance system implementation. *Avicenna*. 2018: 8-12. (In Russ.).]

8. Мурашко М.А. Росздравнадзор сегодня. *Вестник Росздравнадзора*. 2019; 2: 920. [Murashko MA. Roszdravnadzor today. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019; 2: 9. (In Russ.).]

9. Крупнова И.В., Старостина И.С. Актуальные вопросы профилактики нарушений в сфере обращения лекарственных средств. *Вестник Росздравнадзора*. 2019; 2: 40-49. [Krupnova IV, Starostina IS. Topical issues of prevention of violations in the field of drug circulation. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019; 2: 40-49. (In Russ.).]

10. Крашенинников А.Е., Романов Б.К., Сафиуллин Р.С., Шестаков Н.В. Необходимость формирования диалектического мышления у работников аптечных организаций для повышения их эффективности в системе фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022; 10(3): 208-217. [Krasheninnikov AE, Romanov BK, Safiullin RS, Shestakov NV. The need to form dialectical thinking among employees of pharmacy organizations to increase their efficiency in the pharmacovigilance system. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2022; 10(3): 208-217. (In Russ.). doi: 10.30895/2312-7821-2022-10-3-208-217

11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30(2): 239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154

12. Постановление Правительства РФ от 29 июня 2021 № 1048 «Об утверждении Положения о федеральном государственном контроле (надзоре) качества и безопасности медицинской деятельности». [Decree of the Government of the Russian Federation of June 29, 2021 No. 1048 "On approval of the Regulation on Federal State Control (Supervision) of the Quality and Safety of Medical Activities". (In Russ.).]

13. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 г. № 785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 785n dated 31.07.2020 "On Approval of the Requirements for the Organization and Conduct of Internal Quality and Safety Control of Medical Activities". (In Russ.).]

14. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 787н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности». [Order of the Ministry of Health of Russia dated 31.07.2020 No. 787n "On approval of the procedure for organizing and conducting depart-

mental control of the quality and safety of medical activities". (In Russ.).]

15. Федеральный Закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 04.08.2023 г.) «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law No. 12.04.2010 of 61-FZ (as amended on August 04, 2023) "On Circulation of Medicinal Products". (In Russ.).]

16. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения». [Order of the Federal Service in Healthcare dated June 17, 2024, No. 3518 "On Approval of the Procedure for Pharmacovigilance of Medicinal Products for Medical Use". (In Russ.). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=477890&ysclid=mays1ytg-jx30998245> [date of access: February 02, 2025].

17. Третьякова О.С., Заднипряный И.В. Отечественная система государственного контроля качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения на современном этапе. *Таврический медико-биологический вестник*. 2021; 24(4): 59–64. [Tretyakova OS, Zadnipryany IV. The national system of state quality control of medicines and medical devices at the present stage. *Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2021; 24(4): 59–64 (In Russ.). doi: 10.29039/2070-8092-2021-24-4-59-68

18. Журавлева М.В., Сереброва С.Ю., Кузнецова Е.В. и др. Совершенствование системы фармаконадзора в медицинских организациях как возможность повышения качества фармакотерапии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025; 13(1): 94–107. [Zhuravleva MV, Serebrova SYu, Kuznetsova EV, et al. Improving the pharmacovigilance system in medical organisations as an opportunity to enhance the quality of pharmacotherapy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025; 13(1): 94–107. (In Russ.). doi: 10.30895/2312-7821-2025-13-1-94-107

19. Шнайдер К.О., Максимов М.Л. Оценка осведомленности практикующих врачей о порядке осуществления фармаконадзора. *Вестник «Биомедицина и Социология»*. 2025; 10(1): 39-45. [Shnaider KO, Maksimov ML. Assessment of practitioners' awareness of pharmacovigilance procedures. *Bulletin "Biomedicine and Sociology"*. 2025; 10(1): 39-45 (In Russ.). doi: 10.26787/nydha-2618-8783-2025-10-1-39-45

20. Кочкина Е.О., Верлан Н.В., Ковальская Г.Н. и др. Проблемные вопросы использования метода спонтанных сообщений при выявлении лекарственных нежелательных реакций у пациентов пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии*. 2024; 37(1-2): 33-9. [Kochkina EO, Verlan NV, Kovalskaya GN, et al. Possibilities of effective interaction in the system pharmacovigilance at registration of medicinal undesirable reactions at patients of the senior age groups. *Advances in Gerontology*. 2024; 37(1-2): 33-9 (In Russ.). doi: 10.34922/AE.2024.37.1-2.004

**Сведения об авторах**

**Верлан Надежда Вадимовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования»; e-mail: nadverlan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>

**Ковальская Галина Николаевна** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования»; e-mail: kovalskaya\_gn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

**Кочкина Елена Олеговна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования»; [kochkina.elena@rambler.ru](mailto:kochkina.elena@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>

**Бессонова Любовь Орестовна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования»; e-mail: l-bess@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1806-098X>

**Коновалова Анна Андреевна** – соискатель кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования»; e-mail: anutkakovalova1995@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3922-0195>

**Коробейников Иван Викторович** – соискатель кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования»; e-mail: irk.ivan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>

**Information about the author**

**Nadezhda V. Verlan** – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: nadverlan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>

**Galina N. Kovalskaya** – Dr. Sc. (Pharm.), Professor, Head at the Department of the Pharmacy, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: kovalskaya\_gn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

**Elena O. Kochkina** – Cand. Sc. (Med.), assistant at the Department of Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: kochkina.elena@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>

**Lubov O. Bessonova** – Cand. Sc. (Med.), assistant at the Department of Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: l-bess@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1806-098X>

**Anna A. Konovalova** – applicant at the department of the Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: anutkakovalova1995@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3922-0195>

**Ivan V. Korobeinikov** – applicant at the Department of the Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail:irk.ivan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>

**Вклад авторов:**

Верлан Н.В. – сбор материала, написание текста, редактирование статьи;

Ковальская Г.Н. – концепция исследования, редактирование статьи;

Кочкина Е.О. – концепция и дизайн исследования; сбор, анализ, систематизация данных, оформление статьи;

Бессонова Л.О. – сбор, анализ, систематизация данных;

Коновалова А.А. – сбор, систематизация данных;

Коробейников И.В. – формирование базы данных спонтанных сообщений.

# ФТИЗИАТРИЯ PHTHISIOLOGY

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ИЗ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Жданова С.Н.<sup>1</sup>,  
Нестеренко А.В.<sup>2</sup>,  
Кондратов И.Г.<sup>1</sup>,  
Отева С.Ю.<sup>2</sup>,  
Колесникова Л.И.<sup>1,3</sup>,  
Огарков О.Б.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1» (660078, г. Красноярск, 60 лет октября, 26, Россия)

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Жданова Светлана Николаевна,  
e-mail: svetnii@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Несмотря на улучшение общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу (ТБ) в Красноярском крае, распространение множественной и пре-широкой лекарственной устойчивости (МЛУ и пре-ШЛУ) возбудителя остается серьезной проблемой, требующей комплексного анализа факторов, в том числе и оценки циркулирующей популяции *Mycobacterium tuberculosis*.

**Цель исследования.** Провести оценку молекулярно-генетической структуры штаммов *M. tuberculosis* из Красноярского края.

**Материалы и методы.** Изучено 400 штаммов за 2024 год методом SNP-типирования, для идентификации генотипов группы non-Beijing проведено MIRU-VNTR-24 типирование.

**Результаты.** В выборке штаммов *M. tuberculosis* выявлены высокие уровни МЛУ (64,5%), в том числе пре-ШЛУ (45,0%) и ШЛУ (1,5%). Было обнаружено доминирование изолятов линии L2 (генотип Beijing) как среди впервые выявленных случаев (72,1%) и ранее леченых пациентов (85,6%). Штаммы non-Beijing относились к генотипам линии L4 (LAM, Ural, Haarlem и S). Наиболее распространёнными субтипами генотипа Beijing были B0/W148 (49,5%; 198/400) и Central Asian Russian (25,0%; 99/400), они значительно отличались по уровням МЛУ (96,5% и 36,4% соответственно по субтипам;  $p < 0,001$ ). Штаммы Beijing B0/W148 имели самые высокие уровни пре-ШЛУ (71,7%) и ШЛУ (3,0%). МЛУ среди штаммов L4 (30,1%) была значительно ниже по сравнению с Beijing (76,4%) ( $p < 0,001$ ). Штаммы больных с ВИЧ-ТБ встречались чаще с профилем МЛУ (74,4%), чем у пациентов без ВИЧ-инфекции (60,4%) ( $p = 0,008$ ) на фоне более высокого присутствия Beijing B0/W148 в группе ВИЧ-ТБ (59,8% против 45,2%;  $p = 0,008$ ).

**Заключение.** Штаммы Beijing B0/W148 составляют около половины исследуемой выборки и вносят значительный вклад в пре-ШЛУ (78,9%) и ШЛУ (100%), что требует дальнейшего наблюдения и усиления контроля эффективности лечения.

**Ключевые слова:** *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing B0/W148, Beijing Central Asian Outbreak, множественная лекарственная устойчивость, туберкулез, Красноярский край

Статья поступила: 31.07.2025  
Статья принята: 08.12.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Жданова С.Н., Нестеренко А.В., Кондратов И.Г., Отева С.Ю., Колесникова Л.И., Огарков О.Б. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* из Красноярского края. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 188-198. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.20

## MOLECULAR GENETIC STRUCTURE OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN KRASNOYARSK REGION

Zhdanova S.N.<sup>1</sup>,  
Nesterenko A.V.<sup>2</sup>,  
Kondratov I.G.<sup>1</sup>,  
Oteva S.Yu.<sup>2</sup>,  
Kolesnikova L.I.<sup>1,3</sup>,  
Ogarkov O.B.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Regional Tuberculosis Dispensary (60 let Oktyabrya, 26, Krasnoyarsk 660078, Russian Federation)

<sup>3</sup> Irkutsk State University (Sukhbaatar str., 5, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Svetlana N. Zhdanova**,  
e-mail: svetnii@mail.ru

### RESUME

**Introduction.** Despite the improvement of the general epidemiological situation for tuberculosis (TB) in Krasnoyarsk region, the spread of multiple and pre-extensive drug resistance (MDR and pre-XDR) of the pathogen remains a serious problem that requires a comprehensive analysis of factors, including an assessment of the circulating population of *Mycobacterium tuberculosis*.

**Objective.** To assess the molecular genetic structure of *M. tuberculosis* strains in Krasnoyarsk region.

**Materials and methods.** A total of 400 strains were studied for 2024 using SNP- and MIRU-VNTR-24 typing.

**Results.** High levels of MDR (64.5 %), including pre-XDR (45.0 %) and XDR (1.5 %), were detected in the sample of *M. tuberculosis* strains. The dominance of L2 (Beijing genotype) was found in newly diagnosed cases (72.1 %) and previously treated patients (85.6 %). Non-Beijing strains belonged to the L4 genotypes (LAM, Ural, Haarlem and S). The most common Beijing subtypes were B0/W148 (49.5 %; 198/400) and Central Asian Russian (25.0 %; 99/400), they differed significantly in MDR levels (96.5 % and 36.4 %, respectively, by subtype;  $p < 0.001$ ). Beijing B0/W148 strains had the highest levels of pre-XDR (71.7 %) and XDR (3.0 %). MDR among L4 strains (30.1 %) was significantly lower compared to Beijing (76.4 %) ( $p < 0.001$ ). Strains from HIV-TB patients were more common with an MDR profile (74.4 %) than from patients without HIV infection (60.4 %) ( $p = 0.008$ ) against the background of a higher presence of Beijing B0/W148 in the HIV-TB group (59.8 % versus 45.2 %;  $p = 0.008$ ).

**Conclusion.** Beijing B0/W148 strains account for about half of the study sample and make a significant contribution to the pre-XDR (78.9 %) and XDR (100 %), which requires further monitoring and enhanced control of treatment effectiveness.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing B0/W148, Beijing Central Asian Outbreak, multidrug resistance, tuberculosis, Krasnoyarsk region

Received: 31.07.2025  
Accepted: 08.12.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Zhdanova S.N., Nesterenko A.V., Kondratov I.G., Oteva S.Yu., Kolesnikova L.I., Ogarkov O.B. Molecular genetic structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Krasnoyarsk region. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 188-198. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.20

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения в управлении туберкулезом (ТБ) и улучшение эпидемиологической ситуации в России, распространение множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя остается серьезной проблемой, угрожающей целям глобальной стратегии по снижению заболеваемости и смертности от этого заболевания [1]. Различия в динамике заболеваемости туберкулезом на территориях России [2] указывают на необходимость глубокого понимания региональных особенностей, влияющих на распространение инфекции. Исследования молекулярно-генетической структуры *Mycobacterium tuberculosis* позволяют выявить эпидемически опасные варианты возбудителя, что является важным для разработки эффективных стратегий контроля и лечения. Данные о генотипической структуре штаммов *M. tuberculosis* и связи их отдельных клонов с МЛУ способствуют также лучшему пониманию процессов формирования устойчивости к противотуберкулезным препаратам, улучшению методов диагностики и оптимизации лечения [3]. Это особенно актуально для регионов с высоким уровнем МЛУ-ТБ, таких как Красноярский край, где наблюдается снижение заболеваемости, но все еще существует большой резервуар инфекции и сохраняется высокий риск заражения населения и возникновения новых случаев инфекции [4]. Таким образом, исследование молекулярно-генетической структуры *M. tuberculosis* позволит не только дать характеристику локальной популяции возбудителя ТБ, но и выявить закономерности формирования и распространения МЛУ, что может стать основой для разработки более эффективных методов управления туберкулезом в регионах, все еще несущих значительное бремя туберкулеза. Однако до настоящего времени в этом сибирском регионе подобного рода исследования не проводились, что и определило настоятельную необходимость настоящей работы.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку молекулярно-генетической структуры штаммов *M. tuberculosis* из Красноярского края.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 400 клинических образцов культур *M. tuberculosis*, собранных в 2024 году в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере. Образцы представляли сплошную выборку (по одному от каждого пациента) из среды Левенштейна – Йенсена. Исследование получило одобрение этического комитета ФГБНУ «Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека» в рамках выполнения государственного задания № 121022500179-0 (протокол № 2 от 18.02.2020). У пациентов с туберкулезом были

собраны демографические данные, включая возраст, пол, район проживания, а также информация о клинических формах заболевания и предыдущих курсах лечения. Культивирование и определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам проводились стандартными методами согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых», 2024 год [5]. Профили лекарственной устойчивости описаны в соответствии вышеуказанными клиническими рекомендациями. Монорезистентность определяется как устойчивость микобактерий туберкулеза к одному противотуберкулезному препарату (ПТП); полирезистентность — как устойчивость к двум и более ПТП, исключая одновременную устойчивость к изониазиду и рифампицину. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) характеризуется одновременной устойчивостью к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия устойчивости к другим ПТП. Пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) включает устойчивость к рифампицину с или без устойчивости к изониазиду, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону. Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) определяется как устойчивость к рифампицину с или без устойчивости к изониазиду, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону, по крайней мере, к линезолиду или бедаквилину.

ДНК *M. tuberculosis* была экстрагирована с использованием ранее описанных методов [6].

Генотипирование штаммов по специфическим SNP методом ПЦР в реальном времени проводили по схеме: I) дифференциация основных генетических семейств – L2 (Beijing) и L4; II) выявление подлиний Beijing (древних–Proto-Beijing, Ancient и современных – Modern); III) и распространённых в РФ субтипов Beijing [7] (B0/W148, Central Asian Russian, Early ancient 1, Central Asian Outbreak (CAO)) (табл. 1). Штаммы Beijing, не идентифицированные по вышеуказанным маркерам, были обозначены как «Beijing другие». Выявленные штаммы L4 затем были идентифицированы методом MIRU-VNTR по 24 локусам, как описано ранее [6]. Статистическая обработка данных и оценка достоверности результатов проводились с применением методов проверки нормальности по Шапиро – Уилку и Колмогорову – Смирнову. Количественные показатели представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона [IQR]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, различия оценивали с использованием точного критерия Фишера и  $\chi^2$  с соответствующими степенями свободы (df), статистическая значимость результатов определялась на уровне не менее 95%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Выборка 400 клинических изолятов *M. tuberculosis* была получена от 233 впервые выявленных (199 образцов – до старта химиотерапии и 34 – на этапе лечения) и 167 ранее леченых больных без значимых

**ТАБЛИЦА 1**  
**СТРУКТУРЫ ПРАЙМЕРОВ И ЗОНДОВ,**  
**РАЗРАБОТАННЫЕ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ**

**TABLE 1**  
**PRIMER AND PROBE STRUCTURES DESIGNED**  
**FOR IDENTIFICATION**

Генетическая линия	Позиция в геноме/Мутация/Ген	Последовательность 5'→3'
L2 [8]	811753/C→T/Rv0715	L2F; CCGGAGGTGTTGTAGATGA L2R; CAATACCCGGTTGCGGTC nL2; R6G/-ACGGTGTGCGCTTT[G-LNA]TGG-/BHQ-1/ L2; /FAM/-ACGGTGTGCGCTTT[A-LNA]TGG-/BHQ-1/
L2.1 (Proto-Beijing) [8]	4165481/G→C/Rv3721	L2.1F; TCGGCCACATGGACCGAA ; L2.1R; TGCCGAGCCGAAACACCA; nL2.1; /R6G /-CTCGAGGCCGGTGT[G-LNA]GG-/BHQ-1/ L2.1; /FAM /-CTCGAGGCCGGTGT[C-LNA]GG-/BHQ-1/
L2.1 Early ancient 1 [9]	2423040/A→G/Rv2161c	L2.1ea1F ; ACGGCGTGCTCCTGCTGA L2.1ea1R ; GTTCGTACCCGACCTGAC nL2.1ea1; /R6G/- TGCGTCTTCTCCGGC[A-LNA]CAT-/BHQ-1/ L2.1ea1; /FAM/- TGCGTCTTCTCCGGC[G-LNA]CAT-/BHQ-1/
L2.2 (ancient & modern) [10]	195682/C→G/Rv0166	L2.2amF; CGATGACCGCGCTCTACA; L2.2amR; GTCAGCATGTTGCCGATTC; nL2.2am; /R6G/-GCGACGTCGGTTTCGT[C-LNA]GG-/BHQ-1/ L2.2am; /FAM/-GCGACGTCGGTTTCGT[G-LNA]GG-/BHQ-1/
L2.2 (modern) [10]	542514/C→G/Rv0452	L2.2mF; GATCTGCTTGCCAATCTGC; L2.2mR; CGCGTCGACGAGCGCTA; nL2.2m; /R6G/-CACCTCCTGCTCGAGAT[G-LNA]CAG-/BHQ-1/ L2.2m; /FAM/-CACCTCCTGCTCGAGAT[C-LNA]CAG-/BHQ-1/
L2.2.1 (Central Asia) [10]	1887060/C→G/Rv1663	L2.2.1caF; TTGCGGGCCAAGGTCGAT L2.2.1caR; GCTGCAGCATAATTGGCCT nL2.2.1ca; /R6G/-GAATTTGCATGAGCTCAC[C-LNA]CGG-/BHQ-1/ L2.2.1ca; /FAM/-GAATTTGCATGAGCTCAC[C-LNA]GCG-/BHQ-1/
L2.2.1 (CAO) [10]	1884305/T→G/Rv1662	L2.2.1caoF ; CGATGATGCGTAGAGAGCA L2.2.1caoR ; TCGACCCGACTGCCAAA nL2.2.1cao /R6G/-GGGCACCCGACAGTGA[A-LNA]CAA-/BHQ-1/ L2.2.1cao /FAM/- GGGCACCCGACAGTGA[C-LNA]CAA-/BHQ-1/
L2.2.1 B0/W148 [11]	1149144-1149145/GT→del/Rv1028c	kdpDF; CGGCACGATTTCCGGCTAC kdpDR; CGTCGTCATCACCAAGAC nW148 R6G-ATCACCAGTGT[T-LNA]G[A-LNA]GC-/BHQ-1/ W148 FAM-ATCACCAGTGT[A-LNA]G[C-LNA]CC-/BHQ-1/
L4 [8]	2825466/G→A/Rv2509	L4F 5'-GCTCCGCGCGCCATCGT L4R 5'-GAAGTGATGCTAGCTGCC L4 5'-FAM-CGTGGGTGCCTTTTACAA[G-LNA]AGG-BHQ1 nL4 5'-R6G-TCGTGGGTGCCTTTTACAA[A-LNA]AGG-BHQ1

половозрастных различий (табл. 2). Сто семнадцать образцов (29,3 %) были получены от пациентов с ВИЧ-инфекцией. Клиническая структура представлена инфильтративным (44,0 %), диссеминированным (48,5 %), фиброзно-кавернозным (3,0 %) туберкулезом и 12 случаями (4,5 %) других форм.

В распределении лекарственной устойчивости чувствительные штаммы составили 21,5 % (86/400), моно и полирезистентные – соответственно 5,3 % (21/400) и 8,7 % (35/400). МЛУ несли 64,5 % (258/400), в том числе 45,0 % (180/400) – с пре-ШЛУ и 1,5 % (6/400) штаммов с ШЛУ. Ожидаемо было, что с учетом истории лечения ТБ обнаружено значимое уменьшение лекарственно чувствительных штаммов (3,0 % против 34,8 %;  $p < 0,001$ )

и увеличение МЛУ (92,8 % против 44,6 %;  $p < 0,001$ ) за счет пре-ШЛУ (75,4 % против 23,2 %;  $p < 0,001$ ) – в группе ранее леченых по сравнению с впервые выявленными случаями (рис. 1а). Штаммы *M. tuberculosis* от впервые выявленных пациентов до начала и во время лечения ТБ, имели отличия по частоте чувствительных (38,7 %; 77/199 против 11,8 %; 4/34,  $p = 0,006$ ) и пре-ШЛУ образцов (20,6 %; 41/199 против 41,2 %; 14/34,  $p = 0,006$ ). Среди ВИЧ-инфицированных МЛУ обнаруживалась чаще (74,4 %; 87/117), чем среди больных ТБ без ВИЧ-инфекции (60,4 %; 171/283) ( $p = 0,008$ ) (рис. 1б). Первичную МЛУ имели 41,7 % (83/199) *M. tuberculosis*, полученных от больных до начала лечения, половину из них составляли образцы с пре-ШЛУ (20,6 %; 41/199).

ТАБЛИЦА 2

 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ БОЛЬНЫХ ТБ И ШТАММОВ *M. TUBERCULOSIS*

TABLE 2

 GENERAL CHARACTERISTICS OF CLINICAL DATA OF TB PATIENTS AND *M. TUBERCULOSIS* STRAINS

Показатели	Впервые выявленные случаи ТБ, n=233	Ранее леченые случаи ТБ <sup>a</sup> , n=167	p
Мужчины; %	172; 73,8	136; 81,4	0,07
Позитивный ВИЧ-статус <sup>c</sup> ; %	72; 30,9	45; 26,9	0,39
Средний возраст на момент выявления ТБ (Me [IQR])			
Мужчины	44[37-52]	47[40-54]	0,89
Женщины	43[35-50]	43[35-50]	0,77
Клинические формы ТБ легких; %			
Инfiltrативный	110; 47,2	66; 39,5	0,01
Диссеминированный	109; 46,8	85; 50,9	
Фиброзно-кавернозный	2; 0,9	10; 6,0	
Другие локализации	12; 5,2	6; 3,6	
Генотипические группы; %			
<b>L2</b>	168; 72,0	143; 85,6	<0,01
из них: Beijing B0/W148	80; 34,3	118; 70,7	<0,01
Beijing Central Asian Russian в том числе:	80; 34,3	19; 11,3	<0,01
Beijing CAO	10; 4,3	3; 1,8	0,27
Beijing другие	8; 3,4	6; 3,6	0,93
<b>L4</b>	65; 28,0	24; 14,4	<0,01
из них: LAM	27; 11,6	9; 5,4	0,05
Ural	13; 5,6	6; 3,6	0,49
Haarlem	6; 2,7	3; 1,8	0,74
S	1; 0,4	1; 0,6	0,81
L4 другие	18; 7,7	5; 3,0	0,07

**Примечания:** <sup>a</sup> ранее леченые случаи включали: рецидив туберкулеза, лечение после неэффективного курса химиотерапии, лечение после прерывания курса химиотерапии, переведенный для продолжения лечения.

ШЛУ обнаружена в образце одного впервые выявленного больного спустя год после старта лечения.

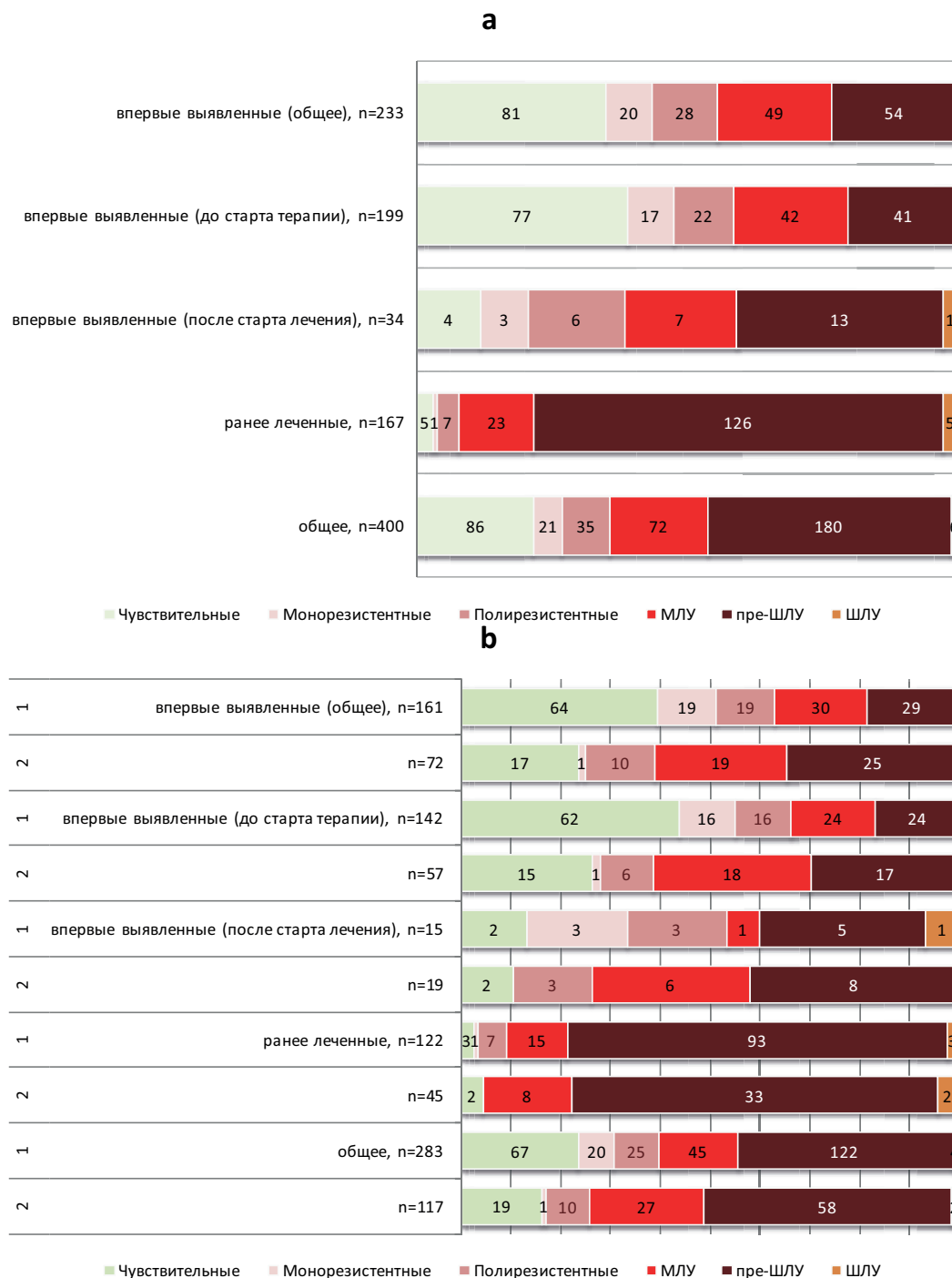
Коллекция штаммов из Красноярского края была представлена только двумя генетическими семействами – L2 и L4. Все штаммы генетического семейства L2 относились к современной линии Beijing (L2.2 modern). Генотип Beijing выявлен у 77,8 % (311/400) штаммов *M. tuberculosis* со значительным превышением доли Beijing в группе ранее леченых (85,6 %; 143/167) по сравнению с когортой впервые выявленных больных ТБ (72,0 %; 168/233) ( $p = 0,001$ ). Штаммы семейства L4 (89/400) представлены генотипами LAM (9,0 %; 36/400) Ural (4,8 %; 19/400), Haarlem (2,3 %; 9/400), S (0,5 %; 2/400), 23 штамма (5,8 %) не были идентифицированы и обозначены как «L4 другие». Наиболее многочисленными субтипами Beijing были B0/W148 (49,5 %; 198/400) и Central Asian Russian (25,0 %; 99/400), с увеличением доли B0/W148 до 70,7 % (118/167) среди ранее леченых случаев по сравнению с впервые выявленными случаями (34,3 %; 80/233) (табл. 2). В группе штаммов, полученных до начала химиотерапии,

частота B0/W148 была еще ниже 31,7 % (63/199) по сравнению с теми, что получены от больных в течение лечения впервые выявленного ТБ (50,0 %; 17/34) ( $p = 0,01$ ). Другие анализируемые Beijing субтипы впервые выявленных случаев до и после старта лечения не отличались по частоте: Central Asian Russian – 35,7 % (71/199) против 26,5 % (9/34) ( $p = 0,46$ ); Beijing другие – 3,0 % (6/199) против 5,9 % (2/34) ( $p = 0,70$ ). Частота L4 от впервые выявленных пациентов до и после старта лечения не имела отличий – 29,6 % (59/199) против 17,6 % (6/34) ( $p = 0,14$ ), в группе ранее леченых их общее количество значительно уменьшилось (16,8 %; 24/143) против суммарно впервые выявленных 27,9 %; 65/233,  $p = 0,001$ ). Анализ распределений отдельных генотипов L4 показал значимое уменьшение среди ранее леченных только для штаммов LAM (9/167 против 27/233 от впервые выявленных;  $p = 0,05$ ), но не для остальных из-за их незначительного количества в выборке.

Распределение генотипических групп в зависимости от статуса лекарственной устойчивости также имело свои особенности (рис. 2а). В общем,

из 258 МЛУ изолятов 235 принадлежали к Beijing генотипу и 23 — к L4. Уровень МЛУ среди Beijing (75,6 %; 235/311) и L4 (25,8 %; 23/89) генотипов отличался ( $p < 0,001$ ). Наибольшая частота МЛУ выявлена у субтипа Beijing B0/W148 (96,5 %; 191/198), в том числе пре-ШЛУ (71,7 %) и ШЛУ (3,0 %). В штаммах Beijing Central Asian Russian МЛУ составила 36,4 % (36/99), из них Beijing Central Asian Outbreak (подтип Beijing

Central Asian Russian) значимо чаще нес МЛУ (62,0 %), чем остальные представители этого субтипа (13,3 %) ( $p = 0,003$ ). Изоляты L4 были лекарственно-чувствительными в 59,6 % (31/52) случаев. МЛУ представлена LAM (9, в том числе 3 пре-ШЛУ), Ural (6), S (2, в том числе 1 пре-ШЛУ) Haarlem (3 пре-ШЛУ), и L4 другими (3, в том числе 1 пре-ШЛУ) штаммами, преимущественно от ранее леченых больных (16/23).



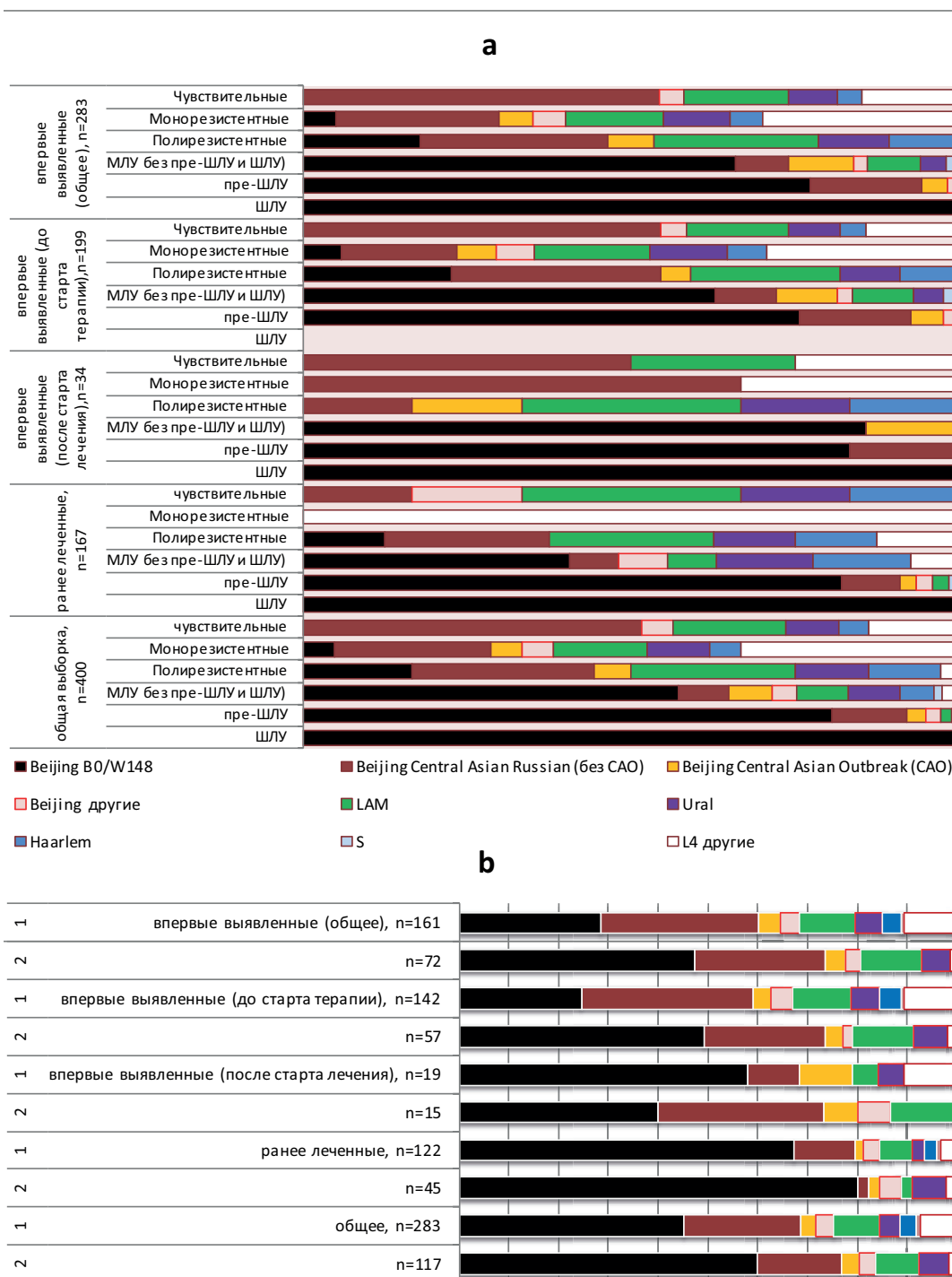
**РИС. 1.** Лекарственная устойчивость штаммов *M. tuberculosis*, полученных от больных на разных этапах лечения ТБ (а); с ВИЧ-негативным (1) и ВИЧ-позитивным (2) статусом (б) из Красноярского края (абс.)

**FIG. 1.** Drug resistance of *M. tuberculosis* strains of patients at different phases of TB treatment (a); with HIV-negative (1) and HIV-positive (2) status (b) in Krasnoyarsk region (abs.)

Первичная МЛУ (по ТЧЛ до старта лечения ТБ) наиболее часто встречалась в штаммах Beijing B0/W148 (90,5 %; 57/63) и Beijing Central Asian Outbreak (75,0 %; 6/8), у остальных представителей Beijing не превышала трети случаев (Beijing Central Asian Russian – 17,5 %; 11/63 «Beijing другие» – 33,3 %; 2/6), среди L4 – 11,7 % (7/60). Два субтипа Beijing – B0/W148 и Central Asian Outbreak вместе обеспечили более двух третей (75,9 %;

63/83) обнаруженной первичной МЛУ, что свидетельствует об их важной роли в формировании и распространении пула мультирезистентных штаммов. Напротив, половина L4 (54,2 %; 32/59) была лекарственно чувствительна, и только 7 штаммов (11,9 %) имели МЛУ (Ural – 2, LAM – 4, S–1).

Генотипическая структура *M. tuberculosis* от ВИЧ-инфицированных отличалась преобладанием



**РИС. 2.** Генотипическая структура *M. tuberculosis*, полученных от больных на разных этапах лечения ТБ (а); с ВИЧ-негативным (1) и ВИЧ-позитивным (2) статусом (б) из Красноярского края (абс.)

**FIG. 2.** Genotypic structure of *M. tuberculosis* strains of patients at different phases of TB treatment (a); with HIV-negative (1) and HIV-positive (2) status (b) in the Krasnoyarsk region (abs.)

Beijing B0/W148 (59,8 %; 70/117 против ВИЧ-негативных 45,2 %; 128/283  $p = 0,008$ ). В группе штаммов до старта лечения ТБ от ВИЧ-положительных больных Beijing B0/W148 составлял значимо большую долю – 49,1 % (28/57), чем от ВИЧ-негативных пациентов – 24,6 % (35/142) ( $p = 0,003$ ). Остальные случаи с разных этапов и эпизодов лечения ТБ, демонстрировали увеличивающуюся долю штаммов Beijing B0/W148, которая не отличалась статистически между ВИЧ-негативными и ВИЧ-позитивными случаями. При этом аналогично сравнивая распределения генотипов L4 в подгруппах впервые выявленных, а также ранее леченых по ВИЧ-статусу значимых отличий не было выявлено ( $p > 0,05$  во всех случаях) (рис. 2b).

Анализируя спектр устойчивости к противотуберкулезным препаратам для разных генотипов/субтипов, можно сделать вывод о большей частоте приобретения МЛУ штаммами Beijing B0/W148 по сравнению с другими, что в свою очередь определяет низкую эффективность лечения пациентов, пораженным этим генотипом, по сравнению с другими. Очевидно, что штаммы генотипа B0/W148 являются одной из основных причин неудовлетворительных результатов лечения ТБ в регионе. Среди пре-ШЛУ штаммов ранее леченых случаев B0/W148 изоляты составили 80,2 % (101/126).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Генотипическая идентификация штаммов *M. tuberculosis*, как составная часть геномного эпидемиологического надзора, в самое ближайшее время должна стать основным инструментом мониторинга и управления туберкулезом [12, 13]. По всей видимости, наше исследование, стало первым, в котором было определено разнообразие и распределение генотипов возбудителя туберкулеза в Красноярском крае. Анализ данных 400 штаммов показал, что полученная выборка представляет собой срез актуальной популяции *M. tuberculosis*. Распределение штаммов по ЛУ профилям и частоте случаев от ВИЧ-инфицированных соизмеримы с данными официальной статистики 2023 года из Красноярского края, где доля пациентов с МЛУ ТБ составила 67,5 %, а треть (32,5 %) новых случаев ТБ обеспечивали ВИЧ-позитивные больные [14]. Повсеместно наблюдаемое увеличение циркуляции МЛУ штаммов и утяжеление лекарственной устойчивости в сторону пре-ШЛУ и ШЛУ [15] также отражено в изучаемой выборке *M. tuberculosis*. Наши результаты свидетельствуют о циркуляции преимущественно МЛУ штаммов *M. tuberculosis* в исследуемом регионе (64,5 %).

Анализ изолятов со всех территорий края показал, что доминирует генетическая линия L2 (Beijing), представленная современной его подлинией, это согласуется с другими исследованиями, проведенными в регионах СФО и ДФО [7, 16-18]. Изоляты, полученные из Красноярского края, были в основном (74,3 %) двух субтипов с нетипичным в сибирских выборках

превалированием Beijing B0/W148 (49,5 %) над Beijing Central Asian Russian (25,0 %). Еще более явное различие между распределением этих субтипов обнаружено в группе ранее леченых больных, в которой Beijing B0/W148 принадлежало 70,7 % штаммов, а Beijing Central Asian Russian – 11,3 %. Одним из объяснений могут быть различные частоты и спектры ЛУ этих субтипов. Для Beijing B0/W148 характерен крайне высокий уровень МЛУ, что было обнаружено и в настоящем исследовании. Влияющую на эффективность лечения МЛУ [5] имели 96,5 % штаммов Beijing B0/W148, в том числе пре-ШЛУ (71,7 %). К тому же, большинство (68,7 %) случаев первичной МЛУ также составили случаи ТБ, вызванные Beijing B0/W148. Это объясняется тем, что Beijing B0/W148 является наиболее распространенным штаммом с низкокзатратными мутациями и быстро расширяющим спектр лекарственной устойчивости [19-21]. Напротив, Beijing Central Asian Russian (за исключением Beijing CAO) показал меньшие частоты МЛУ в нашей выборке (30,2 % – в общей и 17,5 % – среди новых случаев ТБ), что укладывается в вариации описания этого субтипа в коллекциях из других регионов [14-16, 22-24].

При сравнении основных российских субтипов Beijing, выявленных в нашем исследовании, с их частотой в других сибирских и дальневосточных регионах наблюдается разница в доле Beijing B0/W148: 49,5 % в нашем исследовании против 9,5 % в Бурятии [16], 32,6 % – в Кемеровской области [7], 34,0 % – в Саха (Якутии) [24], 38,8 % – в Иркутской области [16], но близка данным из трех областей Западной Сибири – 45,6 % [22, 23] (в коллекциях нынешнего десятилетия). Хотя большинство выше приведенных исследований были популяционными, некоторые исследования были основаны на коллекциях штаммов из крупных туберкулезных больниц, обеспечивающих преимущественно лечение ТБ МЛУ-ТБ, и, следовательно, могли иметь смещение выборки. Поэтому при интерпретации повышенной распространённости Beijing B0/W148 в Красноярском крае требуется определённая осторожность.

Разнообразие *M. tuberculosis* в исследуемом регионе, помимо гетерогенной группы Beijing, составляли также генотипы LAM, Ural, Haarlem и S Евро-Американской линии (L4), они обнаружены в 22,3 %. Эта линия присутствует во всех российских выборках и описывается в исследованиях со значительными различиями между регионами [25]. В нашем исследовании 9,0 % изолятов принадлежали к LAM. Доля Haarlem в исследованных российских когортах также довольно вариабельна [26], но не превышает 5 % [7, 18, 24, 26]. Наши данные показывают долю в 2,3 % среди изученных изолятов. В целом, результаты данного исследования согласуются с предыдущими исследованиями, где L4 генотипы показывают меньшие уровни МЛУ по сравнению с Beijing [3, 19-21].

Использованные методы не позволили подробно идентифицировать некоторые клинические изоляты, что потребовало сгруппировать их отдельно.

Группа «Beijing другие» наиболее вероятно включает штаммы минорных представителей этого генотипа, редко встречающихся в российских коллекциях [8, 10]. Нельзя исключать и трансграничную передачу эпидемиологически опасных штаммов из других регионов и государств, как это происходит с Beijing CAO [7, 18]. Поэтому нетипичные штаммы требуют дальнейшего анализа с использованием других инструментов молекулярной эпидемиологии, включая полногеномное секвенирование, чтобы получить более полное представление об их эпидемиологии. Эти уникальные штаммы могут указывать как на недавние завозные случаи ТБ, так и на постоянные очаги инфекции в Красноярском крае.

Вследствие частой ассоциации повышенных уровней МЛУ ТБ у ВИЧ-инфицированных [27], нами был проведен сравнительный анализ структуры *M. tuberculosis* в этой группе больных, учитывая, что Красноярский край несет большее бремя эпидемии ВИЧ-инфекции [12]. Исследование установило, что преобладание штаммов Beijing B0/W148 находит связь с ВИЧ-статусом пациента и с МЛУ *M. tuberculosis*. С другой стороны, пока нет однозначных доказательств того, что определенные штаммы имеют преимущество у людей, живущих с ВИЧ, но в группе впервые выявленных случаев ВИЧ-инфицированных почти в два раза чаще наблюдался генотип Beijing B0/W148 (48,3 % против 24,6 % от ВИЧ-негативных). Ряд исследований, связывающих ТБ-ВИЧ ко-инфекцию с отдельными эпидемиологически распространенными штаммами, дает право предполагать недавнее заражение в этой группе больных [28]. И вместе с тем, сходность генотипических распределений в процессе лечения ТБ у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных свидетельствует в пользу общего накопления числа больных с повторными курсами лечения ТБ, отбор которых определяют МЛУ штаммы. Вместе с тем, крайне высокие уровни выявления Beijing B0/W148 наводят на мысль о его успешном эндемическом распространении, учитывая, что изучаемый край граничит с регионами, где было зарегистрировано меньшее количество этих штаммов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обнаружение характерного для Сибири набора генотипов и субтипов *M. tuberculosis* в Красноярском крае, закладывает основу для дальнейшего успешного применения молекулярно-генетических методов в будущей системе геномного эпидемиологического надзора.

### Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 23-15-00280).

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024> [date of access: Jul 18, 2025].

2. Васильева И.А. Вопросы повышения качества противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации. 2023. [Vasilyeva IA. Issues of improving the quality of anti-tuberculosis measures in the Russian Federation. 2023. (In Russ.)]. URL: [https://orennotd.orb.ru/upload/uf/6bc/r5ddprn0bgm612smhnqzvkerk99qp2e/Vasileva-28.09.2023-VKS-Minzdrav-\\_5\\_5\\_.pdf](https://orennotd.orb.ru/upload/uf/6bc/r5ddprn0bgm612smhnqzvkerk99qp2e/Vasileva-28.09.2023-VKS-Minzdrav-_5_5_.pdf). [date of access: Jul 18, 2025].

3. Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Киселева Е.А., Черноусова Л.Н., Эргешов А.Э. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика культур *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в Европейской части Российской Федерации в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2023; 101(3): 27-36. [Andreevskaya SN, Larionova EE, Kiseleva EA, Chernousova LN, Ergeshov AE. Comparative Molecular Genetic Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* Cultures isolated in the European Part of the Russian Federation in 1998–2003 and 2016–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023; 101(3): 27-36. (In Russ.)]. doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-27-36

4. Павленок И.В., Турсунова Н.В., Лацких И.В., Нарышкина С.Л., Смолина Е.А. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск: 2023; 111. [Pavlenok IV, Tursunova NV, Latskikh IV, Naryshkina SL, Smolina EA. Main indicators of anti-tuberculosis activity in the Siberian and Far Eastern Federal District (statistical materials). – Novosibirsk. 2023; 111. (In Russ.)].

5. Туберкулез у взрослых. 2024. Клинические рекомендации. [Clinical guidelines “Tuberculosis in adults” (2024). (In Russ.)]. URL: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/140/r9ijz6oxq65de3ud5unrvzfaph7hg7wi.pdf>. [date of access: Jul 18, 2025].

6. Лебедева И.Б., Жданова С.Н., Кондратов И.Г., Сибиль К.В., Огарков О.Б., Брусина Е.Б. Генетическая структура и лекарственная устойчивость популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Кемеровской области – Кузбассе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023; 100(6): 428-441. [Lebedeva IB, Zhdanova SN, Kondratov IG, Sybil KV, Ogarkov OB, Brusina EB. Genetic structure and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* strains in the Kemerovo Region — Kuzbass. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023; 100(6): 428–441. (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-449

7. Жданова С.Н., Вязовая А.А., Лебедева И.Б., Синьков В.В., Кондратов И.Г., Шварц Я.Ш., и др. Циркуляция штаммов *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Central Asian Outbreak в Кемеровской области — Кузбассе в 2018–

- 2022 годах. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2024; 101(5): 628-640. [Zhdanova SN, Vyazovaya AA, Lebedeva IB, Sinkov VV, Kondratov IG, Schwartz YS, et al. Circulation of Mycobacterium tuberculosis strains of the Beijing Central Asian Outbreak genotype in the Kemerovo region — Kuzbass in 2018–2022. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024; 101(5): 628-640. (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-571
8. Shitikov E, Bespiatykh D. A revised SNP-based barcoding scheme for typing Mycobacterium tuberculosis complex isolates. *mSphere*. 2023; 8(4): e0016923. doi: 10.1128/msphere.00169-23
9. Мокроусов И.В., Вязовая А.А., Бадлеева М.В., Герасимова А.А., Белопольская О.Б., Машарский А.Э., и др. Молекулярная детекция и филогеография гипервирулентного субтипа Mycobacterium tuberculosis Beijing 14717-15. *Инфекция и иммунитет*. 2023; 13(1): 91-99. [Mokrousov IV, Vyazovaya AA, Badleeva MV, Gerasimova AA, Belopolskaya OB, Masharsky AE, et al. Molecular detection and phylogeography of the hypervirulent subtype of Mycobacterium tuberculosis Beijing 14717-15. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2023; 13(1): 91–99. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-MDA-2082
10. Shitikov E, Kolchenko S, Mokrousov I, Bespiatykh J, Ischenko D, Ilina E, et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of Mycobacterium tuberculosis. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 9227. doi: 10.1038/s41598-017-10018-5
11. Merker M, Blin C, Mona S, Duforet-Frebourg N, Lecher S, Willery E, et al. Evolutionary history and global spread of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage. *Nat. Genet*. 2015; 47(3): 242-249. doi: 10.1038/ng.3195
12. ВОЗ. Глобальная стратегия геномного эпиднадзора за возбудителями болезней, обладающих пандемическим и эпидемическим потенциалом, 2022–2032 гг. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022. [Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential, 2022-2032. (In Russ.)]. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/genomic-surveillance-strategy/ru-who\\_genomics-infographic.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/genomic-surveillance-strategy/ru-who_genomics-infographic.pdf). [date of access: Jul 18, 2025].
13. Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Хафизов К.Ф., и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы. *Журнал Микробиологии Эпидемиологии и Иммунобиологии*. 2024; 101(2): 163–172. [Akimkin VG, Semenenko TA, Khafizov KF, et al. Genomic surveillance strategy. Problems and perspectives. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024; 101(2): 163-172. (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-507
14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024: 364 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2024: 364 с. (In Russ.)]. URL: [https://www.rospotrebнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=27779](https://www.rospotrebнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779) [date of access: Jul 18, 2025].
15. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Голубев Н.А., Кучерявая Д.А., и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2022–2023 гг. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2024: 94 с. [Vasilyeva IA, Sterlikov SA, Testov VV, Mikhailova YuV, Golubev NA, Kucheryavaya DA, et al. Resources and activities of anti-tuberculosis organizations of the Russian Federation in 2022–2023. М., 2024: 94 p. (In Russ.)]. URL: <https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2024/12/%D0%A0%D0%B5%D1%81%D1%83%D1%80%D1%81%D1%8B-.pdf>. [date of access: Jul 18, 2025].
16. Mokrousov I, Badleeva M, Mudarisova R, Kozhevnikov V, Markhaev A, Guntupova A, et al. Increasing circulation of multi-drug resistant tuberculosis strains in Buryatia, high-burden and ethnically diverse region in the Russian Far East. *Tuberculosis (Edinb)*. 2024; 149: 102555. doi: 10.1016/j.tube.2024.102555
17. Vyazovaya A, Felker I, Schwartz Y, Mokrousov I. Population structure of Mycobacterium tuberculosis from referral clinics in Western Siberia, Russia: Before and during the Covid-19 pandemic. *Infect Genet Evol*. 2022; 103: 105343. doi: 10.1016/j.meegid.2022.105343
18. Жданова С.Н., Кондратов И.Г., Огарков О.Б. Выявление Mycobacterium tuberculosis Beijing Central Asian Outbreak в Иркутской области. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 237-247. [Zhdanova SN, Kondratov IG, Ogarikov OB. Beijing Central Asian Outbreak strain cluster of Mycobacterium tuberculosis detected in Irkutsk region. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 237-247. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.26
19. Casali N, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, Harris SR, Ignatyeva O, Kontsevaya I, et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nature Genet*. 2014; 46(3): 279–286. doi: 10.1038/ng.2878
20. Zhdanova S, Jiao WW, Sinkov V, Khromova P, Solovieva N, et al. Insight into Population Structure and Drug Resistance of Pediatric Tuberculosis Strains from China and Russia Gained through Whole-Genome Sequencing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(12): 10302. doi: 10.3390/ijms241210302
21. Guo S, Chongsuivatwong V, Lei S. Comparison on Major Gene Mutations Related to Rifampicin and Isoniazid Resistance between Beijing and Non-Beijing Strains of Mycobacterium tuberculosis: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Genes (Basel)*. 2022; 13(10): 1849. doi: 10.3390/genes13101849
22. Vyazovaya A, Gerasimova A, Mudarisova R, Terenteva D, Solovieva N, Zhuravlev V, et al. Genetic Diversity and Primary Drug Resistance of Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Strains in Northwestern Russia. *Microorganisms*. 2023; 11(2): 255. doi: 10.3390/microorganisms11020255
23. Schwartz Y, Vyazovaya A, Tursunova N, Mokrousov I. Impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology and clinical course of tuberculosis: expected and paradoxical consequences. *BMC Infect Dis*. 2025; 25(1): 417. doi: 10.1186/s12879-025-10793-x

24. Жданова С.Н., Винокурова М.К., Кондратов И.Г., Евдокимова Н.Е., Синьков В.В., Алексеева Г.И., и др. Изменения молекулярно-генетической структуры *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутии) за 2009–2024 годы: распространение субтипа Beijing B0/W148. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(2): 239-248. [Zhdanova SN, Vinokurova MK, Kondratov IG, Evdokimova NE, Sinkov VV, Alekseeva GI, et al. Changes in the molecular genetic structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Republic Sakha (Yakutia) in 2009–2024: spread of Beijing B0/W148 subtype. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(2): 239-248. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.24
25. Mokrousov I, Vinogradova T, Dogonadze M, Zabolotnykh N, Vyazovaya A, Vitovskaya M, et al. A multifaceted interplay between virulence, drug resistance, and the phylogeographic landscape of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Spectr*. 2023; 11(5): e0139223. doi: 10.1128/spectrum.01392-23
26. Mokrousov I. Origin and dispersal of the *Mycobacterium tuberculosis* Haarlem genotype: Clues from its phylogeographic landscape and human migration. *Mol Phylogenet Evol*. 2024; 195: 108045. doi: 10.1016/j.ympev.2024.108045
27. Цыбикова Э.Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в период до и во время пандемии COVID-19. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022; 14(4): 29-35. [Tsybikova EB. Tuberculosis combined with HIV infection in Russia in the period before — and during the COVID-19 pandemic. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022; 14(4): 29-35. (In Russ.).] doi: 10.22328/2077-9828-2022-14-4-29-35
28. Saavedra Cervera B, López MG, Chiner-Oms Á, García AM, Cancino-Muñoz I, Torres-Puente M, et al. Fine-grain population structure and transmission patterns of *Mycobacterium tuberculosis* in southern Mozambique, a high TB/HIV burden area. *Microb Genom*. 2022; 8(7): mgen000844. doi: 10.1099/mgen.0.000844

#### Сведения об авторах

**Жданова Светлана Николаевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

**Нестеренко Анна Викторовна** – кандидат медицинских наук, главный врач КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1»; e-mail: med@kkptd1.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2453-3801>

**Кондратов Илья Геннадьевич** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

**Отева Светлана Юрьевна** – врач-бактериолог КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 2»; e-mail: labytub2@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-6664-1833>

**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>

**Огарков Олег Борисович** – доктор медицинских наук, директор Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: obogarkov@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

#### Information about the authors

**Svetlana N. Zhdanova** – Dr. Sc. (Med.), Leader Researcher of the Laboratory of Epidemic and Social Infections, Institute Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

**Anna V. Nesterenko** – Cand. Sc. (Med.), Chief Physician of the Krasnoyarsk Regional Tuberculosis Dispensary No. 1; e-mail: med@kkptd1.ru <https://orcid.org/0009-0008-2453-3801>

**Ilya G. Kondratov** – Cand. Sc. (Biol.), Researcher at the Laboratory of Epidemic and Social Infections, Institute Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

**Svetlana Yu. Oteva** – bacteriologist of the Krasnoyarsk Regional Tuberculosis Dispensary No. 2; e-mail: labytub2@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-6664-1833>

**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>

**Oleg B. Ogarkov** – Dr. Sc. (Med.), Director of the Institute Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

## ХИРУРГИЯ SURGERY

### БАКТЕРИИ РОДА *ELIZABETHKINGIA* – ВОЗБУДИТЕЛИ ОСТРОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ЛЕГКОГО У ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Аюшинова Н.И.<sup>1,2,3,4</sup>,  
Фадеева Т.В.<sup>3</sup>,  
Черныченко В.В.<sup>1</sup>,  
Ветохина А.В.<sup>1</sup>,  
Григорьев Е.Г.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

<sup>3</sup> ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

<sup>4</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Григорьев Евгений Георгиевич,**  
e-mail: egg.irk@gmail.com

#### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** *Elizabethkingia* spp. до сих пор является малоизученным патогеном с врождённым фенотипом множественной лекарственной устойчивости к нескольким классам антибиотиков, возбудителем острой бактериальной деструкции легкого у иммуносупрессивных и иммунокомпрометированных пациентов. У больных, принимавших антибиотики в течение длительного времени, чаще развиваются внутрибольничные инфекции, связанные с родом *Elizabethkingia*.

**Клинические наблюдения.** Представлены два наблюдения эффективного хирургического лечения бактериальной деструкции легкого, вызванной этими бактериями у иммуносупрессивных пациентов, причем у одного из них развилась внутрибольничная инфекция. *Elizabethkingia* spp. продемонстрировали полирезистентность, что потребовало комбинации антибактериальных препаратов и применения бактериофага.

**Заключение.** Бактерии рода *Elizabethkingia* относятся к условно-патогенным инфекциям человека, но могут быть этиологическим фактором тяжелых инфекций, нередко внутрибольничных инвазий у иммуносупрессивных пациентов. Лечение их – непростая проблема по причине высокой природной устойчивости *Elizabethkingia* к большинству антимикробных препаратов, которые применяют для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями.

**Ключевые слова:** *Elizabethkingia*, деструкция легкого, иммуносупрессивные пациенты, антибиотикорезистентность, нозокомиальная инфекция, чувствительность к противомикробным препаратам

Статья поступила: 05.04.2025  
Статья принята: 03.12.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Аюшинова Н.И., Фадеева Т.В., Черныченко В.В., Ветохина А.В., Григорьев Е.Г. Бактерии рода *Elizabethkingia* – возбудители острой бактериальной деструкции легкого у иммуносупрессивных пациентов (клинические наблюдения). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 199-207. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.21

## ELIZABETHKINGIA SPECIES AS PATHOGENS OF ACUTE BACTERIAL LUNG DESTRUCTION IN IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS (CASE REPORTS)

**Ayushinova N.I.**<sup>1,2,3,4</sup>,  
**Fadeeva T.V.**<sup>3</sup>,  
**Chernychenko V.V.**<sup>1</sup>,  
**Vetokhina A.V.**<sup>1</sup>,  
**Grigoryev E.G.**<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Regional Clinical Hospital  
(Yubileyny 100, Irkutsk 664049, Russian  
Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University  
(Krasnogo Vosstaniya str., 1, Irkutsk  
664003, Russian Federation)

<sup>3</sup> Irkutsk Scientific Centre of Surgery and  
Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1,  
Irkutsk 664003, Russian Federation)

<sup>4</sup> 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 100, Irkutsk  
664049, Russian Federation)

Corresponding author:

**Eugeny G. Grigoryev,**  
e-mail: egg.irk@gmail.com

### RESUME

**Background.** *Elizabethkingia* spp. is still poorly explored pathogens with an intrinsic phenotype of multidrug resistance to several classes of antibiotics. In immunosuppressed and immunocompromised individuals, it causes acute bacterial destruction of the lung. Patients who have been taking antibiotics for a long time are more likely to develop nosocomial infections associated with the *Elizabethkingia* genus.

**Case report.** We report two cases of effective surgical treatment of bacterial lung destruction caused by *Elizabethkingia* species in immunosuppressed patients, and one of them also developed a nosocomial infection. *Elizabethkingia* spp. demonstrated polyresistance, which required a combination of antibacterial drugs and bacteriophage.

**Conclusion.** Bacteria of the genus *Elizabethkingia* belong to opportunistic human pathogens and can cause severe, mainly nosocomial infections in immunocompromised patients. The treatment presents a certain challenge due to their high natural resistance to most antimicrobial drugs traditionally used to manage infections caused by Gram-negative bacteria.

**Keywords:** *Elizabethkingia*, lung destruction, immunosuppressive patients, antibiotic resistance, nosocomial infection, antimicrobial susceptibility

Received: 05.04.2025

Accepted: 03.12.2025

Published: 25.12.2025

**For citation:** Ayushinova N.I., Fadeeva T.V., Chernychenko V.V., Vetokhina A.V., Grigoryev E.G. *Elizabethkingia* species as pathogens of acute bacterial lung destruction in immunosuppressed patients (case reports). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 199-207. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.21

## ВВЕДЕНИЕ

*Elizabethkingia* – род граммотрицательных бактерий, названный в честь американского бактериолога и исследователя Центра по контролю и профилактике заболеваний США – Elizabeth Osborne King (1912–1966) [1, 2].

В 2005 г. было определено, что к роду *Elizabethkingia* принадлежат четыре микробных представителя: *E. meningoseptica*, *E. miricola*, *E. anopheles* и *E. endophytica*. С медицинской точки зрения наиболее важны *E. meningoseptica*, *E. anophelis*, *E. miricola*. *Elizabethkingia* – возбудитель острой бактериальной деструкции легкого у иммуносупрессивных и иммунокомпрометированных пациентов [3].

*Elizabethkingia miricola* впервые обнаружена в конденсате воды на российской космической научно-исследовательской станции «Мир» в 2003 г. Это аэробная неферментирующая граммотрицательная палочковидная бактерия, вызывающая инфекции лёгких, проявляющаяся образованием лёгочных узелков с последующим абсцедированием, плевральным выпотом и сепсисом. Большинство патогенных бактерий обнаруживаются в крови или мокроте, образцах из дыхательных путей. Инфекции, ассоциированные с *Elizabethkingia miricola*, как правило, сопровождаются высокой летальностью (18,2–41 %) [4, 5].

У больных, принимавших антибиотики в течение длительного времени, чаще развиваются внутрибольничные инфекции, связанные с родом *Elizabethkingia* [2, 6].

*Elizabethkingia* spp. до сих пор является малоизученным патогеном с врождённым фенотипом множественной лекарственной устойчивости к нескольким классам антибиотиков. У *Elizabethkingia miricola* природная резистентность к цефалоспорином и карбапенемам. *Изоляты Elizabethkingia* резистентны практически ко всем β-лактамам, аминогликозидам, колистину, макролидам, тетрациклином и ванкомицину. Демонстрируют вариативную чувствительность к пиперациллину/тазобактаму, фторхинолонам, миноциклину, тигециклину, рифампицину, левофлоксацину, триметоприм/сульфаметоксазолу [7–11].

Антибиотикорезистентность у рода *Elizabethkingia* связана с продукцией различных типов β-лактамаз – расширенного спектра действия класса А (ESBL), обуславливающих устойчивость к β-лактамам антибиотикам, таким как цефотаксим, цефтазидим, цефепим и карбапенемгидролизующих металл-β-лактамаз класса В (MBL), связанных с устойчивостью к азтреонаму и карбапенемам (в том числе имипенему) [10, 11, 12]. В связи с этим неадекватная этиотропная терапия, эмпирическое лечение инфекций *Elizabethkingia* не эффективны. Необходимо своевременное назначение соответствующих антибиотиков для улучшения результатов лечения и снижения летальности.

*Delftia acidovorans* – аэробная, неферментирующая, граммотрицательная палочка, выделяемая при бактериемии, язве роговицы, среднем отите, эмпиеме плевры. Редкие и довольно серьезные инфекции, вызванные

*D. acidovorans*, в основном поражают пожилых пациентов, с множественными сопутствующими заболеваниями, в том числе злокачественными опухолями. Может вызывать инфекции у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных больных. В полимикробном сочетании *D. acidovorans* чаще всего встречается с наиболее распространенными сопутствующими микроорганизмами *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. maltophilia*. Тестирование на чувствительность к антибиотикам показало устойчивость к аминогликозидам (гентамицину и амикацину), колистину и чувствительность к имипенему, меропенему, цефтазидиму, пиперациллину/тазобактаму, гликопептидам и фторхинолонам. В качестве антибактериальной терапии рассматриваются карбапенемы, цефалоспорины и пиперациллин/тазобактам с антисинегнойной активностью [3, 11].

У взрослых пациентов деструкции легкого, вызванные бактериями рода *Elizabethkingia*, в клинической практике встречаются редко [2]. Описания гангрены и абсцесса легкого у ВИЧ-инфицированных пациентов и больных острым лейкозом нами не найдено, что послужило мотивацией для публикации.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

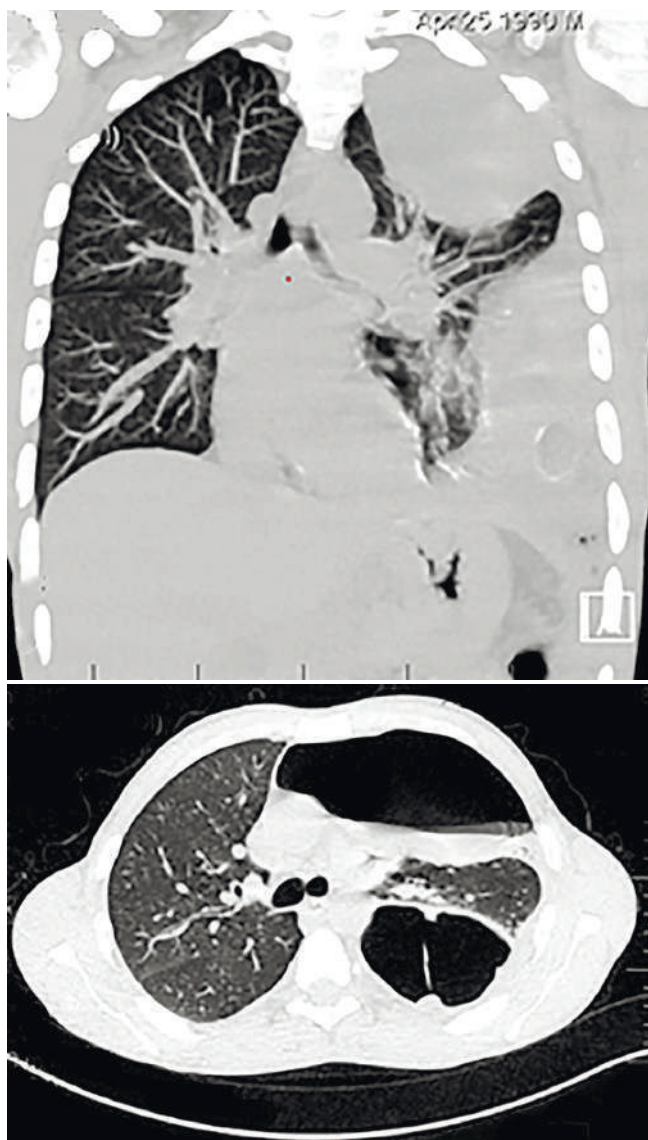
Показать эффективность комплексного адресного лечения иммуносупрессивных и иммунокомпрометированных пациентов с деструкцией легкого, вызванной *Elizabethkingia* spp. – патогеном с врождённым фенотипом множественной лекарственной устойчивости к нескольким классам антибиотиков.

В 2023–2024 гг. в отделении гнойной хирургии ИОКБ у двух пациентов диагностирована бактериальная деструкция легкого, вызванная *Elizabethkingia* spp. Описание данных клинических наблюдений выполнено в соответствии с рекомендациями и разъяснениями групп SCARE [13]. Исследование проведено с соблюдением этических норм Хельсинкской декларации и приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил клинической практики». Пациенты дали добровольное информированное согласие на публикацию клинических наблюдений в открытой печати.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент 34 лет, инфицированный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), с эпиданамнезом около 10 лет, принимающий антиретровирусную терапию нерегулярно, поступил в клинику 29.03.2023 г. через 1 месяц после появления кашля, гипертермии. Состояние средней тяжести, сатурация 96 %, кожа бледная, пастозность стоп, температура тела до 37,6° С. В общем анализе крови (ОАК): лейкоцитоз  $14 \times 10^9$ /мл со сдвигом влево, анемия (эритроциты  $2,7 \times 10^{12}$ /мл, Hb 71 г/л).

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких: в левой плевральной полости

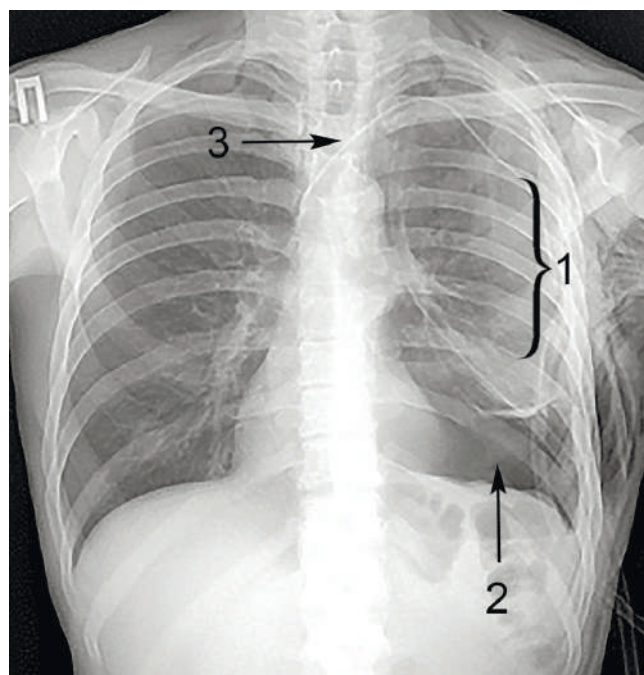


**РИС. 1.**  
МСКТ при поступлении

**FIG. 1.**  
MSCT scan at admission to the clinic

от уровня 1-го ребра по передней поверхности – скопление газа с уровнем жидкости размерами 142×87×250 мм. От 4–5-го ребер по задней поверхности – аналогичное скопление 98×73×194 мм. Нижняя доля левого легкого маловоздушна, с множественными полостями распада (рис. 1).

Левая плевральная полость дренирована, получено 500 мл гноя, сброс воздуха. Выделены *Elizabethkingia miricola*, *Delftia acidovorans*. Изолят *E. miricola* продемонстрировал множественную лекарственную устойчивость, в том числе природную, к 13 из 17 тестируемых противомикробных препаратов (табл. 1), включая аминогликозиды (амикацин, тобрамицин), фторхинолоны (левофлоксацин), цефалоспорины (цефотаксим, цефепим), карбапенемы (имипенем, меропенем и эртапенем), тримето-прим/сульфаметоксазол. Наряду с этим обнаружена резистентность



**РИС. 2.**  
Обзорная рентгенограмма, 1-е сутки после операции. 1 – верхняя доля; 2 – базальный пневмоторакс; 3 – катетер, установленный через подключичную вену

**FIG. 2.**  
Survey radiograph on the 1st postoperation day. 1 – upper lobe; 2 – basal pneumothorax; 3 – catheter inserted via the subclavian vein

к ингибиторзащищенным пенициллинам (амоксциллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, ампициллин/сульбактам) и цефалоспорином (цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам). Однако при увеличенной экспозиции препарата промежуточно чувствителен (I) к гентамицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину.

*Delftia acidovorans* чувствительна при увеличенной экспозиции к имипенему, меропенему, пиперациллин/тазобактаму. К остальным тестируемым антибиотикам устойчива либо не получено убедительных доказательств эффективности терапии этой инфекции данными препаратами (табл. 1).

Проводились антибактериальная терапия левофлоксацином 500 мг/сутки в течение 7 суток, санация плевральной полости раствором 0,02 % хлоргексидина, гемотрансфузия. В связи с кровохарканьем выполнена эндоваскулярная окклюзия ветвей 6-го и 10-го сегментов левой легочной и бронхиальных артерий. Кровотечение остановлено. После предоперационной подготовки выполнена нижняя плевроробэктомия слева.

Патолого-гистологическое заключение: гангренизирующий абсцесс нижней доли левого легкого; гнойно-продуктивный плеврит.

Через 1 сутки после операции выполнена обзорная рентгенография грудной клетки: верхняя доля резецированного легкого воздушная, однако, не заполняла гемиторакс, сохранялся базальный пневмоторакс (рис. 2).

ТАБЛИЦА 1

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *ELIZABETHKINGIA MIRICOLA* И *DELFTIA ACIDOVORANS* К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

TABLE 1

SUSCEPTIBILITY OF *ELIZABETHKINGIA MIRACOLA* AND *DELFTIA ACIDOVORANS* TO ANTIMICROBIAL AGENTS

Антибиотики	Выделенные микроорганизмы, окончательный результат	
	<i>Elizabethkingia miricola</i> 105 КОЕ/мл	<i>Delftia acidovorans</i> 104 КОЕ/мл
Цефтазидим / Авибактам	R	R
Ципрофлоксацин	I	R
Имипенем	R	R
Пиперациллин / Тазобактам	R	I
Меропенем	R	I
Цефотаксим	R	I
Тобрамицин	R	R
Амоксициллин / Клавулановая кислота	R	R
Цефепим	R	R
Амикацин	R	I
Эртапенем	R	R
Ампициллин / Сульбактам	R	I
Гентамицин	I	R
Цефтолозан / Тазобактам	R	R
Левифлоксацин	I	R
Триметоприм / Сульфаметоксазол	R	R
Полимиксин Е (колистин)	R	R

**Примечания:** S – чувствителен, I – чувствителен при увеличенной экспозиции препарата, R – устойчив. *Elizabethkingia miricola* – природная резистентность к цефалоспорином и карбапенемам.

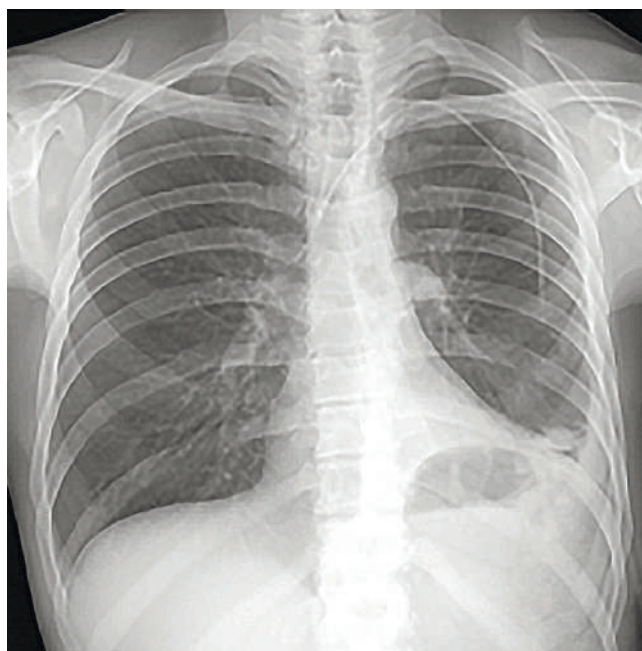
На 10-е сутки послеоперационного периода из плевральной полости выделена *Pseudomonas aeruginosa* (10<sup>6</sup> КОЕ/мл) (табл. 2).

В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия полимиксином Е, ингаляционно, 10 суток. На контрольной рентгенограмме: резецированное легкое без инфильтративных изменений; затенение латерального синуса; правое легкое прозрачное, синусы свободные (рис. 3).

Выписан с направлением в областной центр по профилактике и борьбе со СПИД с диагнозом «гангрена нижней доли левого легкого». Осложнения: парапневмоническая эмпиема плевры слева; легочное кровотечение 1А степени; дыхательная недостаточность 1–2; анемия тяжелой степени; парез гортани слева. Фоновое заболевание: болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций, стадия вторичных заболеваний (4 В) в фазе прогрессирования без высокоактивной антиретровирусной терапии.

Второй представитель рода *Elizabethkingia* – *Elizabethkingia meningoseptica* был идентифицирован нами в 2024 г. В большинстве случаев является нозокомиальным патогеном и вызывает инфекции у иммунокомпрометированных пациентов [6, 10].

Штаммы *Elizabethkingia meningoseptica* имеют природную устойчивость к большинству антимикробных препаратов для лечения инфекций, вызванных



**РИС. 3.** Рентгенограмма перед выпиской. Верхняя доля расправлена, заполняет гемиторакс

**FIG. 3.** Radiograph scan before discharge. The upper lobe is straightened and fills the hemithorax

ТАБЛИЦА 2

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

TABLE 2

SUSCEPTIBILITY OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* TO ANTIMICROBIAL AGENTS

Антибиотикограмма	
Фосфомицин	I
Цефепим	I
Цефтазидим	I
Ципрофлоксацин	R
Хлорамфеникол	R
Тобрамицин	R
Амикацин	S
Имипенем	R
Меропенем	I
Пиперациллин / Тазобактам	R
Цефтазидим / Авибактам	S
Полимиксин Е (колистин)	S

Примечания: S – чувствителен, I – чувствителен при увеличенной экспозиции препарата, R – устойчив.

грамотрицательными бактериями (полимиксином, аминогликозидам, хлорамфениколу и большинству β-лактамов расширенного спектра действия). Множественная резистентность обусловлена продуцированием трех типов β-лактамаз: двух карбапенемгидролизующих металло-β-лактамаз класса В (единственный в своем роде микроорганизм, имеющий два хромосомно кодируемых гена MBL) и неиндуцируемой β-лактамазой с расширенным спектром класса А (ESBL). *E. meningoseptica* очень часто устойчивы к колистину, тетрациклинам, эритромицину, линезолиду. Также промежуточно чувствительна к клиндамицину и ванкомицину [6, 8, 9, 14]. Все вышесказанное очень осложняет выбор схемы лекарственной терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент 33 лет поступил в клинику с метапневмонической ограниченной эмпиемой плевры справа. Болен острым лейкозом (Т-лимфобластный вариант Т-I, I атака 13.05.2024 г.), нейтропенией в дебюте (санация от 18.07.2024 г.), с ремиссией от 16.07.2024 г. В анамнезе торакоскопическая декорткация легкого. Состояние средней тяжести, боль в грудной клетке справа, температура 38–39° С.

ОАК: лейкоциты 5,94×10<sup>9</sup>/мл, легкая степень анемии (Hb 98 г/л), тромбоцитоз 567×10<sup>9</sup>/мл. Заключение МСКТ грудной клетки: острый легочно-плевральный абсцесс 6–10-го сегментов правого легкого (рис. 4).

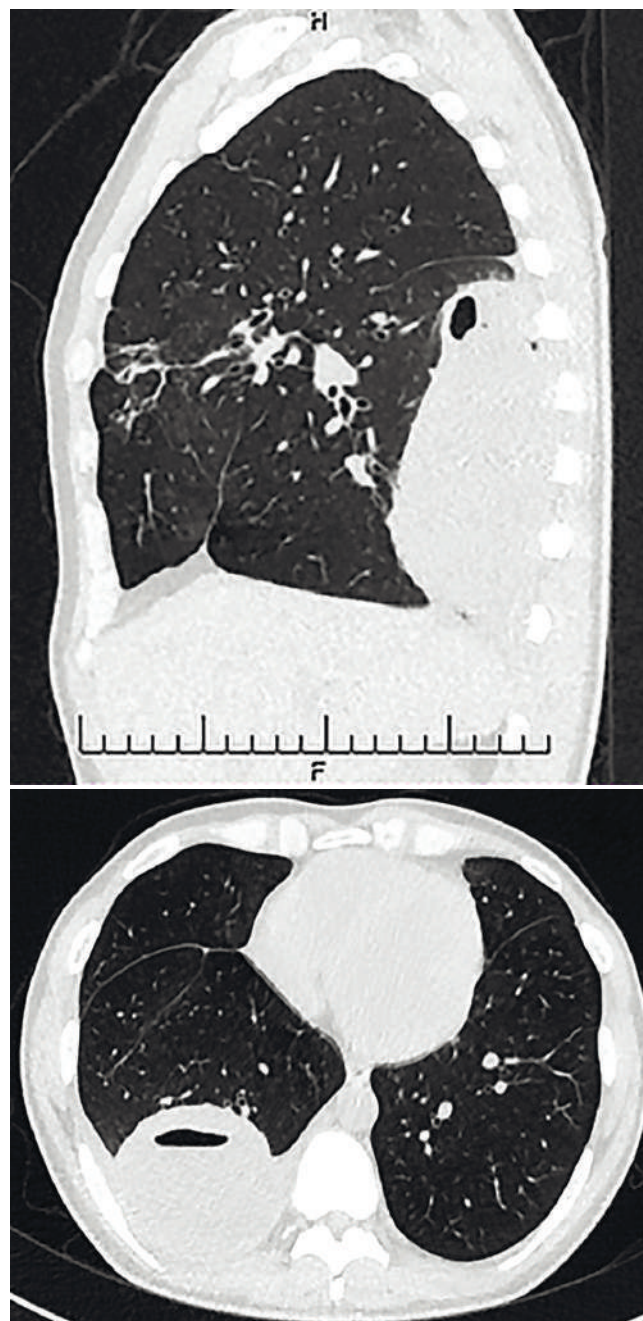


РИС. 4. МСКТ грудной клетки

FIG. 4. MSCT scan of the chest

Под ультразвуковым наведением в положении сидя в 6-м межреберье по лопаточной линии справа в плевральную полость установлен дренаж типа Maleko 10 Fr. Получено гнойное отделяемое в объеме 150 мл. Из экссудата выделена *Elizabethkingia meningoseptica* 10<sup>6</sup> КОЕ/мл (табл. 3).

С учетом анамнеза, множественных курсов антибактериальной терапии, полирезистентности выделенного микроорганизма, пациенту проводилась санация гнойной полости секстофагом 20 мл с экспозицией 1 час и последующей санацией 0,02 % раствором хлоргексидина. Дренаж удален на 20-е сутки. В контрольном

посеве аэробная, факультативно-анаэробная микрофлора не обнаружена. На рентгенограмме грудной клетки легкие расправлены.

Выписан для наблюдения гематологом с диагнозом «острый легочно-плевральный абсцесс справа». Фоновое заболевание: острый лейкоз, Т-лимфобластный вариант (Т-I), I атака, нейрорлейкемия в дебюте, ремиссия.

**ТАБЛИЦА 3**

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *ELIZABETHKINGIA MENINGOSEPTICA* К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

**TABLE 3**

**SUSCEPTIBILITY OF *ELIZABETHKINGIA MENINGOSEPTICA* TO ANTIMICROBIAL AGENTS**

Антибиотикограмма	
Триметоприм / Сульфаметоксазол	R
Тобрамицин	R
Тигециклин	R
Меропенем	R
Пиперациллин / Тазобактам	R
Амикацин	R
Цефепим	R
Гентамицин	R
Ципрофлоксацин	R
Цефотаксим	R
Амоксициллин / Клавулановая кислота	R
Имипенем	R
Эртапенем	R

**Примечания:** S – чувствителен, I – чувствителен при увеличенной экспозиции препарата, R – устойчив.



**РИС. 5.**  
МСКТ через 1,5 года

**FIG. 5.**  
MSCT scan in 1.5 years later

Осмотрен через 1,5 года. Продолжает лечение у гематолога (рис. 5).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Бактерии рода *Elizabethkingia* – оппортунистические патогены человека, которые являются причиной тяжелых нозокомиальных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов [3, 14, 15]. Лечение их затруднено в связи с высокой природной устойчивостью к большинству антимикробных препаратов [2, 5, 9]. Клиницисты должны помнить об этом роде микроорганизмов, а бактериологи – идентифицировать *Elizabethkingia* и определять варианты резистентности. Соблюдение мер инфекционной безопасности и контроля исключает возможность контаминации окружающих объектов и поверхностей в стационаре и возникновения нозокомиальных вспышек инфекций, вызванных *Elizabethkingia* [2, 11]. В то же время выявление у пациента бактерий этого рода из значимых очагов инфекции позволяет заподозрить иммунодефицитное состояние и провести углубленное обследование. Приведенная информация полезна для практикующих пульмонологов, торакальных хирургов и специалистов по хирургическим инфекциям. Она позволит назначать адекватную терапию таким пациентам.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

С учетом изложенных положений в приведенных наблюдениях пациентам с тяжелой коморбидной патологией успешно проведена адресная терапия обсуждаемой легочной инфекции.

**Финансирование**

Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К. и др. Методические рекомендации РНОО «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, общественной организации «Российский Сепсис Форум». Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17(1): 52-83. [Beloborodov VB, Gusarov VG, Dekhnich AV, Zamyatin MN, Zubareva NA, Zyryanov SK,

- et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, and NGO Russian Sepsis Forum. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020; 17(1): 52-83. (In Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83
2. Канашенко М.Е., Карцев Н.Н., Мицевич И.П., Храмов М.В., Светоч Э.А. *Elizabethkingia meningoseptica* как значимый клинический патоген. *Бактериология*. 2019; 4(1): 58–63. [Kanashenko ME, Kartsev NN, Mitsevich IP, Khramov MV, Svetoch EA. *Elizabethkingia meningoseptica* as a significant clinical pathogene. *Bacteriology*. 2019; 4(1): 58-63. (In Russ.).] doi: 10.20953/2500-1027-2019-1-58-63
  3. Lu TL, Huang C. Retrospective cohort study on *Delftia acidovorans* infections in patients: a rare and significant infection. *Infect Drug Resist*. 2024; 17: 1741–1749. doi: 10.2147/IDR.S457781
  4. Gonzalez C, Coolen-Allou N, Allyn J, Estève JB, Belmonte O, Allou N. Sepsis grave lié à un abcès pulmonaire avec bactériémie à *Elizabethkingia miricola* [Severe sepsis and pulmonary abscess with bacteremia due to *Elizabethkingia miricola*]. *Med Mal Infect*. 2016; 46(1): 49–51. (In French). doi: 10.1016/j.medmal.2015.10.011
  5. Qi PQ, Zeng YJ, Peng W, Kuai J. Lung imaging characteristics in a patient infected with *Elizabethkingia miricola* following cerebral hemorrhage surgery: a case report. *World J Clin Cases*. 2024; 12(1): 169-175. doi: 10.12998/wjcc.v12.i1.169
  6. Chen S, Soehnen M, Blom J, Terrapon N, Henrisat B, Walker ED. Comparative genomic analyses reveal diverse virulence factors and antimicrobial resistance mechanisms in clinical *Elizabethkingia meningoseptica* strains. *PLoS One*. 2019; 14(10): e0222648. doi: 10.1371/journal.pone.0222648
  7. Burnard D, Gore L, Henderson A, Ranasinghe A, Bergh H, Cottrell K, et al. Comparative genomics and antimicrobial resistance profiling of *Elizabethkingia* isolates reveal nosocomial transmission and *in vitro* susceptibility to fluoroquinolones, tetracyclines, and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(9): e00730–20. doi: 10.1128/JCM.00730-20
  8. Wang L, Zhang S, Li D, Hu F, Wang M, Guo C, et al. Molecular characteristics and antimicrobial sensitivity profiles of *Elizabethkingia* clinical isolates in Shanghai, China. *Infect drug Resist*. 2020; 13: 247–56. doi: 10.2147/IDR.S240963
  9. Wu C, Xiong L, Liao Q, Zhang W, Xiao Y, Xie Y. Clinical manifestations, antimicrobial resistance and genomic feature analysis of multidrug-resistant *Elizabethkingia* strains. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2024; 23(1): 32. doi: 10.1186/s12941-024-00691-6
  10. Chang TY, Chen HY, Chou YC, Cheng YH, Sun JR. *In vitro* activities of imipenem, vancomycin, and rifampicin against clinical *Elizabethkingia* species producing BlaB and GOB metallo-beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38(11): 2045–2052. doi: 10.1007/s10096-019-03639-3
  11. Højgaard SMM, Reza Hosseini O, Knudsen JD, Fuglebjerg NJU, Skov M, Nielsen SD, et al. Characteristics and outcomes of patients with *Delftia acidovorans* infections: a retrospective cohort study. *Microbiology Spectrum*. 2022; 10(4): e0032622. doi: 10.1128/spectrum.00326-22
  12. Das A, Kabi S, Kar D, Sahu KK. Prevalence of *Elizabethkingia meningoseptica* infections and their resistant pattern in tertiary care hospital. *J Pure Appl Microbiol*. 2022; 16(2): 967-973. doi: 10.22207/JPAM.16.2.19
  13. Agha RA, Franchi T, Sohrabi C, Mathew G, Kerwan A; SCARE Group. The SCARE 2020 Guideline: Updating Consensus Surgical Case Report (SCARE) Guidelines. *Int J Surg*. 2020; 84: 226-230. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.10.034
  14. Lin JN, Lai CH, Yang CH, Huang YH. *Elizabethkingia* infections in humans: from genomics to clinics. *Microorganisms*. 2019; 7(9): 295. doi: 10.3390/microorganisms7090295
  15. Bilgin H, Sarmis A, Tigen E, Soyletir G, Mulazimoglu L. *Delftia acidovorans*: a rare pathogen in immunocompetent and immunocompromised patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015; 26(5): 277–279. doi: 10.1155/2015/973284

#### Сведения об авторах

**Аюшинова Наталья Ильинична** – доктор медицинских наук, врач-хирург, ГБУЗ Иркутской области «Знак Почета» областной клинической больницы; профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры семейной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; e-mail: katnatlove@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5200-3962>

**Фадеева Татьяна Владимировна** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: fadeeva05@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4681-905X>

**Ветохина Антонина Вячеславовна** – заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ Иркутской области «Знак Почета» областной клинической больницы; e-mail: an.vetohina@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-1944-0253>

**Черныченко Вячеслав Валерьевич** – врач-хирург ГБУЗ Иркутской области «Знак Почета» областной клинической больницы; e-mail: medikuniver@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0499-6471>

**Григорьев Евгений Георгиевич** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: egg.irk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5082-7028>

**Information about the authors**

**Natalia I. Ayushinova** – Dr. Sc. (Med.), Surgeon, Irkutsk Regional Clinical Hospital; Professor of the Department of Hospital Surgery, Irkutsk State Medical University; Lead Researcher, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Docent, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: katnatlove@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5200-3962>

**Tatiana V. Fadeeva** – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: fadeeva05@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4681-905X>

**Antonina V. Vetokhina** – Head of the bacteriological Laboratory, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: an.vetohina@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-1944-0253>

**Vyacheslav V. Chernychenko** – Surgeon, Irkutsk Regional Clinical Hospital; e-mail: medikuniver@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0499-6471>

**Eugene G. Grigoryev** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Scientific Head, Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of hospital Surgery, Irkutsk State Medical University; e-mail: egg.irk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5082-7028>

## МНОЖЕСТВЕННЫЕ ПОСТНЕКРОТИЧЕСКИЕ ИНФИЦИРОВАННЫЕ КИСТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВЫНУЖДЕННАЯ ПАНКРЕАТЭКТОМИЯ

Панасюк А. И.<sup>1,2</sup>,  
Григорьев Е. Г.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

<sup>3</sup> ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Григорьев Евгений Георгиевич**,  
e-mail: egg.irk@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Представить клиническое наблюдение успешного неотложного этапного хирургического лечения пациента с хроническим панкреатитом, осложненным перфорацией постнекротических кист, дуоденальным свищем и распространенным перитонитом.

**Материал и методы.** В приведенном наблюдении обсуждается лечение пациента 52 лет, длительное время страдающего болевой формой хронического панкреатита после перенесенного инфицированного панкреонекроза. Перфорация постнекротической инфицированной кисты и дуоденальный свищ обусловили развитие перитонита. Показаниями к панкреатодуоденэктомии явились кистозная трансформация поджелудочной железы и сложная интраоперационная ситуация, которая соответствовала критерию «Technical problems»: тотальное поражение поджелудочной железы с формированием инфицированных постнекротических кист, сообщение с верхней горизонтальной ветвью 12-перстной кишки (свищ) и опорожнение в свободную брюшную полость. Кисты сообщались с главным панкреатическим протоком. Первым этапом сделаны дистальная резекция поджелудочной железы, санация живота, компрессионный гемостаз. После стабилизации состояния на программной релапаротомии удален панкреатодуоденальный комплекс. Сделана резекция желудка. Энтеральное питание через назоинтестинальный зонд с назначением панкреатических ферментов, компенсацией инкреторных показателей с первых суток и ранняя активизация способствовали быстрому восстановлению функции желудочно-кишечного тракта.

**Заключение.** Панкреатэктомия (вынужденный объем операции) при хроническом панкреатите, постнекротических кистах, дуоденальном свище технически сложна. Высока вероятность значительной кровопотери. Этапное хирургическое вмешательство позволило получить хороший результат. Коррекция метаболических нарушений в послеоперационном периоде достигалась за счет адресного применения современных лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, постнекротические кисты, дуоденальный свищ, перитонит, панкреатэктомия

Статья поступила: 27.07.2025  
Статья принята: 28.11.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Панасюк А. И., Григорьев Е. Г. Множественные постнекротические инфицированные кисты поджелудочной железы. Вынужденная панкреатэктомия. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 208-213. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.22

## MULTIPLE POSTNECROTIC INFECTED PANCREATIC CYSTS. INDUCED PANCREATECTOMY

Panasyuk A.I.<sup>1,2</sup>,  
Grigoryev E.G.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Regional Clinical Hospital  
(Yubileyny 100, Irkutsk 664049, Russian  
Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University  
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk  
664003, Russian Federation)

<sup>3</sup> Irkutsk Scientific Centre of Surgery and  
Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1,  
Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:

**Eugeny G. Grigoryev,**  
e-mail: egg.irk@gmail.com

### RESUME

**Background.** We present a case report of successful emergent surgical treatment of a patient with chronic pancreatitis complicated by perforated postnecrotic cysts and diffuse peritonitis.

**Case report.** The male aged 52 presented with a long-term persistent chronic pancreatitis (pain form) which developed following pancreatic necrosis. Perforation of postnecrotic cysts and duodenal fistula induced peritonitis. The indication for pancreatoduodenectomy was cystic transformation of the pancreas and complicated intraoperative situation that met the criterion of "Technical problems": the total lesion of the pancreas and parapancreatic tissues, formation of postnecrotic cysts, communication with the upper horizontal branch of the duodenum (fistula) and evacuation into the free abdominal cavity. The cysts communicated with the major pancreatic duct. Pancreatectomy under such conditions was reasonable. The first stage of surgery included distal resection of the pancreas, abdominal debridement, and compression hemostasis. After improving the patient's condition, the pancreatoduodenal complex was removed in programmed relaparotomy. We formed cholecystoenteroanastomosis because of the small diameter of the choledochus. Function of gastrointestinal tract restored shortly after operation due to enteral nutrition through a nasointestinal probe, pancreatic enzymes from the first day, and early activation of the patient.

**Conclusion.** Pancreatectomy in chronic pancreatitis is technically difficult. There is a high probability of damage to large vessels and significant blood loss. Correction of metabolic disorders in the postoperative period is possible due to the targeted use of modern medicines.

**Keywords:** chronic pancreatitis, postnecrotic cysts, duodenal fistula, peritonitis, pancreatectomy

Received: 27.07.2025  
Accepted: 28.11.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Panasyuk A.I., Grigoryev E.G. Multiple postnecrotic infected pancreatic cysts. Induced pancreatectomy. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 208-213. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.22

## ВВЕДЕНИЕ

Удаление поджелудочной железы (ПЖ) — предмет обсуждения и противоположных суждений с тех пор, как стало ясно, что выполнение операции возможно. Сообщения о панкреатэктомии в 1940–1950-х годах были восприняты со сдержанным интересом, поскольку, помимо других, ключевой проблемой послеоперационного периода была инкреторная и внешнесекреторная недостаточность. Первые документированные панкреатэктомии (ПЭ) выполнили Rockey E. в 1942 г. по поводу карциномы ПЖ и Priestley J. в 1944 г. пациентке с инсулиномой и гиперинсулинизмом, которую он наблюдал в течение 5,5 лет [1, 2]. По его мнению, компенсация метаболических нарушений после ПЭ была возможна. Впоследствии это положение подтвердили Chen L. et al, Bellin M.D. et al [3, 4]. Последние проводили аутотрансплантацию островков Лангерганса.

Что касается показаний к экстирпации ПЖ, то Janot M.S. et al. систематизировали их по принципу «четырёх Т»: Tumor, Technical problems, Troubles in the perioperative period, Therapy-refractory pain in chronic pancreatitis [5].

По мнению Патютко Ю.И. и соавт., выполненная по обоснованным показаниям ПЭ, несмотря на сложность, значительную кровопотерю, тяжелые нарушения метаболизма, позволяет обеспечить приемлемое качество жизни [6]. Послеоперационная летальность составила 6,9 %. Согласно информации Даниловой Е.В., она достигает 20 %, а осложнения ПЭ – 86,7 % [7].

Чаще ПЭ выполняется по поводу опухолей ПЖ, реже – хронического панкреатита (ХП). Сосо D. et al. определили показания к операции при ХП и считают, что экстирпация ПЖ, несмотря на ее недостатки, неизбежна при *резистентной к терапии болевой форме заболевания* [8].

Сообщений о неотложной ПЭ по поводу калькулезного ХП, постнекротических кист, свища 12-перстной кишки (ДПК), распространенного перитонита нами не обнаружено.

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации и приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил клинической практики». Пациент дал добровольное информированное согласие на публикацию клинического наблюдения в открытой печати.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мужчина 52 лет поступил 07.11.2022 г. через сутки после усиления боли в животе, появления многократной рвоты. Несколько лет назад диагностирован калькулезный кистозный ХП с болевым синдромом, резистентный к лекарственным препаратам.

Состояние тяжелое, доступен продуктивному контакту. Рост 175 см, вес 50 кг, индекс массы тела 16,3. Кожа бледная. Пульс 100 уд./мин, артериальное

давление 110/70 мм рт. ст. Язык сухой. Живот увеличен, передняя брюшная стенка при пальпации болезненная; признаки раздражения брюшины, перистальтика прослушивалась плохо.

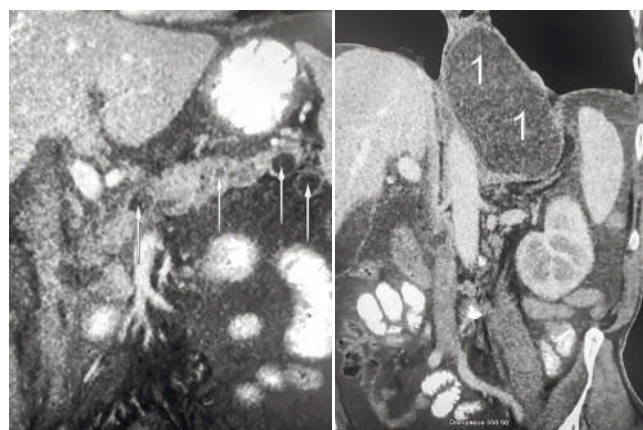
Лабораторные анализы крови: лейкоциты  $11,1 \times 10^9$ , эритроциты  $4,9 \times 10^{12}$ , гемоглобин 132 г/л, глюкоза 15,2 ммоль/л, амилаза 2333,0 МЕ/л.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) диагностировала свободную жидкость (10–15 ед. Н) во всех отделах брюшной полости с распространением в заднее средостение до дуги аорты. ПЖ визуализировалась неотчетливо, структура неоднородная, контраст накапливала неравномерно; в головке, теле и хвосте жидкостные образования  $22 \times 26$  мм и  $20 \times 30$  мм с мелкими включениями кальция. Ретродуоденальная полость до 5 см в диаметре. Вирсунгов проток 5–6 мм, в просвете конкременты (рис. 1).

После предоперационной подготовки в течение 2 часов 40 мин. выполнена полная срединная лапаротомия. Эвакуировано более 7 л мутной коричневой жидкости с рыхлым фибрином без запаха. Обнаружен дефект стенки кисты, расположенной тотчас ниже привратника у печеночно-двенадцатиперстной связки (рис. 2).

ДПК мобилизована по Кохеру. За головкой – полость с жидкостью коричневого цвета. Аспирирована. Рассечена желудочно-ободочная связка. Мобилизован левый изгиб ободочной кишки. Вскрыто пять ложных кист тела и хвоста ПЖ. Дренажирована полость в средостении. Выполнены дистальная субтотальная резекция ПЖ и спленэктомия.

Вирсунгов проток – до 5 мм с мелкими конкрементами – дренирован. Лигированы правые желудочная артерия и желудочно-сальниковые сосуды. Киста по верхнему краю ПЖ опорожнялась в брюшную полость, сообщалась с ДПК через заднюю истонченную стенку верхней горизонтальной ветви, которая



**РИС. 1.** Компьютерная томограмма. Свободная жидкость в брюшной полости распространяется в заднее средостение (1). Кисты в головке, теле и хвосте поджелудочной железы (стрелки)

**FIG. 1.** CT scan. Free fluid in the abdominal cavity is spreading to the posterior mediastinum (1). Cysts in the head, body, and tail of the pancreas (cursors)

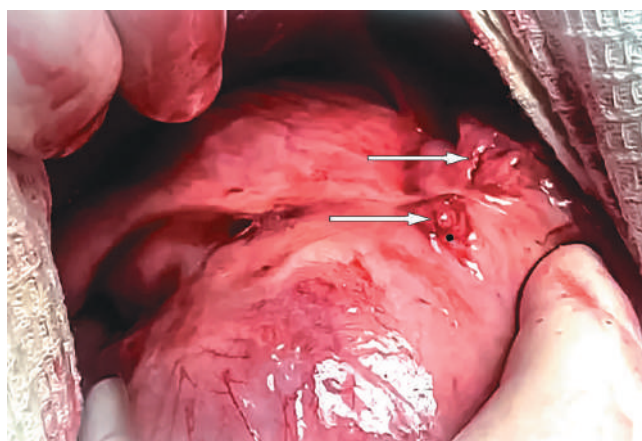
прошита аппаратом, пересечена ниже фистулы. Желудок ушит на уровне привратника. Отмечались выраженная кровоточивость, гипотония. Принято решение завершить операцию. Гемостаз электрокоагуляцией и прошиванием недостаточно эффективен. Гемостатическое тампонирующее верхнего этажа живота.

Диагноз после операции: хронический калькулезный панкреатит; множественные постнекротические кисты; дуоденальная дистрофия; панкреатодуоденальный свищ; диффузный серозно-фибринозный перитонит с примесью панкреатического сока.

Бактериологическое исследование перитонеальной жидкости выявило *Klebsiella oxytoca* 10<sup>7</sup>, *Aeromonas caviae* 10<sup>7</sup>. Макропрепарат: селезенка, тело и хвост ПЖ с кистами в инфильтрированной парапанкреальной клетчатке (рис. 3).

Гистологическое исследование: склероз ткани ПЖ с атрофией панкреатических ацинусов, кистозная трансформация и атрофия эпителия выводных протоков; в интерстиции очаговая лимфоидная инфильтрация; стенка кист представлена соединительной тканью, эпителиальной выстилки нет. Фибринозно-лейкоцитарный перитонит. Ткань селезенки с очаговым фиброзом капсулы.

Через 36 часов после стабилизации показателей гомеостаза проведена запланированная релапаротомия. В брюшной полости до 500 мл мутного серозно-геморрагического выпота и массивные наложения рыхлого фибрина. Удалены тампоны. Кровоточивость



**РИС. 2.**  
Интраоперационное фото. Дефекты стенки кисты с поступлением жидкости (стрелки)

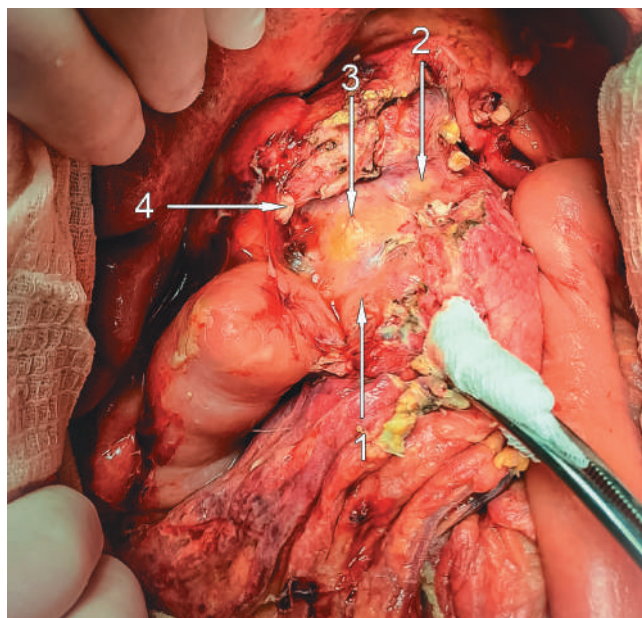
**FIG. 2.**  
Intraoperative photo. Defects of cyst wall with fluid inflow (cursors)

умеренная. Воспалительная инфильтрация печечно-двенадцатиперстной связки. Лигирована и пересечена гастродуоденальная артерия. Холедох 4 мм в диаметре, перевязан в супрадуоденальном сегменте. Стенки утолщены, покрыты фибрином. Тощая кишка пересечена на 10 см дистальнее связки Трейтца. Панкреатодуоденальный комплекс удален (рис. 4). Поскольку желчный проток пересечен дистальнее ductus cysticus



**РИС. 3.**  
Макропрепарат

**FIG. 3.**  
Specimen



**РИС. 4.**  
Интраоперационное фото после удаления панкреатодуоденального комплекса. 1 – верхняя брыжеечная вена, 2 – селезеночная вена, 3 – воротная вена, 4 – культя холедоха

**FIG. 4.**  
Intraoperative photo after removal of the pancreatoduodenal complex. 1 – superior mesenteric vein, 2 – splenic vein, 3 – portal vein, 4 – stump of the choledochus

и наложен пузырно-кишечный анастомоз, выполненную операцию правильнее назвать «типа ПДР».

Из-за выраженной воспалительной инфильтрации стенки холедоха и окружающих тканей наложен позадибодочный холецистоэнтероанастомоз непрерывным однорядным швом нитью PDS 4.0. Дистальная резекция желудка (антральный отдел). Выполнен передободочный гастроэнтероанастомоз на длинной петле с межкишечным соустьем нитью PDS 3.0.

Морфологическое заключение: макропрепарат – панкреатодуоденальный комплекс. ДПК длиной 15 см, в нисходящей части – участок дряблой стенки на протяжении 4 см. Часть желудка 4–8 см, в парагастральной клетчатке уплотнение, немногочисленные очаги стеатонекрозов, наложения фибрина на серозной оболочке. Головка ПЖ 3×3,5×4 см, тело 2×3×4,5 см, в области головки ПЖ фиброз. Большой дуоденальный сосочек проходим зондом, диаметр холедоха 0,4 см. Микроскопическое описание: в ПЖ отмечался интерстициальный выраженный склероз с неравномерной лимфоидной инфильтрацией, фокусами абсцедирования в парапанкреальной клетчатке, васкулопатией. Паренхима сохранена местами в виде островков. В ДПК отек стенки, полнокровие сосудов. Признаки фибринозно-лейкоцитарного перитонита. В желудке отмечался склероз подслизистого слоя, хроническое умеренно выраженное минимально активное воспаление в слизистой оболочке с очагами плоскоклеточной метаплазии, признаки фибринозно-лейкоцитарного перитонита с очагами стеатонекроза в парагастральной жировой клетчатке.

Через 24 часа проведена санационная релапаротомия. В брюшной полости до 100 мл серозного выпота с рыхлым фибрином. С первых суток назначены энтеральное питание через назоинтестинальный зонд, парентеральная поддержка. Инсулинотерапия. Гликемия 9,0–13,0 ммоль/л.

Выписан на 17-е сутки после заключительной операции. Осмотрен через 8 месяцев. Сахарный диабет E13.9. Продолжена инсулинотерапия: гларгин 300 (туджео) вечером 8 ед., перед приемом пищи инсулин лизпро (по 2 ед. перед завтраком, обедом, ужином). Глюкоза крови 7,6 ммоль/л. Панкреатин в дозе 100 ЕД 4 раза в сутки. Стул 1 раз в сутки, кал оформленный. Осмотрен еще через 6 месяцев. Качеством жизни удовлетворен. Пищевой режим и заместительная терапия определяются эндокринологом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По поводу ПЭ, начиная с 1942 г., сохраняется неоднозначная позиция. Прежде всего, потому что проблема замещения утраченных функций удаленной ПЖ окончательно не решена. Операция выполняется редко, особенно при ХП. Показания к ПЭ сформулированы Jakot et al. (принцип четырех Т) и дополнены по отношению к ХП Coco D. et al. Они касаются, прежде всего, резистентного к терапии болевого панкреатита. У нашего пациента многолетний анамнез ХП, но не это

послужило основанием для ПЭ, а тотальная кистозная трансформация ПЖ с нагноением, осложненная распространенным перитонитом, прогрессирование которого было обусловлено перфорацией кистозной стенки ДПК (дуоденальная дистрофия).

В связи с тяжестью состояния, повышенной кровоточивостью операция разделена на 2 этапа. На первом выполнена субтотальная дистальная резекция ПЖ со спленэктомией, пересечением ДПК. Это позволило уменьшить операционную травму, справиться с кровоточивостью, отдренировать средостенный и поддиафрагмальный затеки инфицированной жидкости. Вторым этапом после стабилизации показателей гомеостаза удален панкреатодуоденальный комплекс.

В ведении пациента в послеоперационном периоде ключевую роль играет персонализированная инсулинотерапия, назначение ферментов ПЖ, сбалансированное питание. Все это может обеспечить пациенту приличное качество жизни [9, 10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вмешательства на ПЖ при ХП сложны в связи с выраженным изменением нормальной синтопии верхнего этажа живота, выраженным воспалением и рубцовой деформацией окружающих тканей, что создает известные трудности при мобилизации ПЖ и ДПК, которая сопровождается выраженной кровоточивостью. Высока вероятность повреждения крупных сосудов и значительной кровопотери. В ургентной ситуации эти риски еще больше. В нашем наблюдении альтернативы ПЭ не было. Компенсация инкреторной и внешнесекреторной недостаточности с адресным применением современных лекарственных препаратов позволила скорректировать метаболические нарушения и обеспечить удовлетворительное состояние жизни в послеоперационном периоде.

### Финансирование

Исследование не имело финансовой поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Priestley JT, Comfort MW, Radcliffe J. Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to an islet-cell adenoma: survival and cure at sixteen months after operation presentation of metabolic studies. *Ann Surg.* 1944; 119(2): 211-221. doi: 10.1097/00000658-194402000-00004
2. Priestley JT, Comfort MW, Sprague RG. Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to islet-cell adenoma; follow-up report 5 1/2 years after operation, including metabolic studies. *Ann Surg.* 1949; 130(2): 211-217. doi: 10.1097/00000658-194908000-00006

3. Bellin MD, Ramanathan K, Chinnakotla S. Total pancreatectomy with islet auto-transplantation: surgical procedure, outcomes, and quality of life. *Adv Surg.* 2023; 57(1): 15-30. doi: 10.1016/j.yasu.2023.03.002
4. Chen L, Xia N, Wang Z, Junjie X, Tian B. Minimally invasive versus open total pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2023; 109(7): 2058-2069. doi: 10.1097/JIS9.0000000000000392
5. Janot MS, Belyaev O, Kersting S, Chromik AM, Seelig MH, Sülberg D, et al. Indications and early outcomes for total pancreatectomy at a high-volume pancreas center. *HPB Surg.* 2010; 2010: 686702. doi:10.1155/2010/686702
6. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г., Чистякова О.В. Тотальная панкреатэктомия при опухолевом поражении поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016; 9: 1320 [Patyutko Yul, Kudashkin NE, Kotel'nikov AG, Chistyakova OV. Total pancreatectomy for pancreatic cancer. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2016; 9: 13-20. (In Russ.).] doi: 10.17116/hirurgia2016913-20
7. Данилова Е.В. Тотальная панкреатэктомия в качестве лечения опухоли поджелудочной железы. Проблемы развития предприятий: теория и практика: Сборник статей X Международной научно-практической конференции. Пенза: Пензенский государственный аграрный университет, 2023; 187–189. [Danilova EV. Total pancreatectomy as a treatment for pancreatic tumor. Problems of enterprise development: theory and practice: Abstract Book of the X International Scientific and Practical Conference. Penza: Penza State Agrarian University. 2023; 187–189. (In Russ.).]
8. Coco D, Leanza S, Guerra F. Total pancreatectomy: indications, advantages and disadvantages – a review. *Maedica (Bucur).* 2019; 14(4): 391-396. doi: 10.26574/maedica.2019.14.4.391
9. Лебедева А.Н., Вишневецкий В.А. Эндокринологические аспекты ведения пациентов после дуоденопанкреатэктомии. *Анналы хирургической гепатологии.* 2020; 25(3): 96-111. [Lebedeva AN, Vishnevsky VA. Endocrinological aspects of managing patients after total duodenopancreatectomy. *Annals of HPB Surgery.* 2020; 25(3): 96-111. (In Russ.).] doi: 10.16931/1995-5464.2020396-111
10. Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю., Амичишьева К.А., Голодников И.И., Тавобилов М.М. и др. Ведение пациента с сахарным диабетом в исходе тотальной панкреатэктомии. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2022; 94(10): 1177-1181. [Ametov AS, Shabunin AV, Pashkova EY, Amikishieva KA, Golodnikov II, Tavobilov MM, et al. Management of a patient with diabetes mellitus after total pancreatectomy. Case report. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022; 94(10): 1177-1181. (In Russ.).] doi: 10.26442/00403660.2022.10.201882

#### Сведения об авторах

**Панасюк Александр Иосифович** – врач-хирург, ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница; ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. e-mail: pana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1710-2762>

**Григорьев Евгений Георгиевич** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: egg.irk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5082-7028>

#### Information about the authors

**Alexandr I. Panasyuk** – surgeon, Irkutsk Regional Clinical Hospital; assistance lecturer of the department of hospital surgery, Irkutsk State Medical University; e-mail: pana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1710-2762>

**Eugene G. Grigoryev** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Scientific Head of the Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of hospital Surgery, Irkutsk State Medical University; e-mail: egg.irk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5082-7028>

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ РАСПРОСТРАНЁННОМ ПЕРИТОНИТЕ

**Чепурных Е.Е.<sup>1,2</sup>,  
Шурыгина И.А.<sup>1</sup>,  
Шурыгин М.Г.<sup>1</sup>,  
Соколова С.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Чепурных Елена Евгеньевна,**  
e-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

*Распространённый гнойный перитонит является одной из основных причин высокой летальности в urgentной хирургии, которая, при развитии абдоминального сепсиса, может достигать 35–41 %. Вторичный перитонит инициирует каскад патофизиологических изменений в интестинальной системе, включающий дисфункцию кишечного барьера, нарушение нейроэндокринной регуляции, расстройство микробиотического гомеостаза. Эти изменения в 85–100 % случаев закономерно приводят к развитию синдрома энтеральной недостаточности (СЭН), который является ключевым патогенетическим звеном в развитии абдоминального сепсиса и полиорганной дисфункции по механизму «кишечник – органы-мишени».*

*В обзорной статье мы проанализировали последние исследования, представленные в открытых источниках, посвящённые проблематике развития энтеральной недостаточности при вторичном перитоните. Поиск информации проводился по базам данных Научной библиотеки России (eLibrary.ru, Cyberleninka.ru) и Национальной медицинской библиотеки США (PubMed.org, Wiley.com) за последнее десятилетие (2014–2024 гг.) на русском и английском языках. В качестве поисковых запросов использовались следующие ключевые слова: «перитонит», «энтеральная недостаточность», «этиология энтеральной недостаточности», «патогенез развития энтеральной недостаточности», «абдоминальный сепсис». Критерии включения в обзор: работы, посвящённые развитию энтеральной недостаточности при воспалительных заболеваниях брюшной полости и перитоните. Критерии исключения из обзора: статьи, содержащие информацию о развитии энтеральной недостаточности у пациентов с септическими, метаболическими и сложными нутритивными осложнениями, обычно возникающими у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, требующими многопрофильного вмешательства с метаболической и питательной поддержкой для восстановления, а также энтеральная недостаточность, требующая длительной питательной поддержки.*

*Настоящий литературный обзор направлен на систематизацию современных представлений о патогенезе синдрома энтеральной недостаточности, ассоциированной с вторичным гнойным перитонитом, в контексте существующих пробелов в его изучении. Результаты проведенного анализа представляют практическую ценность для врачей-хирургов и специалистов смежных областей.*

**Ключевые слова:** перитонит, энтеральная недостаточность, этиология энтеральной недостаточности, патогенез развития энтеральной недостаточности

Статья поступила: 30.09.2025  
Статья принята: 02.12.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Соколова С.В. Патогенетические механизмы развития энтеральной недостаточности при распространённом перитоните. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 214–224. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.23

## PATHOGENETIC MECHANISMS OF ENTERIC INSUFFICIENCY DEVELOPMENT IN DISSEMINATED PERITONITIS

**Chepurnykh E.E.<sup>1,2</sup>,  
Shurygina I.A.<sup>1</sup>,  
Shurygin M.G.<sup>1</sup>,  
Sokolova S.V.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:

**Elena E. Chepurnykh,**

e-mail: chepurnykh.ee@yandex.ru

### RESUME

*Disseminated purulent peritonitis is one of the main causes of high mortality in emergency surgery which, with the development of abdominal sepsis, can reach 35–41 %. Secondary peritonitis initiates a cascade of pathophysiological changes in the intestinal system, including intestinal barrier dysfunction, impaired neuroendocrine regulation, and disruption of microbiotic homeostasis. These changes in 85–100 % of cases naturally lead to the development of enteric insufficiency syndrome (EIS), which is a key pathogenetic factor in the development of abdominal sepsis and multiple organ dysfunction via the “intestine – target organ” mechanism.*

*In this review article, we analyzed recent open-source studies on the development of enteral insufficiency in secondary peritonitis. We searched the databases of the Scientific Library of Russia (eLibrary.ru, Cyberleninka.ru) and the US National Library of Medicine (PubMed.org, Wiley.com) over the past decade (2014–2024) in Russian and English. The following keywords were used for the search: “peritonitis”, “enteral insufficiency”, “etiology of enteral insufficiency”, “pathogenesis of enteral insufficiency”, and “abdominal sepsis”. The inclusion criteria for the review included studies on the development of enteral insufficiency in inflammatory abdominal diseases and peritonitis. Exclusion criteria for the review: articles containing information on the development of enteral failure in patients with septic, metabolic, and complex nutritional complications typically occurring in patients with inflammatory bowel disease requiring multidisciplinary intervention with metabolic and nutritional support for recovery, as well as enteral failure requiring long-term nutritional support.*

*This literature review aims are to systematize the current understanding of the pathogenesis of enteral failure syndrome associated with secondary purulent peritonitis, taking into account existing gaps in research. The results of this analysis have practical value for surgeons and specialists in related fields.*

**Key words:** peritonitis, enteral failure, etiology of enteral failure, pathogenesis of enteral failure development

Received: 30.09.2025

Accepted: 02.12.2025

Published: 25.12.2025

**For citation:** Chepurnykh E.E., Shurygina I.A., Shurygin M.G., Sokolova S.V. Pathogenetic mechanisms of enteric insufficiency development in disseminated peritonitis. *Acta bio-medica scientifica*. 2025; 10(6): 214-224. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.23

## ВВЕДЕНИЕ

Вторичный перитонит (ВП) представляет собой клинически значимую хирургическую патологию, занимающую лидирующие позиции в структуре ургентной абдоминальной заболеваемости [1]. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что на долю ВП приходится порядка 1 % всех случаев госпитализации в общехирургические стационары [2, 3]. Согласно данным международных регистров, данная нозология является второй по значимости этиологической причиной развития септических состояний среди пациентов критических отделений [2, 3, 4].

Прогностические показатели при ВП характеризуются значительной вариабельностью: общая летальность составляет 6 %, тогда как в когорте пациентов с осложнёнными формами (сепсис-3, септический шок) данный параметр достигает 35–41 % [2, 5, 6]. Патогенетическая концепция, предложенная M. Schein et al. в 1996 году, описывает двухкомпонентную модель перитонита, интегрирующую инфекционный и воспалительный каскады [7]. Ключевое положение данной гипотезы заключается в том, что даже при адекватной хирургической деконтаминации и оптимальной антимикробной терапии сохраняется значительный риск летального исхода, обусловленный синдромом системного воспалительного ответа (SIRS) и прогрессирующей полиорганной дисфункцией (MODS) [2].

На клеточно-молекулярном уровне ВП инициирует каскад патофизиологических изменений в кишечной системе, включающий: дисфункцию кишечного барьера, нарушение нейроэндокринной регуляции, расстройство микробиотического гомеостаза [8, 9]. Эти процессы в 85–100 % случаев закономерно приводят к развитию синдрома энтеральной недостаточности (СЭН) [10], который выступает ключевым патогенетическим звеном в формировании абдоминального сепсиса и полиорганной дисфункции по типу «кишечник – органы-мишени» [10, 11].

Современная концепция рассматривает СЭН как систему взаимосвязанных патогенетических процессов, первичным звеном которых выступают дисрегуляция и дестабилизация мембранного гомеостаза тканевых структур кишечной стенки, особенно её слизистого слоя, что обуславливает глубокие расстройства функционально-метаболического статуса кишечника на фоне острой абдоминальной патологии [10].

При этом СЭН выступает как связующее звено между рефлекторным парезом кишечника и полиорганной дисфункцией. СЭН усугубляет течение основного заболевания, повышает вероятность развития осложнений и увеличивает риск неблагоприятных исходов.

Анализ существующих публикаций выявляет существенные пробелы в понимании ключевых аспектов патогенеза энтеральной недостаточности. В частности, недостаточно фундаментальных исследований по изучению патогенетических механизмов энтеральных нарушений на уровне клеточных мембран энтероцитов,

лежащих в основе дисрегуляции барьерной функции кишечника. Кроме того, патогенез моторно-эвакуаторных расстройств и роль повреждения слизистой оболочки при распространенном гнойном перитоните требуют системного изучения для установления их универсальности и патогенетической значимости.

Именно поэтому более глубокое изучение патогенетических механизмов развития энтеральной недостаточности позволит создать основу для разработки терапевтических стратегий, нацеленных на коррекцию ключевых звеньев её патогенеза и, как следствие, на тяжесть течения перитонита. Внедрение стратифицированного подхода к лечению, учитывающего особенности развития СЭН в каждом конкретном клиническом случае, определяет потенциальную возможность внесения важных изменений в комплекс лечения и снижения летальности в данной группе больных.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать литературные данные и представить обзор современных представлений о патогенетических механизмах развития синдрома энтеральной недостаточности при вторичном распространённом перитоните.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ исследований, представленных в открытых источниках, посвященных проблеме развития энтеральной недостаточности при вторичном перитоните. Поиск информации проводился по базам данных Научной библиотеки России (eLibrary.ru, Cyberleninka.ru) и Национальной медицинской библиотеки США (PubMed.org, Wiley.com) за последний десятилетний период (2014–2024 гг.) на русском и английском языках. В качестве поисковых запросов использовались следующие ключевые слова: «перитонит», «энтеральная недостаточность», «этиология энтеральной недостаточности», «патогенез развития энтеральной недостаточности», «абдоминальный сепсис», «peritonitis», «enteral failure», «etiology of enteral failure», «pathogenesis of enteral failure development», «abdominal sepsis».

Критерии включения в обзор: работы, посвященные развитию энтеральной недостаточности при воспалительных заболеваниях брюшной полости и перитоните.

Критерии исключения: статьи, содержащие информацию о развитии энтеральной недостаточности у пациентов с септическими, метаболическими и сложными нутритивными осложнениями, обычно возникающими у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, требующими многопрофильного вмешательства с метаболической и питательной поддержкой для восстановления, а также информацию

о развитии энтеральной недостаточности, требующей длительной питательной поддержки.

При анализе литературы за указанный период установлено преобладание источников из иностранных поисковых систем.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении трёх десятилетий доминирует гипотеза, о том что кишечник играет ключевую роль в развитии синдрома полиорганной дисфункции. Согласно этой концепции, воспалительные процессы в брюшной полости увеличивают проницаемость кишечного барьера, что способствует транслокации жизнеспособных бактерий в системный кровоток, вызывая феномен эндотоксиновой агрессии и приводя к абдоминальному сепсису и полиорганной недостаточности. Однако дальнейшие исследования патогенетических механизмов показали, что дисфункция кишечника формируется в результате более сложных и многокомпонентных процессов [12, 13].

Кишечник представляет собой тонко настроенную динамичную экосистему, состоящую примерно из 40 триллионов микроорганизмов, однослойного кишечного эпителия, который отделяет хозяина от микробиома и его продуктов, а также иммунной системы слизистой оболочки, которая активно взаимодействует с ними в обоих направлениях. В норме все элементы поддерживают сбалансированный гомеостаз, регулируемый гормонами, компонентами рациона, медиаторами воспаления и кишечной нервной системой [14], что приносит пользу как для хозяина, так и для его внутреннего микробного сообщества [12, 15].

При вторичном перитоните на фоне воспалительных изменений в брюшной полости происходит нарушение работы и повреждение каждого компонента кишечника, что приводит к поражению как местных, так и отдалённых органов. Помимо этого, взаимодействие между компонентами кишечника и отдалёнными органами в результате воспаления усугубляет повреждение клеток и органов [12, 16].

Сложность функционирования кишечника заключается в необходимости одновременного выполнения двух противоположных задач: обеспечения избирательной проницаемости для всасывания питательных веществ в кровоток и внутреннюю среду организма и в то же время — эффективного барьера против проникновения патогенов, антигенов, провоспалительных факторов и других вредных веществ из просвета кишечника [17].

У пациентов в критическом состоянии защитные механизмы, поддерживающие кишечный барьер, перестают работать из-за нарушения кровообращения и нейроэндокринной регуляции. Патогенные процессы включают гипоперфузию брыжейки, нарушение моторики кишечника и нарушение кишечного барьера с последующей транслокацией веществ из просвета кишечника [8, 16].

## НАРУШЕНИЕ МОТОРИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

Развитие гнойного воспаления в брюшной полости при перитоните сопровождается дисбалансом симпатической и парасимпатической регуляции, что служит ключевым патогенетическим фактором нарушения моторной функции желудочно-кишечного тракта [18].

Кишечная нервная система состоит из множества мелких ганглиев, которые работают независимо друг от друга, но сохраняют способность взаимодействовать друг с другом, образуя миоэнтеральные и подслизистые нервные сплетения, и имеют решающее значение для правильного функционирования кишечника. Так, миоэнтеральное сплетение (Ауэрбаха) регулирует сократительную активность гладкой мускулатуры, обеспечивая пассаж химуса, тогда как подслизистое сплетение (Мейснера) модулирует процессы секреции и абсорбции. Синхронизация их функций критически важна для эффективного пищеварения и усвоения нутриентов [19].

На начальных стадиях распространённого перитонита расстройство моторики, особенно в тонкой кишке, выступает первичным звеном в каскаде патологических изменений, приводящих к прогрессированию синдрома кишечной недостаточности. Угнетение моторики желудочно-кишечного тракта при развитии воспаления в брюшной полости центральной нервной системой происходит в ответ на интенсивную афферентную импульсацию от брюшинных рецепторов. Локальная метасимпатическая иннервация кишечной стенки, контролируемая пейсмекерными клетками двенадцатиперстной кишки, генерирует мигрирующий миоэлектрический комплекс (ММК) [20]. При перитоните воспаление висцеральной брюшины рефлекторно подавляет перистальтику, опосредованную центральными нейроэндокринными механизмами. Доминирование симпатической регуляции вызывает стойкую гипокинезию кишечника, сопровождающуюся угнетением ММК. Это приводит к паретическому расширению кишечных петель, ишемии стенки и гипоксическому повреждению метасимпатической нервной системы [21].

Кишечные нейроны, в ответ на воспаление, экспрессируют толл-подобные рецепторы (TLR), такие как TLR2 и TLR4, что позволяет предположить, что бактериальные метаболиты влияют на кишечную нервную систему [18]. Компоненты клеточных стенок грамотрицательных и грамположительных бактерий в условиях перитонита активируют TLR4 и TLR2, что приводит к «цитокиновому шторму» — выбросу провоспалительных медиаторов. Всё это влияет на прогрессирование изменений в кишечной стенке и способствует повышению её проницаемости [18, 22].

Последующее нарушение нейротрансмиссии обусловлено дисметаболическими изменениями, включающими накопление кислых гидролаз и промежуточных метаболитов, что нарушает холинергическую передачу в нейромышечных синапсах кишечной стенки и межмышечных сплетениях [21].

Нарушение моторной функции кишечника ведёт к прекращению процесса эвакуации содержимого, его накоплению в просвете – всё это вызывает перерастяжение петель кишечника, нарушение микроциркуляции в стенке и её ишемию. Ишемия в данном случае выступает на первый план как эндогенная причина повреждения стенки кишечника, которая становится проницаемой для патогенной микрофлоры, содержащейся в её просвете.

## РОЛЬ ЭПИТЕЛИЯ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Эпителий кишечника функционирует как основной барьер между организмом хозяина и сложным микробным сообществом в просвете кишечника [23] и выполняет множество ключевых функций, обеспечивающих гомеостаз в организме, таких как усвоение питательных веществ, барьерная защита от патогенов, секреция гормонов и цитокинов, синтез противомикробных пептидов, а также постоянное взаимодействие как с кишечочно-ассоциированной лимфоидной тканью (крупнейшим лимфоидным органом), так и с микробиотой кишечного просвета [24].

Человек-хозяин получает почти все питательные вещества и одновременно защищён от триллионов потенциальных микробных захватчиков однослойным кишечным эпителием. В основании кишечной крипты лежат плюрипотентные стволовые клетки, которые активно пролиферируют и дают начало дочерним клеткам. Эти клетки дифференцируются по мере миграции вверх по ворсинкам в абсорбирующие энтероциты, бокаловидные клетки, продуцирующие слизь, энтероэндокринные клетки, которые запускают иммунитет слизистой оболочки против паразитарных инфекций, и клетки Панета, играющие антимикробную роль и регулирующие микробиоту за счёт секреции лизоцима, дефензина и других иммунорегуляторных белков [25]. Все эпителиальные клетки постепенно перемещаются к верхушкам ворсинок, в то время как клетки Панета мигрируют к основанию крипты. При этом, эпителиальные клетки либо полностью вытесняются в просвет кишечника, либо погибают в результате апоптоза, что обеспечивает непрерывную смену и обновление эпителия кишечника. Весь путь от рождения клетки до миграции/дифференцировки и гибели занимает менее недели [12, 15].

При развитии вторичного перитонита нарушается целостность кишечника, ускоряется апоптоз эпителия, снижается пролиферация клеток и замедляется их миграция. На субклеточном уровне при перитоните происходит нарушение окислительно-восстановительных процессов, включая окисление глутатиона и дисульфида глутатиона [26]. На клеточном уровне наблюдается снижение пролиферативной активности крипт на фоне усиления апоптоза как в криптах, так и в ворсинках [27]. В критических состояниях миграция эпителиальных клеток замедляется за счёт TLR4-зависимого механизма

[11], однако подавление пролиферации и усиленный апоптоз нейтрализуют это замедление, приводя к значительному укорочению ворсинок [28], что приводит к снижению всасывающей способности кишки, изменениям системного воспаления и повышению парacellularной проницаемости [12]. Также выраженные изменения происходят в структуре слизистого слоя: структура слизистой оболочки кишечника разрушается, количество LGR5<sup>+</sup> (Leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5<sup>+</sup>) клеток и бокаловидных клеток значительно снижается, а секреторная функция бокаловидных клеток ослабевает [28, 29], что нарушает барьерную функцию кишечника [28]. В норме LGR5<sup>+</sup> является маркером взрослых стволовых клеток кишечника, и высокая скорость обновления слизистой оболочки кишечника напрямую зависит от его концентрации. Следовательно, при снижении концентрации LGR5<sup>+</sup>, дифференциация и обновление клеток тонкой кишки нарушаются, что приводит к морфофункциональным нарушениям в кишечной стенке [30].

В экспериментальном исследовании Д.С. Паршина (2020) показано, что при развитии энтеральной недостаточности при перитоните в микропрепаратах тонкой кишки наблюдается укорочение и истончение кишечных ворсинок, исчезают клетки Панета, при этом отмечается массивная десквамация эпителиальных клеток в области верхушек с обнажением соединительнотканной основы. Отмечены статистически значимое снижение CD3<sup>+</sup> и практически полное отсутствие экспрессии Vcl-2<sup>+</sup> клеток, что служит дополнительным доказательством необратимых апоптических изменений в энтероцитах [31].

Также, Д.В. Волковым и соавт. (2016) изучено морфофункциональное состояние тонкой кишки экспериментальных животных с СЭН на фоне экспериментального калового перитонита. Установлено, что уже через 48 часов отмечается выраженная гетероморфность структуры ворсинок тонкой кишки. Эпителий, покрывающий ворсинки, уплощён, значительно инфильтрирован лимфоцитами, имеет базофильную цитоплазму и высокое содержание рибонуклеопротеидов. Количество бокаловидных клеток увеличивается, особенно на дне крипт, при этом эпителиальные клетки имеют признаки дистрофических изменений (кариопикноз, кариолизис, везикуляция цитоплазмы). Наблюдается локальное слущивание эпителиоцитов, повреждение слизистой оболочки может проникать до подслизистой и серозной оболочки [32].

Согласно данным И.А. Шурыгиной и соавт. (2021), морфологическая картина повреждения тонкой кишки, ассоциированная с энтеральной недостаточностью, формируется в первые 12 часов развития экспериментального перитонита. Установлено, что наиболее информативными и статистически значимыми критериями, отражающими динамику повреждения кишечной стенки, оказались укорочение ворсин и нарушение эпителиального покрова ворсин [33].

В исследовании Е.Е. Чепурных и соавт. (2024), где выраженность морфологических повреждений

кишечной стенки рассматривалась в качестве эквивалента СЭН, установлена прямая зависимость тяжести повреждения от степени морфологических изменений. Наблюдается прогрессирующее усиление корреляционных связей: на 3-и сутки выявлена сильная корреляция с длиной и состоянием стромы ворсин ( $r_s = 0,84$ ), к 7-м суткам в модель включилась протяжённость поражения кишечной стенки ( $r_s = 0,82$ ), а к 14-м суткам зафиксирована интегральная корреляция со всем комплексом морфологических нарушений ( $r_s = 0,98$ ) [34, 35].

Таким образом, все представленные экспериментальные исследования подтверждают исследование Tang A.L. et al. (2022), которые утверждают, что при перитоните и абдоминальном сепсисе слизистая оболочка кишечника страдает сильнее, чем серозная и мышечная оболочки, и связано это с особенностями её кровоснабжения [36]. Капилляры ворсинок, имеющие физиологически обусловленную «спиралевидную структуру», создают неравномерное кровоснабжение их верхушек [37], что делает микроциркуляцию в этой зоне особенно уязвимой. Как показывают экспериментальные исследования Д.В. Волкова и соавт. (2016), кровеносные сосуды микроциркуляторного русла резко расширяются, становятся полнокровными с признаками диapedеза форменных элементов крови [32]. Значительный отёк стромальных элементов стенок сосудов сочетается со сладжированием клеточных элементов крови и стазом в гемокапиллярах, тромбозом мелких кровеносных сосудов. Полученные исследователями данные свидетельствуют о раннем нарушении микроциркуляции на фоне интенсификации воспаления в стенке тонкой кишки экспериментальных животных в моделируемых условиях при СЭН, что приводит к усугублению дистрофических и некробиотических поражений эпителиоцитов [32].

Одновременно происходит увеличение концентрации молекул адгезии PECAM-1 (CD31) в плазме крови экспериментальных животных, при этом концентрация CD31 статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) у животных с перитонитом. Полученные авторами данные указывают на тяжелое повреждение эндотелия сосудов и нарушение тонуса микроциркуляторного русла [38].

Возникающие гипоперфузия и ишемия повреждают слизистый барьер, усиливают иммуновоспалительный ответ и способствуют выбросу биологически активных веществ в кровь и мезентериальные лимфатические сосуды [39].

По данным В.Р. Yoseph et al. уже через час от начала воспалительного процесса и абдоминального сепсиса отмечается гиперпроницаемость кишечного барьера [40]. Повышение проницаемости кишечной стенки и развитие эндотоксикоза также связано с ослаблением плотных контактов и связанных с ними белков, служащих своего рода входными воротами околоклеточного транспорта различных веществ. Плотные контакты по структуре представляют из себя комплекс белков окклюдина и клаудинов, соединённых между собой десмосомами и *Zonula occludens* [41]. Проницаемость

эпителия кишечника напрямую зависит от состояния клаудинов и окклюдина и наоборот. В функциональном состоянии белки находятся в состоянии «ожидания», однако при воспалении или повреждении кишечной стенки экспрессия гена, кодирующего клаудин, увеличивается. Так, при развитии сепсиса повышается уровень клаудина-2 и молекул межклеточной адгезии (JAM)-A, а уровень клаудина-5 и окклюдина снижается [19]. Повышенная проницаемость, вызванная сокращением актин-миозинового кольца после инкубации с IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , провоцирует синтез IL-13 в энтероцитах, что специфически усиливает экспрессию клаудина-2 и увеличивает поток катионов [19]. Кроме того, бактериальная инфекция активирует киназу лёгкой цепи миозина (MLCK), которая фосфорилирует регуляторную лёгкую цепь миозина, что приводит к сокращению актино-миозинового кольца и увеличению парацеллюлярной проницаемости [42]. Это связано с действием медиаторов воспаления, таких как TNF- $\alpha$  и IL-13, которые индуцируют образование белков плотных контактов [42].

В экспериментальном исследовании T. Yumoto et al. показано, что у животных с выключением окклюдина значительно повышается проницаемость кишечника, также наблюдаются и повышение уровня системных цитокинов IL-6 и MCP-1 и бактериемия. Кроме того, у мышей с выключением окклюдина был повышен уровень IL-1 $\beta$  и MCP-1 в тощей кишке, а также уровень MCP-1 и IL-17A в перитонеальной жидкости, хотя количество бактерий в перитонеальной жидкости не изменилось. Авторы отмечают, что 7-дневная смертность была значительно выше у животных с выключением окклюдина. Таким образом, окклюдин играет важнейшую роль в сохранении барьерной функции кишечника и обеспечении выживаемости при сепсисе, связанном с воспалением и бактериемией [43].

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

Слизистая оболочка кишечника и вырабатываемая ею слизь препятствуют контакту бактерий с эпителием кишечника. При воспалении, слизистый слой повреждается, меняется его гидрофобность, что, в свою очередь, приводит к дисфункции эпителиальных клеток и изменению проницаемости кишечника [42].

В норме гомеостаз слизистой оболочки кишечника зависит от физических и молекулярных взаимодействий между тремя компонентами: резидентной микробиотой, эпителиальным слоем и местной иммунной системой [44]. В исследовании F. Schreiber et al. показана способность цитокина IL-22 влиять на это трёхстороннее взаимодействие и стимулировать восстановление тканей кишечника. IL-22 вырабатывается иммунными клетками, расположенными под эпителием, и индуцируется бактериями, присутствующими в кишечнике. IL-22 стимулирует эпителиальные клетки через

комплекс рецепторов IL-22RA1-IL-10R2, вызывая изменения в экспрессии генов, участвующих в поддержании целостности эпителиального барьера, а также в различных функциях, связанных с устойчивостью к патогенам, таких как модификация и увлажнение слизистого слоя, укрепление плотных контактов и выработка широкого спектра бактерицидных соединений. Эти механизмы устойчивости к патогенам, в свою очередь, влияют на состав микробиоты и создают среду, исключая патогены [44]. При развитии перитонита повышается уровень IL-18, который снижает уровень связывающего белка IL-22, тем самым подавляя выработку противомикробных белков [14].

Таким образом, выработка кишечной слизи напрямую зависит от присутствия микробиоты [44, 45].

Интерес представляют фундаментальные исследования, показывающие, что отдельные бактерии вырабатывают структурные придатки и растворимые экзопродукты, которые взаимодействуя с рецепторами патогенов на эпителии кишечника, служат триггером для запуска ряда процессов. Для инициации последующих каскадных процессов бактериям не требуется активное перемещение, поскольку рецепторы эпителиальных клеток и антигенпрезентирующих клеток доступны для просветных патогенов непосредственно на апикальной поверхности эпителиального барьера.

При перитоните бактерии и их продукты (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, ПАМП), в том числе липополисахариды, фосфолипиды и бактериальная ДНК, могут распознаваться рецепторами паракринной регуляции (например, TLR2 и TLR4) на поверхности макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток и даже энтероцитов [46]. Таким образом, кишечные макрофаги и дендритные клетки, входящие в состав микробиоты кишечника, могут обнаруживать патогенные микроорганизмы в просвете кишечника с помощью трансэпителиальных дендритов (TED) [47]. Следовательно, патогенные микроорганизмы вызывают «цитокиновый шторм» с высвобождением провоспалительных медиаторов, которые приводят к локальному и системному воспалению в кишечнике [46]. Высвобождающиеся медиаторы могут привести к усилению экспрессии молекул эндотелиальной адгезии (например, ICAM, VCAM, E- и P-селектина), что приводит к повышенному притоку нейтрофилов и моноцитов и, в свою очередь, к повышению уровня провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода [48]. Эти клеточные реакции усиливают вазодилатацию и вызывают высокую степень капиллярной проницаемости с развитием интерстициального отёка. Развивающийся локальный ДВС-синдром приводит к гипоксии, которая, в свою очередь, приводит к усилению апоптоза и некроза энтероцитов, а регенерация этих энтероцитов подавляется. Нарушается целостность энтероцитов, что также может способствовать бактериальной транслокации [46].

Последствия этого взаимодействия включают нарушение проницаемости плотных контактов

и воздействие на функции иммунной системы как на местном, так и на системном уровне [44, 49].

Предрасположенность к реализации таких патологических механизмов формируется при критическом снижении численности защитной микробиоты, которое может индуцироваться воспалением. Доказано, что уже через 6 часов от начала воспалительной реакции происходит гибель до 90 % нормофлоры, представленной анаэробными микроорганизмами, что в результате приводит к активации специфических патогенов, продуцирующих протеазы, которые иницируют деструкцию слизистого барьера кишечного эпителия [49, 50]. По мнению J.C. Alverdy et al. (2017), механизм данного эффекта до конца не изучен и требует дальнейших исследований [49].

Следовательно, можно сделать вывод, что микробиота, колонизирующая слой кишечной слизи, выступает ключевым регулятором функционального состояния как эпителиоцитов, так и популяций иммунокомпетентных клеток кишечной стенки, поддерживая тем самым невоспалительный гомеостаз. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что нарушение целостности слизистого барьера в сочетании с уменьшением численности протективной аутохтонной микробиоты, снижением синтеза противомикробных пептидов, таких как лизоцим, дефенсин и иммуноглобулин А [24, 51], создают предпосылки для развития тяжелых осложнений, обусловленных облегченной адгезией и последующей транслокацией патогенов в брюшную полость и системный гемо- и лимфоток [21, 52, 53].

Таким образом, развитие гнойного воспаления брюшины индуцирует выраженный дисбаланс микробных популяций, характеризующийся изменением их количественного соотношения и атипичным распределением по отделам желудочно-кишечного тракта. В контексте энтеральной недостаточности, ассоциированной с абдоминальным сепсисом, динамика данных нарушений подразделяется на четыре последовательные фазы. Изначально происходит резкое снижение численности облигатных симбионтов в их типичных биотопах. Вторая фаза характеризуется дисбиотическим сдвигом, происходит изменение аутохтонной микрофлоры с доминирующим увеличением популяций условно-патогенных бактерий, таких как *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp., *Lactobacillus* spp., *Campylobacter* spp. и *Enterococcus* spp. В дальнейшем отмечается миграция аутохтонной микрофлоры в проксимальные отделы кишечника, в норме характеризующиеся низкой микробной плотностью, что определяется как феномен проксимальной микробной контаминации. И в завершении у микробных ассоциаций, колонизировавших несвойственные им биотопы, формируются и экспрессируются признаки патогенности, потенцирующие поддержание септического состояния [21]. Патологический процесс характеризуется развитием выраженного дисбиоза, проявляющегося снижением разнообразия аутохтонной микробиоты, доминированием условно-патогенных видов и повышением их вирулентного потенциала

[12, 54]. Данные изменения приводят к нарушению иммунного гомеостаза и дисфункции взаимодействия между эпителием и микробиомом [12]. Слизистый слой отслаивается от стенки толстой кишки, что приводит к прямому контакту патогенной микрофлоры с кишечным эпителием [55].

Именно на этом этапе микробиота кишечника или её продукты, такие как молекулярные маркеры повреждения (DAMP) в лимфатических протоках и эндотоксины в портальной крови, могут вызывать дисфункцию отдалённых органов у пациентов с нарушением или дисфункцией желудочно-кишечного тракта и приводить к развитию полиорганной недостаточности и абдоминальному сепсису [56].

Д.С. Паршиным с соавт. (2021) проанализированы результаты лечения 233 больных с распространённым вторичным гнойным перитонитом, осложненным СЭН. Установлено, что по мере прогрессирования СЭН у больных разлитым перитонитом энтеральный патобиом изменяется: на фоне снижения роста сапрофитной микрофлоры (*Staphylococcus saprophyticus* и *Escherichia coli* более чем в 2 раза), отмечается значительное увеличение патогенных изолятов (*Klebsiella* spp., *Candida*, *Clostridium* spp. и *Citrobacter* ( $p \leq 0,05$ )), особенно *Staphylococcus aureus*, экспоненциально растёт количество антибиотикорезистентных форм [57].

На наш взгляд, при декомпенсированном СЭН в условиях распространённого перитонита нельзя недооценивать особенности энтерального патобиома и необходимо учитывать это при выборе терапии такой тяжёлой категории больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гнойный перитонит приводит к комплексным структурно-функциональным нарушениям в кишечной стенке, способствующим в большинстве случаев к развитию энтеральной недостаточности. Кишечник становится «мотором танатогенеза» абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности. На фоне усиления апоптоза энтероцитов происходит угнетение пролиферативной активности крипт, нарушается абсорбционная функция, развивается системный воспалительный ответ с повышением парацеллюлярной проницаемости. Одновременно наблюдается дезинтеграция функционального взаимодействия в системе «кишечный эпителий–микробиота–иммунная система», где каждый из компонентов вносит существенный вклад в повреждение кишечного барьера, формируя порочный круг прогрессирования патологического процесса.

За последние годы достигнут значительный прогресс в понимании сложных механизмов регуляции кишечного барьера и проницаемости кишечника. Проведённый анализ современных литературных данных подтверждает бесспорную актуальность проблемы синдрома энтеральной недостаточности.

При этом ни у кого не вызывает сомнения, что кишечный тракт является одной из основных причин развития абдоминального сепсиса. Однако, для установления комплексных патогенетических взаимосвязей между иммунными реакциями, воспалением, кишечной микробиотой и целостностью кишечного барьера необходимы дальнейшие изыскания, включающие экспериментальные и трансляционные исследования. Принципиально важным является факт увеличения проницаемости кишечной стенки, предшествующий манифестации патологических процессов в кишечнике. В связи с этим идентификация агентов, способных предотвратить дисфункцию кишечного барьера и снизить его проницаемость, открывает перспективы для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на усиление барьерной функции кишечника.

## Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Затевахин И.И., Кириенко А.И., Кубышкин В.А. *Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Zatevakhin II, Kiriienko AI, Kubyshkin VA. *Abdominal surgery. National guidelines: brief edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).]
2. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ*. 2018; 361: k1407. doi: 10.1136/bmj.k1407
3. Pathak AA, Agrawal V, Sharma N, Kumar K, Bagla C, Fouzdar A. Prediction of mortality in secondary peritonitis: A prospective study comparing p-POSSUM, Mannheim Peritonitis Index, and Jabalpur Peritonitis Index. *Perioper Med*. 2023; 12(1): 65. doi: 10.1186/s13741-023-00355-7
4. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra R, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). *World J Emerg Surg*. 2015; 10: 61. doi: 10.1186/s13017-015-0055-0
5. Сараев А.Р., Назаров Ш.К. Патогенез и классификация распространённого перитонита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; (12): 106-110. [Saraev AR, Nazarov ShK. Pathogenesis and classification of advanced peritonitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019; (12): 106-110. (In Russ.).] doi: 10.17116/hirurgia20191211067
6. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: A 7 day cohort study. *Lancet*. 2012; 380(9847): 1059-1065. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61148-9
7. Schein M, Wittmann DH, Holzheimer R, Condon RE. Hypothesis: compartmentalization of cytokines

- in intraabdominal infection. *Surgery*. 1996; 119: 694-700. doi: 10.1016/S0039-6060(96)80195-4
8. de Jong PR, González-Navajas JM, Jansen NJG. The digestive tract as the origin of systemic inflammation. *Crit Care*. 2016; (20): 279. doi: 10.1186/s13054-016-1458-3
9. Мисиев Д.Х., Малков И.С. Энтеральная недостаточность в патогенезе острой кишечной непроходимости и методы ее коррекции (обзор литературы). *Поволжский онкологический вестник*. 2022; 13(1): 61-66. [Misiev DK, Malkov IS. Enteral insufficiency in the pathogenesis of acute intestinal obstruction and methods of its correction (literature review). *Oncology Bulletin of the Volga region*. 2022; 13(1): 61-66. (In Russ.)]. doi: 10.32000/2078-1466-2022-1-61-66
10. Алиев С.А., Алиев Э.С. Синдром энтеральной недостаточности: современные положения о терминологии, патогенезе и лечении (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2020; 179(6): 101-106. [Aliiev SA, Aliiev ES. Enteral insufficiency syndrome: current provisions about the terminology, pathogenesis and treatment (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020; 179(6): 101-106. (In Russ.)]. doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-6-101-106
11. Zhang X, Liu H, Hashimoto K, Yuan S, Zhang J. The gut-liver axis in sepsis: interaction mechanisms and therapeutic potential. *Crit Care*. 2022; 26(1): 213. doi: 10.1186/s13054-022-04090-1
12. Meng M, Klingensmith NJ, Coopersmith CM. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23(2): 143-148. doi: 10.1097/MCC.0000000000000386
13. Lyons JD, Coopersmith CM. Pathophysiology of the Gut and the Microbiome in the Host Response. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(Suppl 1): S46-S49. doi: 10.1097/PCC.0000000000001046
14. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024; 19(2): 275-293. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w
15. Oami T, Shimazui T, Yumoto T, Otani S, Hayashi Y, Coopersmith CM. Gut integrity in intensive care: alterations in host permeability and the microbiome as potential therapeutic targets. *J Intensive Care*. 2025; 13(1): 16. doi: 10.1186/s40560-025-00786-y
16. Чернядьев С.А., Булаева Э.И., Кубасов К.А. Патогенетические аспекты развития пареза кишечника при перитоните. *Проблемы стоматологии*. 2016; 12(4): 84-89. [Chernyadyev SA, Bulaeva EI, Kubasov KA. Pathogenetic aspects of the development of intestinal paresis in peritonitis. *Problems of Dentistry*. 2016; 12(4): 84-89. (In Russ.)]. doi: 10.18481/2077-7566-2016-12-4-84-89
17. Assimakopoulos SF, Triantos C, Thomopoulos K, Fligou F, Maroulis I, Marangos M, et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection*. 2018; 46(6): 751-760. doi: 10.1007/s15010-018-1178-5
18. Wang SZ, Yu YJ, Adeli K. Role of gut microbiota in neuroendocrine regulation of carbohydrate and lipid metabolism via the microbiota-gut-brain-liver axis. *Microorganisms*. 2020; 8(4): E527. doi: 10.3390/microorganisms8040527
19. Farré R, Fiorani M, Abdu Rahiman S, Matteoli G. Intestinal permeability, inflammation and the role of nutrients. *Nutrients*. 2020; 12(4): 1185. doi: 10.3390/nu12041185
20. Хомяков Е.А., Рыбаков Е.Г. Послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; (3): 76-85. [Khomyakov EA, Rybakov EG. Postoperative paresis of the gastrointestinal tract. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017; (3): 76-85. (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia2017376-85
21. Chepurnykh EE, Shurygina IA, Shurygin MG. Enteral insufficiency in purulent inflammation in the abdominal cavity. *Advances in Health and Disease*. New York; 2025: 1-44.
22. Wu X, Yang J, Bao X, Wang Y. Toll-like receptor 4 damages the intestinal epithelial cells by activating endoplasmic reticulum stress in septic rats. *Peer J*. 2024; 12: e18185. doi: 10.7717/peerj.18185
23. Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract – revisited. *Scand J Gastroenterol*. 2014; 49(6): 681-689. doi: 10.3109/00365521.2014.898326
24. Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med*. 2014; 20(4): 214-223. doi:10.1016/j.molmed.2013.08.004
25. DiTommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal barrier in human health and disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(23): 12836. doi: 10.3390/ijerph182312836
26. Benton SM, Liang Z, Hao L, Liang Y, Hebbar G, Jones DP, et al. Differential regulation of tissue thiol-disulfide redox status in a murine model of peritonitis. *J Inflamm (Lond)*. 2012; 9(1): 36. doi: 10.1186/1476-9255-9-36
27. Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*. 2018; 34(1): 63-80. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.003
28. Wu X, Yang J, Bao X, Wang Y. Toll-like receptor 4 damages the intestinal epithelial cells by activating endoplasmic reticulum stress in septic rats. *Peer J*. 2024; 12: e18185. doi: 10.7717/peerj.18185
29. Rupani B, Caputo FJ, Watkins AC, Vega D, Magnotti LJ, Lu Q, et al. Relationship between disruption of the unstirred mucus layer and intestinal restitution in loss of gut barrier function after trauma hemorrhagic shock. *Surgery*. 2007; 141(4): 481-489. doi: 10.1016/j.surg.2006.10.008
30. Barker N, Clevers H. Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptors as markers of adult stem cells. *Gastroenterology*. 2010; 138(5): 1681-96. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.002
31. Паршин Д.С. Иммуногистохимические паттерны экспериментальной острой энтеральной недостаточности. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 6: 125. [Parshin DS. Immunohistochemical patterns of experimental acute enteric failure. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020; 6: 125 (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.30278
32. Волков Д.В., Стадников А.А., Тарасенко В.С., Чукина О.В., Корнилов С.А. Морфофункциональное состояние тонкой кишки при синдроме энтеральной недостаточности на фоне экспериментального пери-

- тонита и антиоксидантной терапии. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 2: 105. [Volkov DV, Stadnikov AA, Tarasenko VS, Chukina OV, Kornilov SA. Morphofunctional state of the small intestine in enteral insufficiency syndrome against the background of experimental peritonitis and antioxidant therapy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 2: 105. (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.24316
33. Шурыгина И.А., Чепурных Е.Е., Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г. Разработка шкалы оценки выраженности энтеральной недостаточности. *Современные проблемы науки и образования*. 2021; (5): 95. [Shurygina IA, Chepurnykh EE, Dremina NN, Shurygin MG. Development of a scale for assessing the severity of enteral insufficiency. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021; (5): 95. (in Rus.)]. doi: 10.17513/spno.31151
34. Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Фадеева Т.В., Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г. Использование блокаторов p38 MAPK в лечении экспериментального перитонита. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2024; 12(3): 32–39. [Chepurnykh EE, Shurygina IA, Fadeeva TV, Dremina NN, Shurygin MG. p38 MAPK inhibitors in the treatment of experimental peritonitis. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2024; 12 (3): 32–9. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-1198-2024-12-3-32-39
35. Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Трухан И.С. Способ прогнозирования энтеральной недостаточности при остром перитоните. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2023; 11(4): 17–35. [Chepurnykh EE, Shurygina IA, Shurygin MG, Dremina NN, Trukhan IS. Method for prediction of enteral insufficiency in acute peritonitis. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023; 11(4): 17–35. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-1198-2023-11-4-00-00
36. Tang AL, Shen MJ, Zhang GQ. Intestinal microcirculation dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and therapeutic interventions. *World J Emerg Med*. 2022; 13(5): 343-348. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.031
37. Cui YL, Wang L, Tian ZT, Lin ZF, Chen DC. Effect of rhubarb pre-treatment on intestinal microcirculation in septic rats. *Am J Chin Med*. 2014; 42(5): 1215-1227. doi: 10.1142/S0192415X14500761
38. Бубович Е.В., Дарвин В.В., Старцева О.Н., Нохрина С.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе энтеральной недостаточности. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2020; 4(46): 87-92. [Bubovich EV, Darvin VV, Startseva ON, Nokhrina SN. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of enteral insufficiency. *Bulletin of Surgut State University. Medicine*. 2020; 4(46): 87-92. (in Rus.)]. doi: 10.34822/2304-9448-2020-4-87-92
39. Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Шаульская Е.С., Шурыгин М.Г. Роль цитокинов в патогенезе развития распространённого гнойного перитонита. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 1(4): 177-182. [Chepurnykh EE, Shurygina IA, Shaul'skaja ES, Shurygin MG. Role of cytokines in the pathogenesis of diffuse bacterial peritonitis. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 1(4): 177-182. (In Russ.)]. doi: 10.12737/23029
40. Yoseph BP, Klingensmith NJ, Liang Z, Breed ER, Burd EM, Mittal R, et al. Mechanisms of intestinal barrier dysfunction in sepsis. *Shock*. 2016; 46(1): 52-59. doi: 10.1097/SHK.0000000000000565
41. Arumugam P, Saha K, Nighot P. Intestinal epithelial tight junction barrier regulation by novel pathways. *Inflamm Bowel Dis*. 2025; 31(1): 259-271. doi: 10.1093/ibd/izae232
42. Otani S, Coopersmith CM. Gut integrity in critical illness. *J Intensive Care*. 2019; 7: 17. doi: 10.1186/s40560-019-0372-6
43. Yumoto T, Oami T, Liang Z, Burd EM, Ford ML, Turner JR, et al. Intestinal epithelial-specific occluding deletion worsens gut permeability and survival following sepsis. *Shock*. 2025; 63(4): 597-605. doi: 10.1097/SHK.0000000000002531
44. Schreiber F, Arasteh JM, Lawley TD. Pathogen resistance mediated by IL-22 signaling at the epithelial-microbiota interface. *J Mol Biol*. 2015; 427(23): 3676-3682. doi: 10.1016/j.jmb.2015.10.013
45. Nevado R, Forcén R, Layunta E, Murillo MD, Grasa L. Neomycin and bacitracin reduce the intestinal permeability in mice and increase the expression of some tight-junction proteins. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015; 107(11): 672-676. doi: 10.17235/reed.2015.3868/2015
46. Haussner F, Chakraborty S, Halbgebauer R, Huber-Lang M. Challenge to the intestinal mucosa during sepsis. *Front Immunol*. 2019; 10: 891. doi: 10.3389/fimmu.2019.00891
47. Cerovic V, Bain CC, Mowat AM, Milling SW. Intestinal macrophages and dendritic cells: what's the difference? *Trends Immunol*. 2014; 35: 270-277. doi: 10.1016/j.it.2014.04.003
48. Amalakuhan B, Habib SA, Mangat M, Reyes LF, Rodriguez AH, Hinojosa CA, et al. Endothelial adhesion molecules and multiple organ failure in patients with severe sepsis. *Cytokine*. 2016; 88: 267-273. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.028
49. Alverdy JC, Krezalek MA. Collapse of the microbiome, emergence of the pathobiome, and the immunopathology of sepsis. *Crit Care Med*. 2017; 45(2): 337-347. doi: 10.1097/CCM.0000000000002172
50. Miller WD, Keskey R, Alverdy JC. Sepsis and the microbiome: A vicious cycle. *J Infect Dis*. 2021; 223(12 Suppl 2): S264-S269. doi: 10.1093/infdis/jiaa682
51. Karczewski J, Poniedziałek B, Adamski Z, Rzymyski P. The effects of the microbiota on the host immune system. *Autoimmunity*. 2014; 47(8): 494-504. doi: 10.3109/08916934.2014.938322
52. Williamson AJ, Alverdy JC. Influence of the microbiome on anastomotic leak. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021; 34(6): 439-446. doi: 10.1055/s-0041-1735276
53. Фадеева Т.В., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Ветохина А.В., Чепурных Е.Е., Шурыгин М.Г. Бактериальная транслокация при экспериментальном перитоните. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019; 4: 128-133. [Fadeeva TV, Shurygina IA, Dremina NN, Vetokhina AV,

Chepurnykh EE, Shurygin MG. Bacterial translocation in experimental peritonitis. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2019; (4): 128–133. (In Russ.).

54. Дремина Н.Н., Чепурных Е.Е., Фадеева Т.В., Шурыгина И.А. Бактериальная транслокация при перитоните. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 6: 48. [Dremina NN, Chepurnykh EE, Fadeeva TV, Shurygina IA. Bacterial translocation in peritonitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 6: 48. (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.28251

55. Li H, Limenitakis JP, Fuhrer T, Geuing MB, Lawson MA, Wyss M, et al. The outer mucus layer hosts a distinct intestinal microbial niche. *Nat Commun*. 2015; 6: 8292. doi: 10.1038/ncomms9292

56. Reintam Blaser A, Preiser JC, Fruhwald S, Wilmer A, Wernerman J, Benstoem C, et al. Gastrointestinal dysfunction in the critically ill: a systematic scoping review

and research agenda proposed by the Section of Metabolism, Endocrinology and Nutrition of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care*. 2020; 24(1): 224. doi: 10.1186/s13054-020-02889-4

57. Паршин Д.С., Топчиев М.А., Мисриханов М.К., Топчиев А.М., Пятаков С.Н., Чечухина О.Б., и др. Характеристика энтерального патобиома при распространенном гнойном перитоните, осложненным синдромом энтеральной недостаточности. *Современные проблемы науки и образования*. 2021; 4: 56. [Parshin DS, Topchiev MA, Misrikhanov MK, Topchiev AM, Pyatakov SN, Chechukhina OB, et al. Characteristics of the enteral pathobiome in disseminated purulent peritonitis complicated by enteral insufficiency syndrome. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020; 4: 56 (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.30960

#### Сведения об авторах

**Чепурных Елена Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, доцент, учёный секретарь, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»; e-mail: chepurnykh.ee@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

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

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

**Соколова Светлана Викторовна** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»; e-mail: soksv@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1153-0683>

#### Information about the authors

**Elena E. Chepurnykh** – Cand. Sc. (Med.), Docent, Academic Secretary, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Intermediate-Level Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University; e-mail: chepurnykh.ee@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

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

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

**Svetlana V. Sokolova** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Intermediate-Level Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University; e-mail: soksv@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1153-0683>

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *TRPM8* И МАРКЕРОВ ХОБЛ В ЛЕГКИХ КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СИГАРЕТНЫМ ДЫМОМ И ТАБАЧНЫМ АЭРОЗОЛЕМ

Тимкин П.Д.<sup>1</sup>,  
Киселёв М.А.<sup>1</sup>,  
Шаповалова Д.А.<sup>1</sup>,  
Наумов Д.Е.<sup>2</sup>,  
Линская П.М.<sup>1</sup>,  
Бородин Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (675001, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Горького, 101, Россия)

<sup>2</sup> ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675011, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Тимкин Павел Дмитриевич,  
e-mail: timkin.pasha@mail.ru

#### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается глобальной медико-социальной проблемой. Известно, что ионный канал *TRPM8*, являющийся рецептором холода, вовлечен в патогенез заболевания. Однако существующие экспериментальные модели ХОБЛ часто не включают верификацию изменений его экспрессии.

**Цель.** Смоделировать ХОБЛ-подобные изменения у крыс при ингаляционном воздействии сигаретного дыма и табачного аэрозоля, комплексно оценить морфологические изменения в легочной ткани и уровень экспрессии гена *TRPM8*, а также ключевых генов-маркеров ХОБЛ.

**Материалы и методы.** Самцов крыс линии Wistar разделили на контрольную и две экспериментальные группы ( $n = 30$ ). Ежедневно в течение 42 дней проводили ингаляционное воздействие: на первую группу — сигаретным дымом (СД), на вторую — табачным аэрозолем (ТА). На 42-й день выполняли гистологический анализ легких и оценку экспрессии маркерных генов ХОБЛ (*CCR3*, *CCL13*, *COL4A2*, *IL2RA*, *VWF*) и *TRPM8* методом ОТ-ПЦР.

**Результаты.** Воздействие СД вызывало значительные морфологические изменения: склероз (73,3 % животных), инфильтрат (100 %), эмфизема (56,7 %) и гиперплазия бокаловидных клеток (90 %) против контроля ( $p < 0,001$ ). ТА приводил к менее выраженным изменениям, а эмфизема отсутствовала. В группе СД отмечали достоверное повышение экспрессии: *COL4A2* в 63,5 раза, *IL2RA* в 7,9 раза, *CCL13* в 4,7 раза и *TRPM8* в 2,2 раза. В группе ТА экспрессия также значимо увеличилась: *COL4A2* в 9,6 раза, *IL2RA* в 3,0 раза, *CCL13* в 7,0 раза и *TRPM8* в 2,6 раза. СД вызывал более сильную экспрессию *COL4A2* и *IL2RA*, чем ТА.

**Заключение.** Модель с 42-дневным воздействием СД наиболее адекватно воспроизводит ХОБЛ-подобный фенотип. Важно, что обе использованные экспериментальные модели вызывают значимое увеличение транскрипции гена холодовых рецепторов *TRPM8*, что подтверждает его роль в патогенезе и открывает новые мишени для терапии.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, *TRPM8*, *CCR3*, *CCL13*, *COL4A2*, *IL2RA*, *VWF*, дифференциальная экспрессия генов

Статья поступила: 30.04.2025  
Статья принята: 25.11.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Тимкин П.Д., Киселёв М.А., Шаповалова Д.А., Наумов Д.Е., Линская П.М., Бородин Е.А. Сравнительный анализ экспрессии гена *TRPM8* и маркеров хобл в легких крыс при интоксикации сигаретным дымом и табачным аэрозолем. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 225-237. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.24

## COMPARATIVE ANALYSIS OF *TRPM8* GENE AND COPD MARKERS EXPRESSION IN RAT LUNGS FOLLOWING EXPOSURE TO CIGARETTE SMOKE AND TOBACCO AEROSOL

**Timkin P.D.<sup>1</sup>,  
Kiselev M.A.<sup>1</sup>,  
Shapovalova D.A.<sup>1</sup>,  
Naumov D.E.<sup>2</sup>,  
Linskaya P.M.<sup>1</sup>,  
Borodin E.A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Gorkogo St., 101, Amur region, Blagoveshchensk 675001, Russian Federation)

<sup>2</sup> Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration (Kalinina St., 22, Amur region, Blagoveshchensk 675011, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Pavel D. Timkin,**  
e-mail: timkin.pasha@mail.ru

### RESUME

**Background.** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) remains a global medical and social problem. The ion channel *TRPM8*, a cold receptor, is known to be involved in the pathogenesis of the disease. However, existing experimental COPD models often exclude verification of changes in its expression.

**Objective.** To model COPD-like changes in rats exposed to cigarette smoke and tobacco aerosol, with a comprehensive assessment of morphological changes in lung tissue and the expression level of the *TRPM8* gene, as well as key COPD marker genes.

**Materials and methods.** Male Wistar rats were divided into one control and two experimental groups ( $n = 30$ ). For 42 days, the first experimental group was subjected to daily inhalation exposure to cigarette smoke (CS), and the second group to tobacco aerosol (TA). On day 42, histological analysis of the lungs and assessment of the expression of COPD marker genes (*CCR3*, *CCL13*, *COL4A2*, *IL2RA*, *VWF*) and *TRPM8* were performed using RT-PCR.

**Results.** CS exposure caused significant morphological changes: sclerosis (73.3 % of animals), infiltrate (100 %), emphysema (56.7 %), and goblet cell hyperplasia (90 %) compared to control ( $p < 0.001$ ). TA led to less pronounced changes, and emphysema was absent. In the CS group, a significant increase in expression was observed: *COL4A2* by 63.5-fold, *IL2RA* by 7.9-fold, *CCL13* by 4.7-fold, and *TRPM8* by 2.2-fold. In the TA group, expression also increased significantly: *COL4A2* by 9.6-fold, *IL2RA* by 3.0-fold, *CCL13* by 7.0-fold, and *TRPM8* by 2.6-fold. CS induced a stronger expression of *COL4A2* and *IL2RA* compared to TA.

**Conclusion.** The model with 42-day CS exposure most adequately reproduces the COPD-like phenotype. Importantly, both experimental models caused a significant increase in the transcription of the cold receptor gene *TRPM8*, confirming its role in the pathogenesis and revealing new targets for therapy.

**Keywords:** COPD, *TRPM8*, *CCR3*, *CCL13*, *COL4A2*, *IL2RA*, *VWF*, differential gene expression

Received: 30.04.2025  
Accepted: 25.11.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Timkin P.D., Kiselev M.A., Shapovalova D.A., Naumov D.E., Linskaya P.M., Borodin E.A. Comparative analysis of *TRPM8* gene and copd markers expression in rat lungs following exposure to cigarette smoke and tobacco aerosol. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 225-237. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.24

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным ВОЗ за 2019 год, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) стала причиной 3,3 млн смертей, заняв третье место в рейтинге причин смертности. Основные факторы риска для данного заболевания включают генетические и эпигенетические изменения, а также воздействие факторов окружающей среды, особенно сигаретного дыма [1]. ХОБЛ отличается значительной гетерогенностью, которая проявляется в разнообразии клинических симптомов и эндотипов, что затрудняет диагностику и лечение. В настоящее время в качестве молекулярных мишеней для терапии ХОБЛ используются  $\beta$ 2-адренорецепторы, м-холинорецепторы, глюкокортикоидные рецепторы, циклические нуклеотидфосфодиэстеразы, специфичные к цАМФ, а также рецепторы интерлейкинов-4, -13, -33 и ионные каналы CFTR [2]. Традиционные универсальные подходы к лечению не учитывают индивидуальные особенности пациентов, что снижает их эффективность [3].

Холодовые рецепторы TRPM8, относящиеся к меластатиновому подсемейству ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом [4], могут представлять собой перспективную альтернативу как для терапии, так и для диагностики ХОБЛ, поскольку играют роль в различных патологических процессах, характерных для данного заболевания. Спектр активирующих температур для TRPM8 несколько различается по данным разных авторов, но в среднем составляет 8–28°C, с оптимумом активности при 10°C. Известно, что воздействие низких температур на дыхательные пути может приводить к повреждению респираторного эпителия, а также TRPM8-опосредованному высвобождению воспалительных медиаторов и привлечению воспалительных клеток в дыхательные пути [5]. Кроме этого, стимуляция TRPM8 может вызывать увеличение продукции муцина MUC5AC за счет сигнального каскада, включающего повышение внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$ , активацию фосфолипазы C (PLC), осуществляющей гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата (PIP2) на инозитол-трифосфат (IP3) и диацилглицерол (DAG), активирующий протеинкиназу C (PKC). Снижение PIP2 и активация PKC приводят к диссоциации меристоилированного аланин-богатого субстрата киназы C (MARCKS) от клеточной мембраны, что ослабляет актиновый барьер и облегчает экзоцитоз везикул с муцином [6].

Примечательно, что TRPM8 также могут активироваться под действием пылевых частиц и сигаретного дыма – основных этиологических факторов ХОБЛ. При этом основную роль в данном процессе, по-видимому, играют исходно содержащиеся в дыме и вторично образующиеся в клетках при его воздействии активные формы кислорода [5, 7].

Экспериментальное блокирование TRPM8 существенно снижало число клеток и концентрацию MIP-2 в бронхоальвеолярном лаваже, экспрессию фосфорилированных форм киназ, регулируемых внеклеточным

сигналом (ERK), и N-терминальных киназ транскрипционного фактора c-Jun (JNK), а также уровень воспалительной инфильтрации и повреждений в тканях легких мышей на фоне 7-дневной экспозиции с сигаретным дымом. Более того, все перечисленные изменения были более выражены при экспозиции особей с дымом от сигарет с ментолом (агонистом TRPM8), по сравнению с условиями, в которых использовали дым обычных сигарет [8].

По-видимому, сигаретный дым может повышать экспрессию TRPM8 в респираторном тракте, что было зафиксировано в экспериментах у мышей при субхроническом воздействии (1,5 сигареты в день, 7 дней) [8], а также у крыс при интенсивной экспозиции (10 сигарет в час, 6 часов в день, 40 дней) [9]. Увеличенная экспрессия мРНК и белка TRPM8 была зафиксирована и в бронхиальном эпителии больных ХОБЛ, по сравнению со здоровыми лицами [6].

Как известно, одним из подходов к изучению механизмов развития ХОБЛ является моделирование заболевания у лабораторных животных за счет продолжительного воздействия на органы дыхания сигаретного дыма [10]. Данные модели позволяют воспроизводить ХОБЛ-подобные воспалительные процессы в легочной ткани животных, что позволяет изучать особенности патогенеза ХОБЛ в контролируемых условиях, в том числе, проводить анализ дифференциальной экспрессии генов [11–13]. При этом эффективность моделирования патологии может оцениваться не только по морфологическим критериям, но и по специфическим изменениям экспрессии маркерных генов в паренхиме легких. В качестве таких ключевых маркеров могут быть использованы гены рецептора СС-хемокинов типа 3 (CCR3), СС-хемокинового лиганда типа 13 (CCL13),  $\alpha$ 2-цепи коллагена IV типа (COL4A2),  $\alpha$ -субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL2RA) и фактора Виллебранда (VWF), дифференциальная экспрессия которых ранее была выявлена у больных ХОБЛ с помощью транскриптомного секвенирования и впоследствии подтверждена в модели заболевания у крыс методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией [14].

Учитывая отсутствие подходящих моделей ХОБЛ с доказанной повышенной экспрессией TRPM8, **целью исследования** являлось моделирование ХОБЛ-подобных изменений в респираторной системе крыс при воздействии сигаретного дыма или табачного аэрозоля с верификацией специфических молекулярных и морфологических биомаркеров заболевания, а также уровня экспрессии гена TRPM8 в каждой из моделей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводился на базе Амурской государственной медицинской академии в течение 42 суток. Использовались крысы мужского пола, линии Wistar (8–10 недель, 250–300 г). Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований (выписка

из протокола № 2 от 26 июня 2023 г). Воздействие дыма и аэрозоля на животных осуществлялось в герметичной пластиковой камере объемом 9 литров, снабженной двумя вентиляционными отверстиями диаметром 1 см каждое, расположенными на съемной крышке для обеспечения воздухообмена и предотвращения избыточного давления.

В эксперименте участвовали три группы крыс: контрольная, первая экспериментальная и вторая экспериментальная, каждая группа состояла из 30 животных. Контрольная группа не подвергалась воздействию, животные из первой экспериментальной группы получали сигаретный дым (сигареты с фильтром «Максим красный», ООО «Империал Табакко», никотин – 0,7 мг/сиг), а во второй экспериментальной группе проводили экспозицию с табачным аэрозолем (никотин – 0,7 мг/стик нео™, система нагрева табака glo™, Группа компаний ITMS).

Дым/аэрозоль получали из одной сигареты или одного стика с использованием самостоятельно изготовленного шприцевого насоса. Объем затяжки составлял 35 мл, продолжительность – 2 с. После каждой затяжки сигарету гасили, а стик выдерживали для остывания нагревательного элемента; полученный дым/аэрозоль вводили в экспозиционную камеру. Процедуру повторяли с интервалом 3 минуты (12 затяжек) для сигареты и 2 минуты 50 секунд (14 затяжек) для стика, что обеспечивало полное использование одного изделия при одинаковом общем времени экспозиции 40 минут для всех животных.

Нагрев табака до 350°C в специальных системах не приводит к образованию новых соединений, которых бы не было в сигаретном дыме, при сжигании того же самого табака. Химические различия между аэрозолем и дымом в основном носят количественный, а не качественный характер: аэрозоль содержит то же множество соединений, но в значительно меньших количествах, за исключением небольшой группы веществ, повышенный уровень которых в табачном аэрозоле объясняется главным образом наличием глицерина в рецептуре [15].

Каждую крысу ежедневно подвергали воздействию дыма от одной сигареты или одного стика в течение 40 минут. На 42-й день животные были выведены из эксперимента путем дислокации цервикальных позвонков под хлороформным наркозом.

Выбор 42-дневного срока интоксикации крыс основан на необходимости моделирования устойчивых патологических изменений, характерных для ранних стадий ХОБЛ у человека. Этот период является минимально достаточным для развития выраженного воспаления, окислительного стресса и начала ремоделирования дыхательных путей [16].

Доза курения (1 сигарета в день) была определена в результате предшествующих пилотных наблюдений, установивших, что большая доза ( $\geq 2$  сигарет в день) в тестируемых условиях приводила к частой преждевременной смертности у животных. Мы не использовали липополисахариды и инфекционные патогены при

моделировании ХОБЛ с целью достижения этиологической релевантности и воссоздания естественного течения патологии без существенного искажения воспалительного ответа [17].

Легкие изымали для гистологической оценки и анализа уровней экспрессии *CCR3*, *CCL13*, *COL4A2*, *IL2RA*, *VWF* и *TRPM8*. Ткани легких фиксировали в 10 % формалине, обезжовивали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Окраска проводилась гематоксилином и эозином. Полученные препараты исследовали с помощью микроскопии. При микроскопии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивали характерные гистопатологические маркеры хронического воспаления легочной ткани: воспалительную инфильтрацию (лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги) перибронхиально и периваскулярно, ремоделирование дыхательных путей (утолщение стенок бронхов, гиперплазия бокаловидных клеток), деструкцию альвеолярных перегородок (эмфизема) и развитие интерстициального фиброза. Статистический анализ частоты морфологических изменений проводили в среде R (версия 4.4.2; R Foundation for Statistical Computing). Для выявления общих различий в частоте встречаемости морфологических изменений между тремя опытными группами применяли точный критерий Фишера – Фримена – Холтона (функция *fisher.test* из пакета *stats*), который является предпочтительным методом для таблиц сопряженности 2x3 при наличии нулевых или малых ожидаемых частот. В случае выявления статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ) проводили попарные апостериорные сравнения с использованием точного критерия Фишера для таблиц 2x2 с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

Из оставшихся тканей легких выделяли тотальную РНК с использованием набора RNA Solo (Евроген, Россия). Концентрацию тотальной РНК после ДНКазной обработки измеряли на спектрофотометре NanoDrop (ThermoFisher Scientific, США). Оценку качества выделенной РНК проводили с помощью гель-электрофореза в 2 % агарозном геле, визуализируя полосы 28S и 18S рРНК с использованием системы гель-документирования Gel Doc™ EZ Imager (Bio-Rad, США). Качественные образцы без признаков деградации РНК имели четко выраженные интактные полосы 28S и 18S рРНК и соотношение их интенсивности, близкое к 2:1. Из выделенной РНК получали кДНК методом обратной транскрипции (ОТ) с использованием набора ОТ-MULV (Биолабмикс, Россия). В дальнейшем была проведена количественная ПЦР для всех генов с использованием набора HS-qPCR SYBR-BLUE (Биолабмикс, Россия). В результате обратной транскрипции с олиго(dT) праймерами было получено достаточное количество кДНК для *CCR3*, *CCL13* и *18S*, а для генов *COL4A2*, *IL2RA*, *TRPM8*, *VWF* была проведена ген-специфическая ОТ. Лocus *18S* служил в качестве конститутивного (референсного) гена, как наиболее стабильный при воспалительных процессах в легких [14], и в дальнейшем использовался для расчета нормализованных значений экспрессии

интересующих генов. ПЦР в реальном времени предусматривала проведение анализа кривой плавления после завершения реакции (Рис. 1). Анализ пиков плавления проводили для подтверждения специфичности амплификации и отсутствия неспецифических продуктов или димеров праймеров. Амплификация шести целевых генов проводилась в отдельных пробирках. После завершения стадии элонгации, амплификатор регистрировал интенсивность флуоресценции с последующим построением производных кривых плавления. Наличие единственного узкого пика на каждой производной кривой для всех шести анализов свидетельствовало об амплификации специфичного продукта и отсутствии побочных продуктов ПЦР.

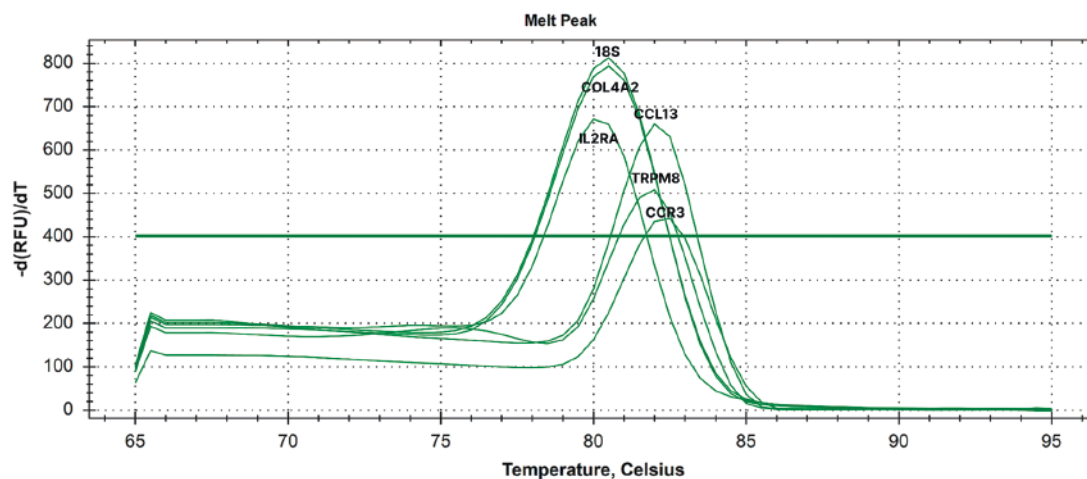
Наличие единственного пика у каждого из шести генов указывает на то, что праймеры преимущественно амплифицируют целевой участок ДНК.

Полученные образцы анализировали в четырехкратных повторях на амплификаторе CFX96 (BioRad,

США), при этом использовали олигонуклеотиды, указанные в таблице 1 [14]. Как отмечалось ранее, маркерные гены *CCR3*, *CCL13*, *VWF*, *COL4A* и *IL2RA* были отобраны на основании результатов исследования, в ходе которого проводили дифференциальный анализ экспрессии различных генов в легочной ткани, ассоциированных с развитием ХОБЛ-подобного состояния.

Амплификацию проводили при следующих температурных режимах: начальная денатурация – при 96°C в течение 2 мин, затем 32 цикла при температурно-временном режиме: денатурация – при 94°C – 30 сек, отжиг праймеров при 60°C – 40 сек, элонгация – при 70°C в течение 1 мин; финальная элонгация – при 70°C в течение 2 мин.

Статистические расчеты относительной экспрессии целевых генов методом  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  проводили с использованием веб-сервиса qRAT [18], с его плагином для анализа ddCq [19, 20].



**РИС. 1.**

Пики плавления для продуктов генов *CCR3*, *CCL13*, *COL4A2*, *IL2RA*, *TRPM8*, *18S* (компиляция шести графиков)

**FIG. 1.**

Melting peaks for *CCR3*, *CCL13*, *COL4A2*, *IL2RA*, *TRPM8*, *18S* gene products (compilation of six graphs)

**ТАБЛИЦА 1**  
**ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ**

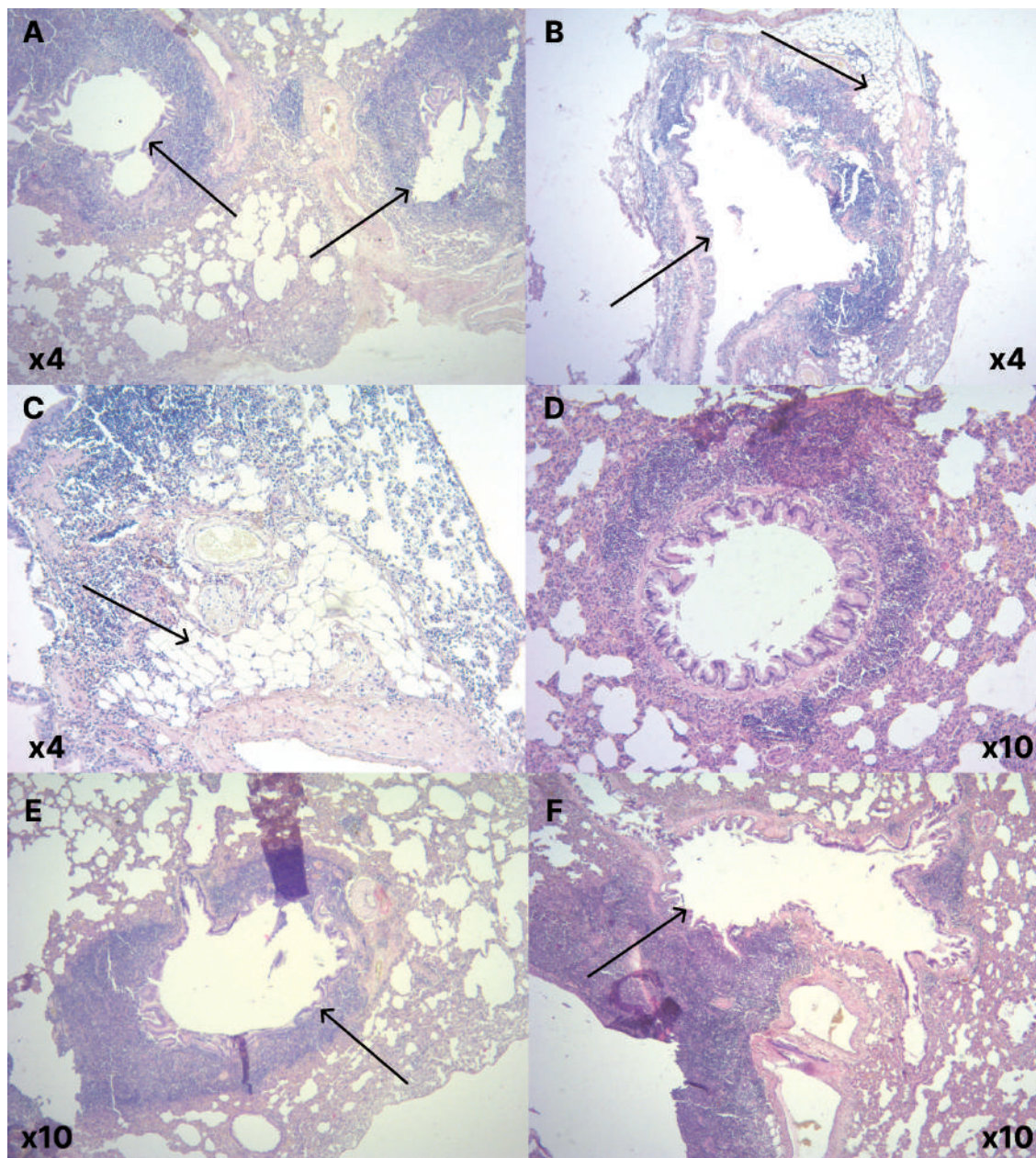
**TABLE 1**  
**PRIMER SEQUENCES**

Локус	Прямой праймер	Обратный праймер	Длина ампликона
<i>CCR3</i>	CCTGCTGACAATCGACAGGTA	GCTGCCAATACTGCAAGACC	120
<i>CCL13</i>	TCAGTGTTACCCCCAGTCAC	GGACACTGGCTGCTTGTGAT	101
<i>VWF</i>	CCTTGTAAGTGCTCGTCT	GCAAGTTCAGTTGACCAGG	88
<i>COL4A2</i>	CGAGAGGCGTCTCTGGATTC	TGCGTAAGTTCGCTTTCT	200
<i>IL2RA</i>	CCATAGTACCCGGCTGTTGG	CCGTTCTTGTAGGAGAGGGC	91
<i>TRPM8</i>	GCAAGTTCAGTTGACCAGG	TGAAGAGTGAAGCCGGAATAC	109
<i>18S</i>	CTTAGAGGGACAAGTGCG	GGACATCTAAGGGCATCACA	70

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее явные морфологические изменения в легких были выявлены у животных, получавших сигаретный дым. Так, была установлена бокаловидно-клеточная гиперплазия, что, по всей видимости, является следствием инфильтрации нейтрофилами при дегрануляции которых высвобождается

нейтрофильная эластаза и катепсин G (Рис. 2D) [21]. В мышечной оболочке подслизистого слоя бронхов наблюдались гипертрофия и гиперплазия миоцитов, что обусловлено уменьшением количества гранул гликогена в мышечных клетках бронхиол (Рис. 3А, 3D) [22]. Со стороны сосудов отмечались значительные изменения, проявляющиеся в пролиферации интимы и фиброэластозе, приводящим к резкому сужению



**РИС. 2.**

Гистологические снимки легких крысы, подвергшейся хроническому воздействию сигаретного дыма (световая микроскопия, увеличение x4 и x10, окраска гематоксилином и эозином). На всех снимках отмечается серозно-лейкоцитарный инфильтрат в альвеолах, склероз легочной ткани, полнокровие и сужение просвета сосудов; А, В, Е, F – бронхоэктазы; В, С – очаги эмфизематозного изменения легочной ткани с бронхоэктазами, участки перерастяжения альвеол; D – утолщение стенок бронха.

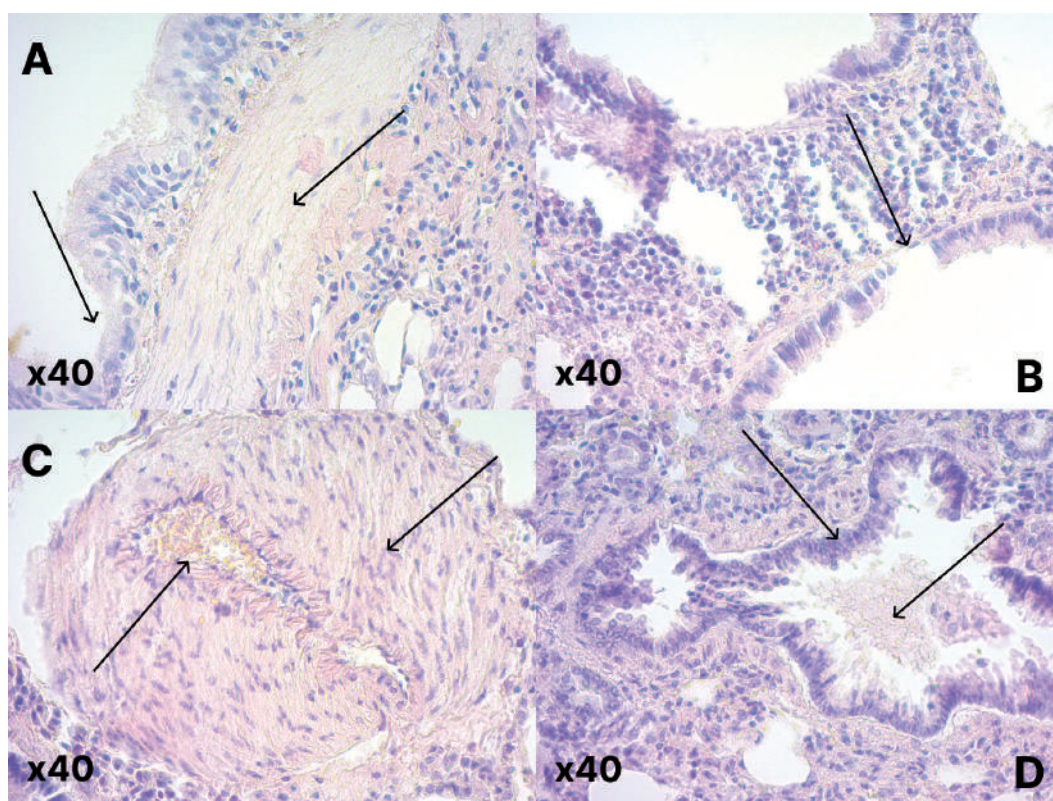
**FIG. 2.**

Histological images of the lungs of a rat chronically exposed to cigarette smoke (light microscopy, magnification x4 and x10, stained with hematoxylin and eosin). All images show serous-leukocytic infiltrate in the alveoli, sclerosis of the lung tissue, plethora and narrowing of the vascular lumen; A, B, E, F – bronchiectasis; B, C – foci of emphysematous changes in the lung tissue with bronchioectasia, areas of alveolar overstretching; D – thickening of the bronchial walls.

просвета (Рис. 3С). Пролiferация интимы сосудов в данном случае обусловлена гиперплазией гладкомышечных клеток и накоплением эластических и коллагеновых волокон, что происходит вследствие повреждения эндотелия интимы, повышения давления в системе легочной артерии и гипоксии [23] (Рис. 3С). Утолщение стенок бронхов (Рис. 2D, 3A, 3D) связано с несколькими патофизиологическими процессами, включая воспаление, гипертрофию слизистых желез, фиброз и отек. Десквамация эпителия (Рис. 3В) и плоскоклеточная метаплазия (Рис. 3А) являются результатом повреждения, вызванного хроническим воздействием сигаретного дыма и активацией репаративных процессов. Наблюдалась гиперплазия и гипертрофия желез, склерозирование легочной ткани (Рис. 2А, 2Е, 3А, 3D). Возникло эмфизематозное изменение легочной ткани, предположительно, индуцированное нейтрофильными протеазами, включая нейтрофильную эластазу, протеиназу 3 и катепсин G, приводящим к повреждению окружающих тканей. Кроме того, роль в развитии эмфиземы может играть эластаза макрофагов, активность которой увеличивается

на фоне курения, при этом ее действие не подавляется  $\alpha 1$ -антитрипсином, что позволяет этому ферменту разрушать антипротеазы (Рис. 2В и 2С) [24]. На фоне воздействия табачного аэрозоля изменения в легких были менее выраженными: наблюдалась инфильтрация воспалительных клеток, полнокровие сосудов, ремоделирование легочной ткани (Рис. 5А, 5В, 5С). Патологических изменений (склероз легочной ткани, эмфизематозное изменение, бокаловидно-клеточная гиперплазия) в легких у крыс из интактной группы не наблюдалось (Рис. 4А, 4В).

Воздействие сигаретного дыма вызывает наиболее выраженные патологические изменения легочной ткани (склероз, инфильтрат, эмфизема, гиперплазия) по сравнению с интактной группой ( $p < 0,001$ ). Табачный аэрозоль также приводит к значимым изменениям, но в меньшей степени: он вызывает склероз и инфильтрат, но не эмфизему, а его влияние статистически слабее, чем у дыма ( $p < 0,001$  в попарных сравнениях). Таким образом, традиционное курение оказывает более разрушительное воздействие на лёгкие, чем использование табачного аэрозоля (Табл. 2).



**РИС. 3.**

Гистологические снимки легких крысы, подвергшейся хроническому воздействию сигаретного дыма (световая микроскопия, увеличение  $\times 40$ , окраска гематоксилином и эозином). А – плоскоклеточная метаплазия эпителия бронха, гипертрофия и гиперплазия миоцитов; В – десквамация мерцательного эпителия; С – полнокровие, склероз и фиброэластоз сосуда, утолщение мышечного слоя, повышенная инфильтрация периваскулярной ткани; D – бокаловидно-клеточная гиперплазия, лейкоцитарный инфильтрат в просвете бронха.

**FIG. 3.**

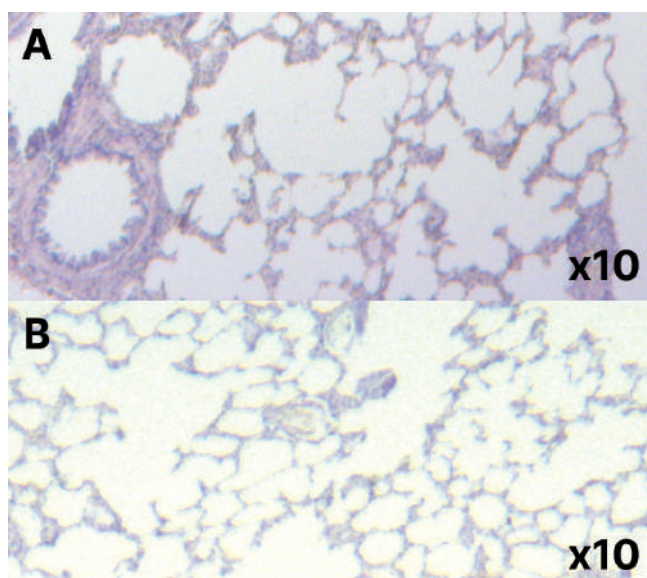
Histological images of the lungs of a rat chronically exposed to cigarette smoke (light microscopy, 40x magnification, hematoxylin and eosin staining). A – squamous cell metaplasia of the bronchial epithelium, hypertrophy and hyperplasia of myocytes; B – desquamation of the ciliated epithelium; C – plethora, sclerosis and fibroelastosis of the vessel, increased infiltration of perivascular tissue; D – goblet cell hyperplasia, leukocyte infiltrate in the bronchial lumen.

**ТАБЛИЦА 2**  
**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

**TABLE 2**  
**PREVALENCE OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN LABORATORY ANIMALS**

Морфологическое изменение	Группы (n = 30)	% (n) с изменением	p-value (критерий Фишера – Фримена – Холтона)	Попарные сравнения (p-value с поправкой Бонферрони)
1. Склероз легочной ткани	Интактная	0 (0)	< 0,001	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,024$ (не знач.) $p_3 < 0,001$
	Сигаретный дым	73,3 (22)		
	Табачный аэрозоль	20,0 (6)		
2. Серозно-лейкоцитарный инфильтрат	Интактная	10,0 (3)	< 0,001	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	Сигаретный дым	100 (30)		
	Табачный аэрозоль	70,0 (21)		
3. Эмфизематозное изменение	Интактная	0 (0)	< 0,001	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ (не знач.) $p_3 < 0,001$
	Сигаретный дым	56,7 (17)		
	Табачный аэрозоль	0 (0)		
4. Бокаловидно-клеточная гиперплазия	Интактная	0 (0)	< 0,001	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	Сигаретный дым	90,0 (27)		
	Табачный аэрозоль	30,0 (12)		

**Примечания:** \*Интактная vs. Дым ( $p_1$ ), Интактная vs. Аэрозоль ( $p_2$ ), Дым vs. Аэрозоль ( $p_3$ ).



**РИС. 4.**  
Гистологические снимки легких крысы интактной группы (световая микроскопия, увеличение 10х, окраска гематоксилином и эозином). А, В – легкие без патологических изменений.

**FIG. 4.**  
Histological images of the lungs of rats from the intact group (light microscopy, 10x magnification, hematoxylin and eosin staining). A, B – lungs without pathological changes.

Экспрессию VWF определить не удалось, вероятно, из-за очень низкой концентрации транскриптов этого гена в исследуемом образце. Несмотря на выполнение ген-специфичной обратной транскрипции, направленной на повышение специфичности реакции, результат остался отрицательным. Полученные результаты

анализа относительного уровня экспрессии прочих генов (за исключением CCR3) демонстрировали повышение их транскрипции в обеих экспериментальных группах по отношению к контрольной (Рис. 6).

При сравнении экспериментальных групп относительно друг друга, наблюдали отсутствие статистически значимых различий для большинства генов, за исключением COL4A2 и IL2RA, которые в большей степени экспрессировались в группе, подвергнутой действию сигаретного дыма (в 1,7 ( $p < 0,001$ ) и 1,5 раза ( $p = 0,04$ )). Такие различия указывают на более выраженный эффект сигаретного дыма, по сравнению с табачным аэрозолем, на провоспалительную реакцию, опосредованную через IL2RA и повышенную транскрипцию COL4A2, который отвечает за образование коллагена (Рис. 6).

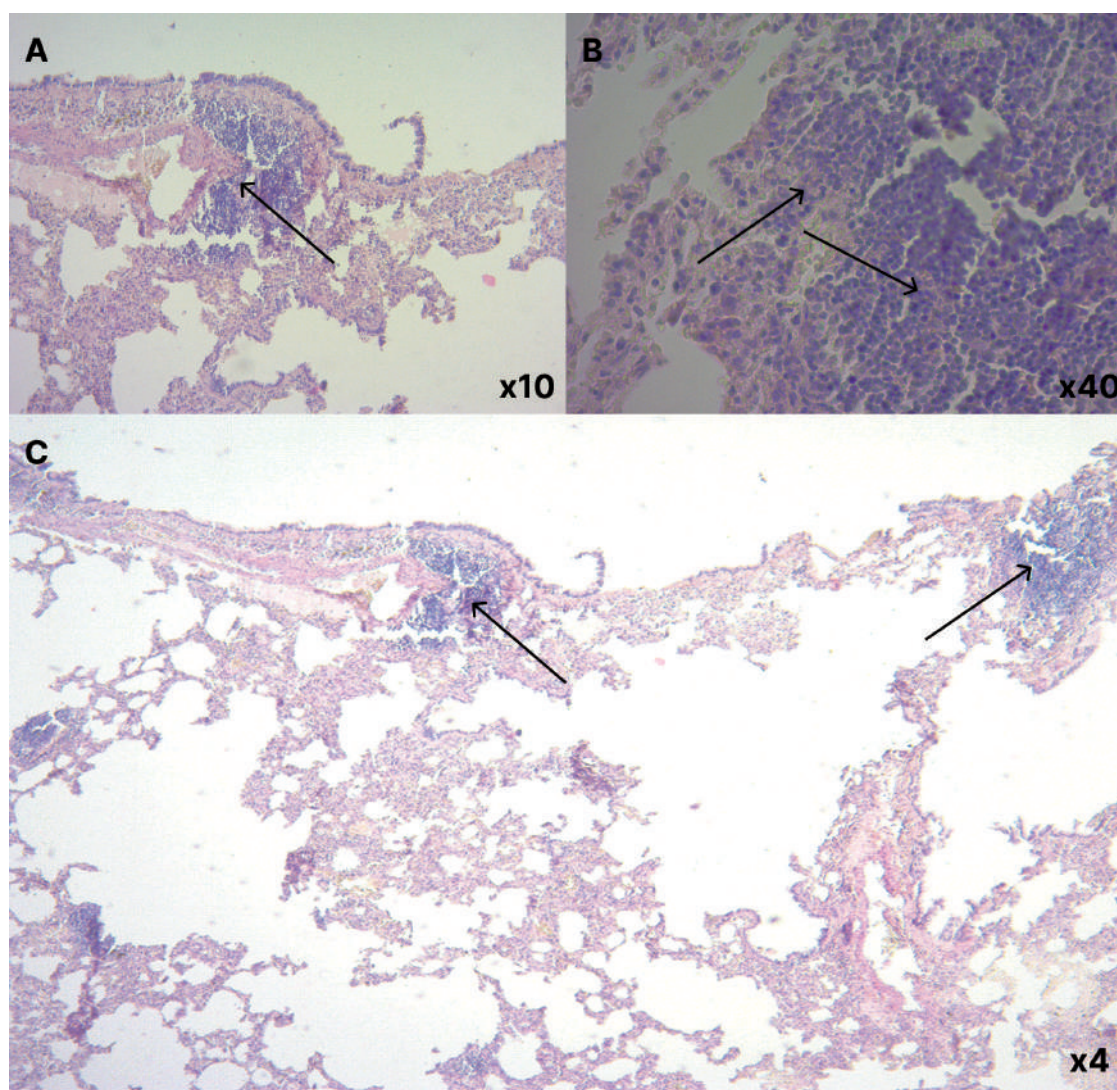
Локус CCR3 в обеих экспериментальных группах имел незначительное изменение (Рис. 6) экспрессии. Известно, что рецептор CCR3 играет важную роль в развитии аллергических реакций и бронхиальной астмы, проявляя активную экспрессию в базофилах, эозинофилах, а также в Th2 лимфоцитах и эпителиальных клетках, выстилающих респираторный тракт. Таким образом, его низкая экспрессия указывает на отсутствие аллергического воспаления в респираторном тракте крыс с ХОБЛ-подобным состоянием, что, несмотря на противоречие с данными Guan Q. et al., [14] в целом характерно для ХОБЛ [25].

CCL13 и IL2RA, также как и CCR3, вовлечены в различные иммунные механизмы, ассоциированные с воспалением. CCL13, также известный как MCP-4 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-4), представляет собой CC-хемокин, обладающий значительной хемоаттрактантной активностью в отношении моноцитов, эозинофилов и базофилов. Данный хемокин в значительной

степени ассоциирован с аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, но может играть роль и при ХОБЛ [26]. Продукция CCL13 может быть индуцирована воспалительными цитокинами, включая интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [27]. Полученные данные демонстрируют статистически значимые различия в воздействии табачного аэрозоля и сигаретного дыма на экспрессию хемокина CCL13, что подтверждает достоверность наблюдаемых эффектов. Более выражена экспрессия CCL13 при воздействии табачного аэрозоля 7,0-кратное увеличение ( $p < 0,05$ ) в то время как при воздействии сигаретного дыма 4,7-кратное увеличение ( $p < 0,001$ ).

В то же время для *IL2RA* наблюдалась противоположная картина: экспрессия этого гена увеличивалась

в 7,9 раза в группе, получавшей сигаретный дым ( $p < 0,001$ ) (Рис. 6), и в 3,0 раза ( $p < 0,001$ ) в группе, получавшей табачный аэрозоль (Рис. 6). Альфа-цепь рецептора интерлейкина-2 (IL2RA или CD25) играет ключевую роль в патогенезе аутоиммунных и онкологических заболеваний, а повышенная экспрессия данного белка является маркером активации Т-клеток. CD25 может также быть обнаружен в нелимфоидных тканях, таких как альвеолярные макрофаги, клетки Купфера, клетки Лангерганса. Роль данного рецептора в развитии ХОБЛ ещё предстоит выяснить, однако имеются исследования, демонстрирующие повышенное содержание растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) в сыворотке у курящих лиц. Воспаление, индуцированное сигаретным дымом, играет центральную



**РИС. 5.** Гистологические снимки легких крысы, подвергшейся хроническому воздействию табачного аэрозоля (световая микроскопия, увеличение  $\times 4$ ,  $\times 10$ ,  $\times 40$ , окраска гематоксилином и эозином). А, В, С – лимфоидная инфильтрация, А – периваскулярная инфильтрация, утолщение интимы сосуда, склероз и полнокровие сосуда.

**FIG. 5.** Histological images of the lungs of a rat chronically exposed to tobacco aerosol (light microscopy, magnification  $\times 4$ ,  $\times 10$ ,  $\times 40$ , stained with hematoxylin and eosin). A, B, C – lymphoid infiltration, A – perivascular infiltration, thickening of the vascular intima, sclerosis and vascular congestion.

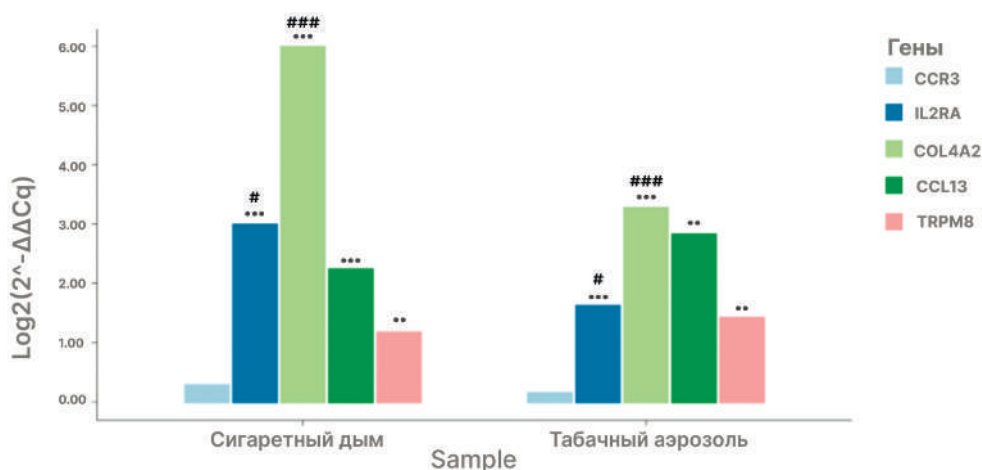


РИС. 6.

График анализа экспрессии генов в экспериментальных группах по сравнению с контролем (по вертикальной оси  $\text{Log}_2(2^{-\Delta\Delta Cq})$ ).

Статистически значимые отличия \*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,05$  – по отношению к контролю; ###  $p < 0,001$ , #  $p < 0,05$  – по отношению экспериментальных групп к друг другу

FIG. 6.

Graph of gene expression analysis in experimental groups versus control (on the vertical axis  $\text{Log}_2(2^{-\Delta\Delta Cq})$ ).

Statistically significant differences \*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,05$  – in relation to control; ###  $p < 0,001$ , #  $p < 0,05$  – in relation of experimental groups to each other.

роль в ремоделировании дыхательных путей и повреждении легочной ткани. Исследования показывают, что даже после прекращения курения воспалительные процессы в легких продолжают сохраняться, что указывает на возможное присутствие аутоиммунных факторов при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Это позволяет предположить, что повышенная концентрация sIL-2R в сыворотке может свидетельствовать о том, что сигаретный дым способствует возникновению и прогрессированию ХОБЛ через активацию Т-клеток [28].

Значительное повышение экспрессии *COL4A2* наблюдалось в обеих экспериментальных группах: в группе, получавшей сигаретный дым, оно составило 63,5 раза ( $p < 0,001$ ) (Рис. 6), а в группе, получавшей табачный аэрозоль — 9,6 раз ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой (Рис. 6). Это обусловлено несколькими патофизиологическими процессами, среди которых особенно значимы хроническое воспаление и повреждение легочной ткани. В ответ на воспалительные сигналы происходит увеличение синтеза коллагена для попытки восстановления повреждений [29]. Известно, что ХОБЛ может сопровождаться развитием фиброза, в котором *COL4A2* выполняет критическую роль как основной компонент внеклеточного матрикса. Нарушение структуры внеклеточного матрикса может приводить к избыточному отложению коллагена в тканях и утолщению базальных мембран. Дополнительно, гипоксия, часто наблюдаемая при ХОБЛ, может активировать сигнальные пути, ответственные за синтез коллагена, через активацию гипоксически индуцируемых факторов транскрипции. На основании полученных данных можно заключить, что сигаретный дым оказывал большее влияние на экспрессию коллагена, по сравнению с табачным аэрозолем.

Увеличение синтеза мРНК *TRPM8* по сравнению с контролем, было сопоставимо между группой, получавшей сигаретный дым (2,2 раза,  $p = 0,006$ ) (Рис. 6), и группой, получавшей табачный аэрозоль (2,6 раза,  $p = 0,002$ ) (Рис. 6). Известно, что холодный воздух, ментол и твердые частицы, содержащиеся в сигаретном дыме, могут инициировать воспалительные реакции через опосредуемый *TRPM8* сигнальный путь PKC/NF- $\kappa$ B в первичных эпителиальных клетках дыхательных путей. При этом результатом активации *TRPM8* является повышенная экспрессия множества цитокинов и хемокинов, таких как IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и TNF- $\alpha$ . [30].

Исследования, посвященные полиморфизмам гена *TRPM8*, также подтверждают его значимую роль в патогенезе ХОБЛ. В частности, полиморфизм *TRPM8* rs2052030 может оказывать влияние на предрасположенность к развитию ХОБЛ, а носители аллеля С по полиморфизму rs11562975 предрасположены к формированию прогрессирующей бронхиальной обструкции [31, 32].

К основным недостаткам проведенного исследования можно отнести то, что экспрессию маркеров ХОБЛ и *TRPM8* оценивали только на уровне мРНК, что может не отражать изменений экспрессии соответствующих белков вследствие посттранскрипционной регуляции. В исследовании не проводили измерение числа лейкоцитов и воспалительных маркеров в бронхоальвеолярном лаваже, а также не оценивали системный уровень воспаления. Кроме того, для полученных гистологических препаратов не выполняли количественный морфометрический анализ. Тем не менее, выявленные на молекулярном уровне изменения экспрессии мРНК, а также морфологические особенности лёгочной ткани

после воздействия сигаретного дыма, свидетельствуют о формировании патологического фенотипа, релевантного модели ХОБЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании мы протестировали моделирование ХОБЛ-подобного состояния у крыс с помощью ингаляции табачных сигарет и табачного аэрозоля, генерируемого системами нагревания табака. Несмотря на то, что создание модели ХОБЛ у животных с использованием сигаретного дыма часто также включает ингаляции липополисахаридов [33], нами была выбрана модель заболевания, развивающаяся только при воздействии сигаретного дыма, поскольку она проще, менее затратная и лучше подходит для моделирования стабильной ХОБЛ [34]. Некоторые исследования показывают, что увеличенное количество клеток в бронхоальвеолярном лаваже, повышенная экспрессия IL-6 и эмфизематозные изменения легочной паренхимы появляются уже через 1 месяц экспозиции с сигаретным дымом при интенсивности экспозиции 0,00103 сиг./л/мин и суточной дозе 0,124 сиг./л [35], тогда как в нашем случае значения интенсивности и дозы составили 0,00278 сиг./л/мин. и 0,11 сиг./л соответственно.

В нашем эксперименте, крысы, получавшие табачный аэрозоль, демонстрировали умеренные морфологические изменения в легких, тем не менее, по данным Nitta N.A. et al. при 6-месячной экспозиции мышей с табачным аэрозолем изменения были сопоставимы с теми, что наблюдались у особей, получавших ингаляции сигаретного дыма. Кроме того, на фоне экспозиции с табачным аэрозолем в бронхоальвеолярном лаваже значимо возрастало количество нейтрофилов и лимфоцитов [36]. Таким образом, вероятно, что индукция ХОБЛ-подобного фенотипа с помощью табачного аэрозоля должна занимать больше времени, и 6-недельной экспозиции было недостаточно для развития выраженных морфологических нарушений.

На фоне действия сигаретного дыма и табачного аэрозоля было зафиксировано увеличение экспрессии большинства маркерных генов ХОБЛ в тканях легких. При этом, в отличие от прочих генов, экспрессия *CCR3* не возрастала. Данная особенность может быть обусловлена тем, что в работе Guan Q. et al. [14], для моделирования ХОБЛ воздействие сигаретного дыма комбинировали с назальной инстилляцией инфекционного патогена (*Klebsiella pneumoniae*), тогда как наша модель не предусматривала проведения дополнительной стимуляции живыми бактериями или компонентами их клеточной стенки. Кроме того, мы не смогли оценить экспрессию гена *VWF*, что может быть связано с особенностями использованных праймеров и других реагентов для проведения ОТ-ПЦР.

Важно подчеркнуть, что данная работа была направлена не только на моделирование ХОБЛ, но также на верификацию повышенной транскрипции *TRPM8* в конкретных моделях у крыс, с целью дальнейшего изучения

роли данного катионного канала в развитии заболевания. Важно отметить, что ранее гиперэкспрессия *TRPM8* была зафиксирована либо при краткосрочной экспозиции с сигаретным дымом, не способной вызвать типичные ХОБЛ-подобные изменения в легочной ткани [8], либо, напротив – в модели с, вероятно, чрезмерной экспозицией (60 сигарет в день, 40 дней), хотя подробные условия эксперимента (например, объем, в котором заключался полученный объем дыма) не указаны [37]. Нам впервые удалось показать, что экспрессия мРНК *TRPM8* возрастает не только при контакте с сигаретным дымом, но и на фоне экспозиции с табачным аэрозолем. В настоящее время данные о способности компонентов табачного аэрозоля вызывать активацию *TRPM8* отсутствуют. Тем не менее, известно, что данный аэрозоль обладает даже более выраженной способностью к индукции окислительного стресса в клетках бронхиального эпителия *in vitro*, по сравнению с сигаретным дымом [38]. Таким образом, можно ожидать, что как сигаретный дым, так и табачный аэрозоль будут выступать в качестве активаторов данного катионного канала. Обнаруженное увеличение экспрессии *TRPM8* представляет собой важную предпосылку для оценки потенциала этих каналов в качестве фармакологической мишени, что, в свою очередь, создает основу для дальнейших исследований, направленных на изучение их функциональной роли в патогенезе ХОБЛ и разработку новых подходов к лечению данного заболевания.

## Финансирование

Расходные материалы и реактивы для проведения морфологических исследований, а также реагенты для анализа дифференциальной экспрессии генов были закуплены за счет собственных средств Тимкина Павла Дмитриевича.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Behrendt HJ, Germann T, Gillen C, Hatt H, Jostock R. Characterization of the mouse cold-menthol receptor TRPM8 and vanilloid receptor type-1 VR1 using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR) assay. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 141(4): 737–745. doi: 10.1038/sj.bjp.0705652.
- Bolger GB. Therapeutic Targets and Precision Medicine in COPD: Inflammation, Ion Channels, Both, or Neither? *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(24): 17363. doi: 10.3390/ijms242417363
- Cazzola M, Rogliani P, Blasi F. Can treatable traits be the approach to addressing the complexity and heterogeneity of COPD? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023; 18: 1959–1964. doi: 10.2147/COPD.S428391
- Wang J, Yang G, Li M, Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-based mechanisms underlie both the cold temperature-induced inflammatory reac-

- tions and the synergistic effect of cigarette smoke in human bronchial epithelial (16HBE) cells. *Front. Physiol.* 2019; 10: 285. doi: 10.3389/fphys.2019.00285
5. Lamb JG, Romero EG, Lu Z, Marcus SK, Peterson HC, Veranth JM, et al. Activation of Human Transient Receptor Potential Melastatin-8 (TRPM8) by Calcium-Rich Particulate Materials and Effects on Human Lung Cells. *Mol. Pharmacol.* 2017; 92(6): 653–664. doi: 10.1124/mol.117.109959
  6. Li M, Li Q, Yang G, Kolosov VP, Perelman JM, Zhou XD. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(3): 626–34.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.032
  7. Lin AH, Liu MH, Ko HB, Perng DW, Lee TS, Kou YR. Inflammatory Effects of Menthol vs. Non-menthol Cigarette Smoke Extract on Human Lung Epithelial Cells: A Double-Hit on TRPM8 by Reactive Oxygen Species and Menthol. *Front Physiol.* 2017; 8: 263. doi: 10.3389/fphys.2017.00263
  8. Lin AH, Liu MH, Ko HK, Perng DW, Lee TS, Kou YR. Menthol Cigarette Smoke Induces More Severe Lung Inflammation Than Non-menthol Cigarette Smoke Does in Mice With Subchronic Exposure – Role of TRPM8. *Front Physiol.* 2018; 9: 1817. doi: 10.3389/fphys.2018.01817
  9. Li MC, Yang G, Zhou XD, Tseluyko S, Perelman JM. The pathophysiological mechanisms underlying mucus hypersecretion induced by cold temperatures in cigarette smoke-exposed rats. *Int J Mol Med.* 2014; 33(1): 83–90. doi: 10.3892/ijmm.2013.1535
  10. Feng T, Cao J, Ma X, Wang X, Guo X, Yan N, et al. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2024; 11: 1474870. doi: 10.3389/fmed.2024.1474870
  11. Wong ET, Kogel U, Veljkovic E, Martin F, Xiang Y, Boue S, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 4: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems toxicology endpoints demonstrates reduced exposure effects compared with cigarette smoke. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016; 81 (Suppl 2): S59–S81. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.10.015
  12. Yang XR, Lin MJ, McIntosh LS, Sham JS. Functional expression of transient receptor potential melastatin- and vanilloid-related channels in pulmonary arterial and aortic smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006; 290(6): L1267–76. doi: 10.1152/ajplung.00515.2005
  13. Upadhyay P, Wu CW, Pham A, Zeki AA, Royer CM, Kodavanti UP, et al. Animal models and mechanisms of tobacco smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev.* 2023; 26(5): 275–305. doi: 10.1080/10937404.2023.2208886
  14. Guan Q, Tian Y, Zhang Z, Zhang L, Zhao P, Li J. Identification of Potential Key Genes in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through Bioinformatics Analysis. *Front. Genet.* 2021; 12: 754569. doi: 10.3389/fgene.2021.754569
  15. Lang G, Henao C, Almstetter M, Arndt D, Goujon C, Maeder S. Non-targeted analytical comparison of a heated tobacco product aerosol against mainstream cigarette smoke: does heating tobacco produce an inherently different set of aerosol constituents? *Anal Bioanal Chem.* 2024; 416(6): 1349–1361. doi: 10.1007/s00216-024-05126-x
  16. Moennikes O, Vanscheeuwijck PM, Friedrichs B, Anskeit E, Patskan GJ. Reduced toxicological activity of cigarette smoke by the addition of ammonia magnesium phosphate to the paper of an electrically heated cigarette: subchronic inhalation toxicology. *Inhal Toxicol.* 2008; 20(7): 647–63. doi: 10.1080/08958370701813273
  17. Wright JL, Churg A. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008; 295(1): L1–L15. doi: 10.1152/ajplung.90200.2008
  18. Flatschacher D, Speckbacher V, Zeilinger S. qRAT: an R-based stand-alone application for relative expression analysis of RT-qPCR data. *BMC Bioinformatics.* 2022; 23(1): 286. doi: 10.1186/s12859-022-04823-7
  19. Ritchie ME, Phipson B, Wu D, Hu Y, Law CW, Shi W, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43(7): e47. doi: 10.1093/nar/gkv007
  20. Zhang JD, Biczok R, Ruschhaupt M. ddCt: The ddCt Algorithm for the Analysis of Quantitative Real-Time PCR (qRT-PCR). R package version 1.62.0. 2024. doi: 10.18129/B9.bioc.ddCt
  21. Voynow JA, Fischer BM, Malarkey DE, Burch LH, Wong T, Longphre M, et al. Neutrophil elastase induces mucus cell metaplasia in mouse lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 287(6): L1293–302. doi: 10.1152/ajplung.00140.2004
  22. Мальныхин Ф.Т., Косторная И.В. Морфологические изменения органов дыхания при хронической обструктивной болезни легких. *Архив патологии.* 2016; 78(1): 42–50. [Malykhin FT, Kostornaya IV. Morphological changes in the respiratory organs in chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2016; 78(1): 42–50. (In Russ.)]. doi: 10.17116/patol201678142-50
  23. Karnaushkina MA, Fedosenko SV, Vinogradov DL, Streltsova TV, Ogorodova LM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Diseases: Systemic Effects. *Doctor.Ru. Internal Medicine Cardiology Rheumatology.* 2015; 8(109)–9(110): 50–53.
  24. Смирнова О.В., Выхристенко Л.П. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы. *Медицинские новости.* 2011; 5: 14–19. [Smirnova OV, Vykhristenko LR. The role of immune system cells in the pathogenesis of bronchial asthma. *Meditsinskie novosti.* 2011; 5: 14–19. (In Russ.)].
  25. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(11): 3546–3556. doi: 10.1172/jci36130
  26. Fang C, Kang B, Zhao P, Ran J, Wang L, Zhao L, et al. MCP-4 and Eotaxin-3 are novel biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2023; 2023: 8659293. doi: 10.1155/2023/8659293
  27. Jha A, Thwaites RS, Tunstall T, Kon OM, Shattock RJ, Hansel TT, et al. Increased nasal mucosal interferon and CCL13 response to a TLR7/8 agonist in asthma

and allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147(2): 694–703.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.012

28. Zhang Y, Ren L, Sun J, Han F, Guo X. Increased Serum Soluble Interleukin-2 Receptor Associated with Severity of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16: 2561–2573. doi: 10.2147/COPD.S321904

29. Chernyaev AL, Samsonova MV. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: molecular basis of pathogenesis. *Consilium Medicum.* 2008; 10(10): 57–63.

30. Wang J, Yang G, Li M, Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-based mechanisms underlie both the cold temperature-induced inflammatory reactions and the synergistic effect of cigarette smoke in human bronchial epithelial (16HBE) cells. *Front. Physiol.* 2019; 10: 285. doi: 10.3389/fphys.2019.00285

31. Naumov DE, Kotova OO, Gassan DA, Sugaylo IY, Afanas'eva EY, Sheludko EG, et al. Effect of TRPM8 and TRPA1 polymorphisms on COPD predisposition and lung function in COPD patients. *J. Pers. Med.* 2021; 11(2): 108. doi: 10.3390/jpm11020108

32. Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Котова О.О., Наумов Д.Е., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г., и др. Влияние полиморфизма TRPM8 на прогрессирование бронхиальной обструкции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2022; (86): 15–23. [Sugaylo IYu, Gassan DA, Kotova OO, Naumov DE, Gorchakova YaG, Sheludko EG, et al. The influence of TRPM8 polymorphism on the progression of bronchial obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin*

*Physiology and Pathology of Respiration.* 2022; (86):15–23. (In Russ.). doi: 10.36604/1998-5029-2022-86-15-23

33. Feng T, Cao J, Ma X, Wang X, Guo X, Yan N, et al. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2024; 11: 1474870. doi: 10.3389/fmed.2024.1474870

34. Zhou F, Li DF, Yuan L, Fu HY, Ma P, Zhang KD, et al. A comparative study of two chronic obstructive pulmonary disease mouse models established by different methods. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2019; 42(5): 367–371. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.05.010

35. Yang Y, Di T, Zhang Z, Liu J, Fu C, Wu Y, et al. Dynamic evolution of emphysema and airway remodeling in two mouse models of COPD. *BMC Pulm Med.* 2021; 21(1): 134. doi: 10.1186/s12890-021-01456-z

36. Nitta NA, Sato T, Komura M, Yoshikawa H, Suzuki Y, Mitsui A, et al. Exposure to the heated tobacco product IQOS generates apoptosis-mediated pulmonary emphysema in murine lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2022; 322(5): L699–L711. doi: 10.1152/ajplung.00215.2021

37. Li MC, Yang G, Zhou XD, Tseluyko S, Perelman JM. The pathophysiological mechanisms underlying mucus hypersecretion induced by cold temperatures in cigarette smoke-exposed rats. *Int J Mol Med.* 2014; 33(1): 83–90. doi: 10.3892/ijmm.2013.1535

38. Saha P, Jain S, Mukherjee I, Panda SR, Zeki AA, Naidu VGM, et al. The effects of dual IQOS and cigarette smoke exposure on airway epithelial cells: implications for lung health and respiratory disease pathogenesis. *ERJ Open Res.* 2023; 9(3): 00558–2022. doi: 10.1183/23120541.00558-2022

#### Сведения об авторах

**Тимкин Павел Дмитриевич** – аспирант 2-го кафедры химии, ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: timkin.pasha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6655-1049>

**Киселёв Максим Андреевич** – студент 6-го курса, лечебного дела, ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: maksim.kiselyov.01@list.ru, <https://orcid.org/0009-0002-3676-9199>

**Шаповалова Дарья Андреевна** – студент 3-го курса лечебного дела, ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dashken.666@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-2342-3165>

**Наумов Денис Евгеньевич** – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярных и трансляционных исследований ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3921-8755>

**Линская Полина Михайловна** – студент 3-го курса лечебного дела, ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: elduspaladium@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-9734-8464>

**Бородин Евгений Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры химии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: borodin.eugene54@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0983-4541>

#### Information about the authors

**Pavel D. Timkin** – 2<sup>nd</sup> year postgraduate student, Department of Chemistry, Amur State Medical Academy; e-mail: timkin.pasha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6655-1049>

**Maxim A. Kiselev** – 6<sup>th</sup> year student, Amur State Medical Academy; e-mail: maksim.kiselyov.01@list.ru, <https://orcid.org/0009-0002-3676-9199>

**Daria A. Shapovalova** – 3<sup>rd</sup> year student, Amur State Medical Academy; e-mail: dashken.666@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-2342-3165>

**Denis E. Naumov** – Cand. Sc. (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: denn1985@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3921-8755>

**Polina M. Linskaya** – 3<sup>rd</sup> year student, Amur State Medical Academy; e-mail: elduspaladium@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-9734-8464>

**Evgeny A. Borodin** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Chemistry, Amur State Medical Academy; e-mail: borodin.eugene54@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0983-4541>

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

### DETECTION OF SOME INTESTINAL PROTOZOAN PARASITES IN PREGNANT AND NON-PREGNANT WOMEN OF NASIRIYA PROVINCE IN IRAQ

Rabab Ali Al-Mosawi<sup>1</sup>,  
Ebtesam Mohsen Al-Azawe<sup>2</sup>,  
Bassad A. Al-Aboody<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aesthetic and laser Department, Najaf institute, Al-Furat Al-Awsat Technical University, (House No. 26, Blk. 2, Al-Mukhtar Res. Comp., Kufa C., Najaf Gov., Iraq).

<sup>2</sup> The general directorate of education of Najaf (House No.56, 17 Tammuz St., Kufa C., Najaf Gov., Iraq)

<sup>3</sup> Biology Department, College of science, Thi-Qar University, (House No. 66, Al-Mushtal St., Nasiriyah C., Dhi Qar Gov., Iraq)

Corresponding author:

**Rabab Ali Al-Mosawi**,  
e-mail: rababali.inj@atu.edu.iq

#### RESUME

**Background.** Intestinal helminths and protozoan parasites cause parasitic infections, which are among the most widespread human infections in developing nations. The most prominent parasitic cause of diarrhea worldwide is enteric intestinalis, which is also particularly common in underdeveloped nations.

**The aim of the study.** To estimate the incidence of some Intestinal parasitic infections (IPIs) in pregnant women compare with incidence of IPIs in non-pregnant women.

**Materials and methods.** Fecal samples collected from the subjects who visited Bint Al-Huda Hospital in Dhi Qar from a period February 2024 to February 2025, n = 228, of which 128 were pregnant women and 100 were non-pregnant women, information was collected for each patient. To find out how common IPIs are, samples were processed and evaluated as soon as they were collected using concentration techniques and standard direct faecal smear microscopy. The oocysts of *Cryptosporidium* spp. Identified using modified acid-fast staining.

**Results.** The total rate of infection with IPIs among expectant mothers was higher than in the non-pregnant women's. Also, the highest incidence of parasites in pregnant women was *Entamoeba histolytica*, followed by *Entamoeba coli*, then *Cryptosporidium parvum*, and the least of them was *Giardia lamblia*, while the lowest infection was *Blantidium coli*. The age range in pregnant women of 25–30 years had the highest infection rate. While the age group of 35–45 years had the lowest infection percentage. Blood group A had the highest infection rate, whereas blood group O had the lowest infection rate. The highest rate of infection was in the second trimester, while the lowest rate of infection was in the first trimester.

**Conclusion.** Research revealed that IPIs are a high for pregnant women in Thi-Qar province. A relatively high prevalence of enteric parasite infection observed in expectant mothers. Timely medical care for pregnant women and their unborn children depends on adequate health education.

**Keywords:** Intestinal protozoan parasites, pregnant women, blood group

Received: 06.05.2025

Accepted: 24.11.2025

Published: 25.12.2025

**For citation:** Rabab Ali Al-Mosawi, Ebtesam Mohsen Al-Azawe, Bassad A. Al-Aboody. Detection of some intestinal protozoan parasites in pregnant and non-pregnant women of Nasiriyah province in Iraq. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 238-244. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.25

## ВЫЯВЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ КИШЕЧНЫХ ПРОСТЕЙШИХ ПАРАЗИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ И НЕБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ПРОВИНЦИИ НАСИРИЯ В ИРАКЕ

Рабаб Али Аль-Мосави<sup>1</sup>,  
Эбтесам Мохсен аль-Азаве<sup>2</sup>,  
Басад А. Аль-Абуди<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Технический университет  
Аль-Фурат Аль-Аусат, Институт  
Наджафа, Отделение эстетики и  
лазерной терапии (мухафаза Наджаф,  
г. Куфа, жилой комплекс Аль-Мухтар,  
д. 26, корпус 2, Ирак)

<sup>2</sup> Главное управление образованием  
мухафазы Наджаф (мухафаза Наджаф,  
г. Куфа, ул. 17 Таммуза, д. 56, Ирак)

<sup>3</sup> Университет Ти-Кар, Колледж  
естественных наук (мухафаза Ди-Кар,  
г. Эн-Насирия, ул. Аль-Муштал, д. 66,  
Ирак)

Автор, ответственный за переписку:  
**Рабаб Али Аль-Мосави,**  
e-mail: rababali.inj@atu.edu.iq

### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Кишечные гельминты и простейшие паразиты могут вызывать паразитарные инфекции, которые являются одними из самых распространённых инфекций среди людей в развивающихся странах. Наиболее распространённой паразитарной причиной диареи во всём мире является кишечная палочка, которая также особенно распространена в слаборазвитых странах.

**Цель исследования.** Оценить частоту встречаемости некоторых кишечных паразитарных инфекций у беременных и небеременных женщин.

**Материалы и методы.** Образцы кала были взяты у пациентов, которые посетили больницу Бинт Аль-Худа в Ди-Каре в период с февраля 2024 по февраль 2025 года (n = 228). Было проанализировано 228 образцов, 128 из которых были взяты у беременных, а 100 – у небеременных женщин. По каждому пациенту была собрана информация. Для определения распространённости кишечных паразитарных инфекций образцы были обработаны и оценены сразу после их сбора с использованием методов концентрирования и стандартной прямой микроскопии мазков кала. Ооцисты *Cryptosporidium* spp. были идентифицированы с помощью модифицированного окрашивания кислотоустойчивыми бактериями.

**Результаты.** Общий уровень заражения кишечными паразитарными инфекциями среди беременных женщин был выше, чем среди небеременных женщин. Результаты исследования показали следующую последовательность встречаемости паразитарных организмов: *Entamoeba histolytica* – наиболее часто выявляемый паразит среди беременных женщин; *Entamoeba coli* занимает второе место по частоте обнаружения; *Cryptosporidium parvum* выявлен с меньшей частотой по сравнению с первыми двумя видами; *Giardia lamblia* – наименее распространённый вид паразитов в исследуемой группе; *Blantidium coli* – самый низкий уровень инфицирования. Наибольшая частота инфицирования наблюдалась у беременных женщин в возрасте 25–30 лет, и наоборот, в возрастной группе 35–45 лет частота инфицирования была самой низкой. Группа крови А показала наибольшую частоту инфицирования, в то время как группа крови О показала наименьшую частоту инфицирования. Во втором триместре был самый высокий уровень инфицирования, в то время как в первом триместре был самый низкий уровень.

**Заключение.** Исследование показало, что кишечные паразитарные инфекции распространены среди беременных женщин в провинции Ти-Кар. В этом районе среди будущих матерей наблюдается относительно высокая заболеваемость кишечными паразитарными инфекциями. Своевременный доступ беременных женщин и их нерожденных детей к медицинской помощи зависит от надлежащего медицинского образования и осведомленности.

**Ключевые слова:** кишечные простейшие паразиты, беременные женщины, группа крови

**Для цитирования:** Рабаб Али Аль-Мосави, Эбтесам Мохсен аль-Азаве, Басад А. Аль-Абуди. Выявление некоторых кишечных простейших паразитов у беременных и небеременных женщин в провинции Насирия в Ираке. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 238-244. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.25

Статья поступила: 06.05.2025  
Статья принята: 24.11.2025  
Статья опубликована: 25.12.2025

## INTRODUCTION

Intestinal helminths and protozoan parasites cause parasitic infections, which are among the most widespread human infections in developing nations. The most frequent parasites that cause enteric protozoan infections are *Cryptosporidium* spp, *Giardia lamblia* and *Entamoeba histolytica*. The most prominent parasitic cause of diarrhea worldwide is enteric intestinalis, which is also particularly common in underdeveloped nations [1]. Some types of protozoan parasites can also be found in the human intestinal tract, but they are not pathogenic, such as *Entamoeba coli* [2].

IPIs transmitted by the fecal-oral pathway and share trophozoite and oocyst stages in their life cycles. The consumption of oocyst-contaminated food or drink must happen for fecal-oral transmission to occur. In general, close human-human contact circumstances and unsanitary surroundings encourage transmission [3].

Infants, children, young women, and pregnant women are especially vulnerable to IPIs, according to the WHO 2023 assessment [4].

In addition to competing with the host for nutrients, intestinal parasites have other ways for influencing the host's dietary condition. People may have less of an appetite and eat less because of certain infections. They may hinder the efficient absorption of nutrients by causing intestinal irritation. *Giardia lamblia* and *Entamoeba histolytica* are two protozoan parasites that can harm the intestinal mucosa and result in malabsorption, diarrhea, and blood loss [5].

Pregnant women considered more susceptible to infections than the general population due to the physiological and immunological adaptations that occur during pregnancy. These adaptations are essential for maintaining tolerance to the developing fetus, but they also reduce the mother's ability to combat certain pathogens, increasing the risk of infections such as intestinal parasitic infections. Therefore, IPIs affect both pregnant mothers and their unborn children's health. However, the degree of severity varies depending on a number of variables, including a person's hygiene, lack of safe drinking water, parasite load, species, inter-pregnancy intervals, environment, nutrition, immunity, and the presence of concurrent diseases [6].

**The study's aim** was to compare the incidence of infection with some intestinal protozoan parasites in pregnant and non-pregnant women. Also, aimed to investigate the prevalence of intestinal parasitic infections (IPIs) among a selected population and to assess the potential association between ABO blood groups and susceptibility to these infections. The main goal of intestinal parasite prevention in pregnant women is to reduce maternal and neonatal morbidity and mortality.

## MATERIALS AND METHODS

This study focused exclusively on pregnant women because intestinal parasitic infections during pregnancy can

negatively affect the fetus, potentially leading to adverse pregnancy outcomes such as low birth weight, preterm delivery, and impaired fetal development. Study was conducted from February 2024 to February 2025. Two hundred twenty eight stool samples were collected from married women attending a teaching hospital called Bint Al-Huda, Thi-Qar province, for the detection of intestinal protozoan parasitic infection. Each sample using clean, sterile, and properly labeled containers. It transported to the parasitology laboratory within two to four hours of collection. Wet samples were immediately prepared with normal saline and iodine to preserve parasite motility, particularly for amoebas histolytica. The remaining portions of the samples were preserved in 10 % formalin for later use in concentration and staining techniques (including modified Ziehl-Neelsen stain for *Cryptosporidium parvum*). This procedure minimized degradation and ensured accurate identification of *E. histolytica*, *E. coli*, *Giardia lamblia*, *E. coli*, and *Giardia parvum*. Out of 228, 128 were pregnant women, and 100 were non-pregnant women. The age range of participants was from 18–45 years.

The study included all patients who were able to donate stool samples during their appointments. To determine the prevalence of intestinal parasites in patients, each sample was processed and evaluated as soon as it was collected using standard direct fecal smear microscopy and concentration techniques utilizing Lugol's iodine preparations and normal saline. In order to analyze the motility of the organisms, which is frequently a defining property of protozoa, direct wet mount was predominantly utilized to discover motile types of protozoa [7]. The oocysts of *Cryptosporidium* spp. were identified using modified acid fast staining in the fecal specimens following the procedures described by Ignatius R, et al [8]. Statistical analysis performed using IBM SPSS Statistics version 25 (Chi square and *t*-test).

## RESULTS

The study showed the total percentage of infection with intestinal protozoan parasites in pregnant women compared to the non-pregnant women as control group. The infection rate with IPIs for pregnant women was higher 78 (60.93 %) than the infection rate for non-pregnant women 20 (20 %) (Table 1).

In general, 'Results' of the study showed Percentage of infection with IPIs among pregnancies women according to type of parasites. The result revealed that the highest incidence of intestinal parasites was *Entamoeba histolytica* (34.61 %), followed by *Entamoeba coli* (19.23 %), then *Cryptosporidium parvum* (17.94 %), and the least of it was *Giardia lamblia* (15.38 %), while the lowest infection was of the *Blantidium coli* (12.82 %) (Fig. 1).

The study showed the incidence of infection among pregnant women according to age: the age range of 25–30 years had the highest infection rate, while the age group of 35–45 years had the lowest infection percentage (Fig. 2).

The result showed the incidence of infection among pregnant women according to blood groups: blood group A had the highest infection rate, whereas blood group O had the lowest infection rate (Fig. 3).

The study showed the incidence of infection in expectant mothers according to the period of pregnancy: the highest rate of infection was in the second trimester, while the lowest rate of infection was in the first and the third trimesters (Fig. 4).

## DISCUSSION

The study revealed that the incidence of intestinal protozoan infections was high and was higher than that of non-pregnant women. The study's findings are consistent with those of several other studies, including those by [9].

In general, regions with poor sanitation and economic deprivation have a higher prevalence of intestinal protozoan infections [10].

TABLE 1

THE TOTAL INCIDENCE OF INTESTINAL PROTOZOAN PARASITES AMONG PREGNANT WOMEN COMPARED WITH THE CONTROL GROUP

Group	No. of sample exam.	Positive sample		Negative sample		p-value
		No.	%	No.	%	
Pregnant women	128	78	60.93	50	39.06	0.00
Non-pregnant women (control)	100	20	20	80	80	0.00
Total	228	98	42.98	130	57.02	0.00

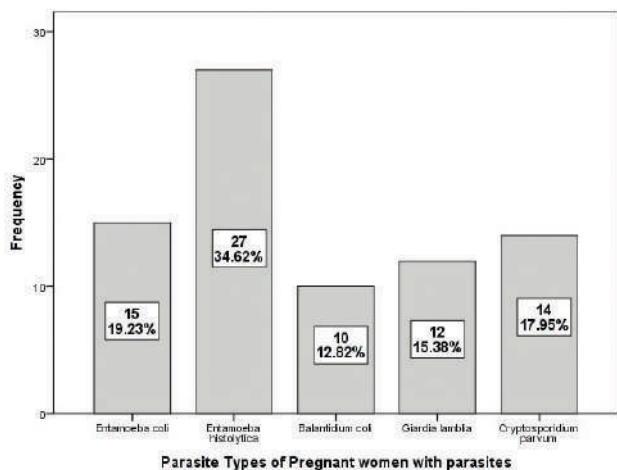


FIG. 1. Percentage of infection with intestinal protozoan parasites among pregnant women in the according to type of parasites

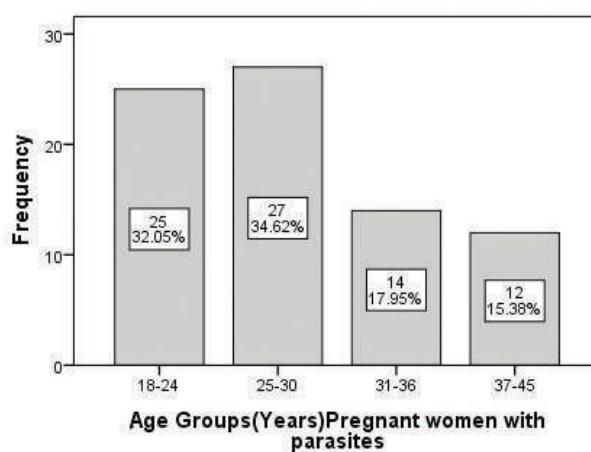


FIG. 2. Percentage of intestine protozoan parasites infection among pregnant women according age groups

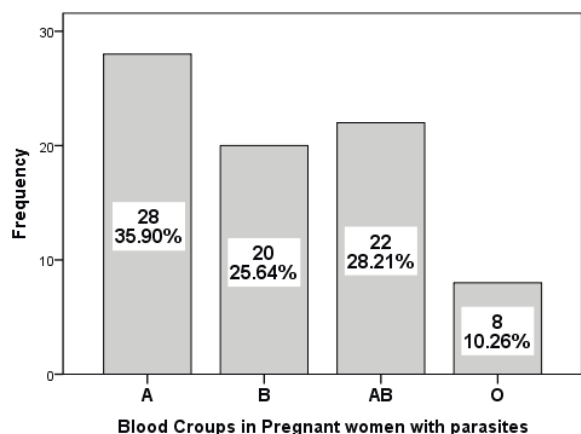


FIG. 3. Percentage of intestinal protozoan parasites infection among pregnancies women according blood groups

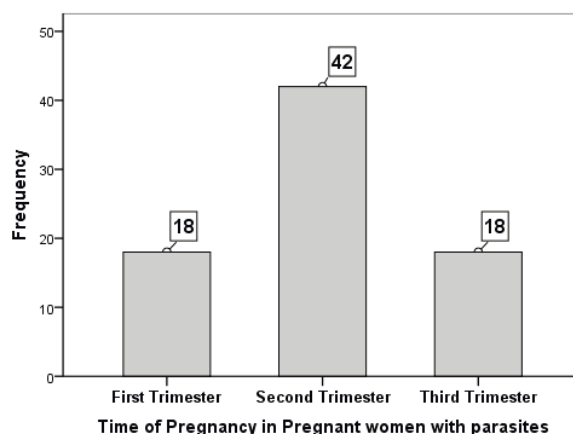


FIG. 4. Percentage of intestinal protozoan parasites infection among pregnant women according to gestational age

The findings revealed that the highest incidence of intestinal parasites were *Entamoeba histolytica*, followed by *Entamoeba coli*, then *Cryptosporidium parvum*, and the least of it was *Giardia lamblia*, while the lowest infection was of the *Blantidium coli*. This study is similar to other studies conducted by [11].

Recent data suggest that *Entamoeba histolytica* infections remain a health concern among pregnant women in several low- and middle-income countries. In a cross-sectional study conducted in Yemen, approximately 7.4 % of the participants tested positive for *E. histolytica/dispar*, while the total prevalence of intestinal parasites reached 36.6 % [12]. Another large-scale meta-analysis covering South and Southeast Asia estimated the prevalence among pregnant women to be nearly 7 % [13]. This relatively high rate has been linked to limited access to clean water, poor sanitation infrastructure, and low levels of health education. Additionally, the physiological immune changes that occur during pregnancy may increase susceptibility to such infections, which have been associated with complications such as dehydration and, in some cases, preterm birth. These findings emphasize the importance of preventive measures, including improved access to safe water and routine parasitological screening during antenatal care [14].

*Entamoeba coli* is generally considered a non-pathogenic protozoan that lives in the human intestine without causing harm. It does not invade tissues or lead to clinical symptoms in healthy individuals. However, its presence in stool samples is often regarded as a marker of fecal contamination and inadequate sanitary conditions. A higher detection rate of *E. coli* among pregnant women may not indicate direct health effects, but it does suggest increased exposure to potentially contaminated environments. This, in turn, raises concern for the possible presence of more harmful parasites, such as *Entamoeba histolytica*. Therefore, while *E. coli* itself is not a cause of disease, its identification may reflect broader public health and hygiene challenges [15].

*Cryptosporidium parvum* is a zoonotic protozoan parasite that infects both humans and animals. It causes cryptosporidiosis, a diarrheal disease that can be severe in immunocompromised individuals, including pregnant women [16]. Although it primarily infects livestock, human infection occurs through ingestion of contaminated water or food. In pregnant women, the infection may lead to dehydration and potential complications. Its public health significance lies in its high resistance to chlorine and its role in waterborne outbreaks [17, 18].

*Giardia lamblia*, a protozoan parasite, is a significant cause of gastrointestinal infections worldwide. Pregnant women, particularly in low-resource settings, are at increased risk due to immunological changes during pregnancy and environmental factors [19].

*Balantidium coli* is a ciliated protozoan parasite known to cause intestinal and, in rare cases, extraintestinal infections in humans. Transmission typically occurs via the fecal-oral route through ingestion of contaminated food or water. While human infections are uncommon,

certain populations, including pregnant women, may be at increased risk due to immunosuppression associated with pregnancy [20].

Several factors, like consumption of raw vegetables and fruit, environmental cleanliness, and water supply have all been linked to the exposure of pregnant women to parasite diseases [21, 22].

In this study, the highest percentage of intestinal protozoan parasite infections among pregnant women observed in to age groups 25–30 years (34.6 %). This finding might be the fact that older women are generally more knowledgeable about personal and environmental hygiene practices than younger pregnant women [23] such as preterm low birth weight (PTLBW). However, another study did not find a significant correlation between intestinal parasite infections and age groups in pregnant women [24].

Scientific evidence supporting the relevance of investigating the relationship between blood group types and susceptibility to intestinal parasitic infections (IPIs). Several studies have explored how blood group antigens may influence an individual's vulnerability to various infections, including those caused by intestinal parasites. The result showed the incidence of infection among pregnant women according to blood groups, that blood group A had the highest infection rate, while the blood group O had the lowest infection rate this result same result with study conducted by Ai L. and his colleagues [25]. Varying regional, racial, and socioeconomic groupings have varying distributions of ABO blood groups [26]. These differences could affect the incidence of some infectious diseases, such as parasites [27]. Uncertainty exists regarding the mechanism underlying the varied susceptibility of parasites in humans with various ABO blood groups [28].

The study showed percentage of intestinal protozoan parasites infection among pregnant women according to gestational age. The result showed that the highest infection rate was in second trimester in pregnant women, this result same to other study conducted by [19, 29]. In contrast to these results, a study conducted by Espinosa Aranzales et al., 2018 found that gestational age had no association with IPIs [9, 30]. Second Trimester (fetal growth phase) the immune system shifts toward anti-inflammatory / Th2-dominant state, this is the phase of relative immune suppression, because the fetus is rapidly growing and the body prioritizes tolerance [31].

Intestinal parasitic infections are a high burden for pregnant women in Thi-qar province. Infections with intestinal parasites were found to be relatively common in pregnant women. Early medical action that would influence pregnant women and their unborn children requires routine stool analysis and the dissemination of health information.

## CONCLUSION

Intestinal parasitic infections are a high burden for pregnant women in Thi-qar province. Infections with intestinal parasites found to be relatively common

in pregnant women. Early medical action that would influence pregnant women and their unborn children requires routine stool analysis and the dissemination of health information.

### Acknowledgements

The authors extend sincere thanks and appreciation to the staff of Bint Al-Huda Teaching Hospital for their cooperation and support during the course of this study. Gratitude also expressed to the College of Science, Department of Biology, University of Thi-Qar, for providing the necessary resources and academic guidance that contributed to the success of this research.

### Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

### Ethical standards

The Human Research Ethics Committee (HREC) at the Biology Department, College of Science, Thi-Qar University-Thi-Qar has approved the study as ethical, According to the book of Dhi Qar University, No. 6558, in 5-January 2024.

## REFERENCES

1. Wang Y, Li X-M, Yang X, Wang X-Y, Wei Y-J, Cai Y, et al. Global prevalence and risk factors of Enterocytosoon bieneusi infection in humans: a systematic review and meta-analysis. *Parasite*. 2024; 31: 9. doi: 10.1051/parasite/2024007
2. Naveed A, Abdullah S. Impact of parasitic infection on human gut ecology and immune regulations. *Transl Med Commun*. 2021; 6(1): 11. doi: 10.1186/s41231-021-00091-4
3. Ahmed M. Intestinal Parasitic Infections in 2023. *Gastroenterol Res*. 2023; 16(3): 127-140. doi: 10.14740/gr1622
4. Makinde OA, Uthman OA, Mgbachi IC, Ichegbo NK, Sule FA, Olamijuwon EO, et al. Vulnerability in maternal, new-born, and child health in low-and middle-income countries: Findings from a scoping review. *PLoS One*. 2022; 17(11): e0276747. doi: 10.1371/journal.pone.0276747
5. Mohan S, Halle-Ekane G, Konje JC. Intestinal parasitic infections in pregnancy – A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 254: 59–63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.09.007
6. Animaw Z, Melese A, Demelash H, Seyoum G, Abebe A. Intestinal parasitic infections and associated factors among pregnant women in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21(1): 474. doi: 10.1186/s12884-021-03908-0
7. Tuli L, Singh DK, Gulati AK, Sundar S, Mohapatra TM. A multiattribute utility evaluation of different methods for the detection of enteric protozoa causing diarrhea in AIDS patients. *BMC Microbiol*. 2010; 10: 11. doi: 10.1186/1471-2180-10-11
8. Ignatius R, Lehmann M, Miksits K, Regnath T, Arvand M, Engelmann E, et al. A new acid-fast trichrome stain for simultaneous detection of *Cryptosporidium parvum* and microsporidial species in stool specimens. *J Clin Microbiol*. 1997; 35(2): 446–9. doi: 10.1128/jcm.35.2.446-449.1997
9. Alula GA, Munshea A, Nibret E. Prevalence of Intestinal Parasitic Infections and Associated Risk Factors among Pregnant Women Attending Prenatal Care in the Northwestern Ethiopia. *Biomed Res Int*. 2021; 2021: 3387742. doi: 10.1155/2021/3387742
10. Al-Yousofi A, Yan Y, Al\_Mekhlafi AM, Hezam K, Abouelnazar FA, Al-Rateb B, et al. Prevalence of intestinal parasites among immunocompromised patients, children, and adults in sana'a, Yemen. *J Trop Med*. 2022; 2022: 5976640. doi: 10.1155/2022/5976640
11. Ismael SS, Abdullah BH, Sadiq AJ, Ajaj JS, Ali NS, Omer DM, et al. Prevalence of intestinal protozoan parasites among children attending the Hevi Pediatric Hospital in Duhok Province, Kurdistan Region, Iraq. *Arch Razi Inst*. 2024; 79(3): 507-512. doi: 10.32592/ARI.2024.79.3.507
12. Alharazi T. Prevalence and risk factors of intestinal parasitic infections among pregnant women in Taiz Governorate, Yemen: A hospital-based study. *Helminthologia*. 2023; 60(3): 201–7. doi: 10.2478/helm-2023-0022
13. Garg S, Garg A, Ravishankar N, Garg V. Prevalence of intestinal parasitic infections among the pregnant women in South and South East Asian countries: A systematic review and meta-analysis. *Trop Parasitol*. 2024; 14(2): 71–83. doi: 10.4103/tp.tp\_7\_23
14. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010; 63(6): 425–33. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
15. Mahamat O, Nchukie MJ, Eyong EEJ. Entamoeba coli and Entamoeba histolytica infections as risk of allergic reactions: a case study of population of Bamenda, Cameroon. *Blood*. 2020; 9: 10. doi: 10.15761/JMT.1000145
16. Helmy YA, Hafez HM. Cryptosporidiosis: From Prevention to Treatment, a Narrative Review. *Microorganisms*. 2022; 10(12): 2456. doi: 10.3390/microorganisms10122456
17. Pumipuntu N, Piratae S. Cryptosporidiosis: A zoonotic disease concern. *Vet world*. 2018; 11(5): 681–6. doi: 10.14202/vetworld.2018.681-686
18. Zahedi A, Paparini A, Jian F, Robertson I, Ryan U. Public health significance of zoonotic *Cryptosporidium* species in wildlife: Critical insights into better drinking water management. *Int J Parasitol Parasites Wildl*. 2016; 5(1): 88–109. doi: 10.1016/j.ijppaw.2015.12.001
19. Derso A, Nibret E, Munshea A. Prevalence of intestinal parasitic infections and associated risk factors among pregnant women attending antenatal care center at Felege Hiwot Referral Hospital, northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2016; 16(1): 530. doi: 10.1186/s12879-016-1859-6
20. Almaw A, Berhan A, Solomon Y, Malkamu B, Eyayu T, Workineh L, et al. *Balantidium coli*; rare and accidental finding in the urine of pregnant woman: case report. *Int Med Case Rep J*. 2022; 105–9. doi: 10.2147/IMCRJ.S355536

21. Animaw Z, Melese A, Bedane D, Tadesse B, Degarege D, Admasu F, et al. Prevalence, pattern and predictors of clinically important parasites contaminating raw vegetables and fruits in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2024; 24(1): 1146. doi: 10.1186/s12879-024-10034-7
22. Gemechu T, Bona J, Aliyo A, Dedecha W, Ashenafi G. Assessment of intestinal parasites and its associated factors among fruits and vegetables collected from local markets of Bule Hora town, southeast Ethiopia. *J Trop Med.* 2023; 2023: 1861919. doi: 10.1155/2023/1861919
23. Bushehab NME, Sreedharan J, Reddy S, D'souza J, Abdelmagyd H. Oral Hygiene Practices and Awareness of Pregnant Women about the Effects of Periodontal Disease on Pregnancy Outcomes. *Int J Dent.* 2022; 2022: 5195278. doi: 10.1155/2022/5195278
24. Espinosa Aranzales AF, Radon K, Froeschl G, Pinzón Rondón ÁM, Delius M. Prevalence and risk factors for intestinal parasitic infections in pregnant women residing in three districts of Bogotá, Colombia. *BMC Public Health.* 2018; 18(1): 1071. doi: 10.1186/s12889-018-5978-4
25. Ai L, Li J, Wang W, Li Y. ABO blood group and risk of malaria during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2022; 150: e25. doi: 10.1017/S095026882200005X
26. Kumar N, Kapoor A, Kalwar A, Narayan S, Singhal MK, Kumar A, et al. Allele frequency of ABO blood group antigen and the risk of esophageal cancer. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 286810. doi: 10.1155/2014/286810
27. Degarege A, Gebrezgi MT, Ibanez G, Wahlgren M, Madhivanan P. Effect of the ABO blood group on susceptibility to severe malaria: A systematic review and meta-analysis. *Blood Rev.* 2019; 33: 53–62. doi: 10.1016/j.blre.2018.07.002
28. Abegaz SB. Human ABO blood groups and their associations with different diseases. *Biomed Res Int.* 2021; 2021(1): 6629060. doi: 10.1155/2021/6629060
29. Atakorah EA, Afranie BO, Addy KD, Sarfo AD, Okyere BA. Assessment of intestinal and blood protozoan infections among pregnant women visiting ante-natal care at Tafo Hospital, Ghana. *Heliyon.* 2022; 8(8): e09968. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09968
30. Abaka-Yawson A, Sosu SQ, Kwadzokpui PK, Afari S, Adusei S, Arko-Mensah J. Prevalence and determinants of intestinal parasitic infections among pregnant women receiving antenatal care in Kasoa Polyclinic, Ghana. *J Environ Public Health.* 2020; 2020(1): 9315025. doi: 10.1155/2020/9315025
31. Reinhard G, Noll A, Schlebusch H, Mallmann P, Ruecker AV. Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 245(3): 933–8. doi: 10.1006/bbrc.1998.8549

#### Information about the authors

**Rabab Ali Shnawa Al-Mosawi** – PhD, Lecturer in Aesthetic and laser Department, Najaf institute, Al-Furat Al-Awsat Technical University; e-mail: rababali.inj@atu.edu.iq, <https://orcid.org/0000-0002-8796-9011>

**Ebtesam Mohsen Al-Azawe** – Teacher, Master in The general directorate of education in Al-Najaf province, Iraq; e-mail: ibtesammohsen7@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-1225-1073>

**Bassad A. Al-Aboody** – professor in Biology Department, College of science, Thi-Qar University; e-mail: bassadalaboody\_bio@sci.utq.edu.iq, <https://orcid.org/0000-0002-2001-152X>







Формат А4 (60x84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 05.12.2025.  
Подписано в печать 19.12.2025, дата выхода в свет 25.12.2025.  
Печ. л. 31. Усл. печ. л. 62. Уч. изд. л. 31,5. Зак.№30912. 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



