

## Обзоры

**Григорьева И.Н., Тов Н.Л., Непомнящих Д.Л.**

Гиперлипидемия и микробиота кишечника: роль пребиотиков, пробиотиков, статинов и фибратов ..... 6

**Жаныбек кызы К., Ключкова С.В., Алексеева Н.Т., Соколов Д.А., Анохина Ж.А.**

Антропометрический подход к проблеме диагностики избыточного веса у детей ..... 17

**Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я.**

Перспективы применения флавоноидов при остеопорозе ..... 26

**Майборodin И.В., Ивлева Т.Г., Шеплев Б.В., Шевела А.И.**

Значение ангиогенеза и лимфангиогенеза при раке желудка ..... 43

## Оригинальные исследования

### Физиология

**Афоничева К.В., Милейко А.Г., Терещенко С.Ю., Смольникова М.В.**

Варианты генов *IL4* (rs2243250, rs2070874) и *IL13* (rs1800925) в этнических группах Восточной Сибири ..... 53

**Иутинский Э.М., Железнов Л.М., Дворянский С.А.**

Гендерные отличия плода и антропометрии матери: анализ влияния на массу новорожденного ..... 61

**Смирнова Д.Н., Логинова М.А., Махова О.А., Обухов И.П., Ю.И. Дудина, Морозова Н.А., Парамонов И.В.**

Аллели и гаплотипы доноров костного мозга, рекрутированных на территории Оренбургской области ..... 69

**Турбасова Н.В., Биктимирова А.М., Елманова Н.Г., Баянова А.Е., Жданова Е.В.**

Оценка психофизиологических показателей нервной системы китайских и российских студентов медицинского университета в зависимости от сезона года ..... 81

**Штина И.Е., Валина С.Л., Устинова О.Ю.**

Сопоставление результатов оценки физического развития с данными биоимпедансного исследования состава тела учащихся средней общеобразовательной школы ..... 89

### Медико-биологические науки

**Архипов С.А., Мангазеева Е.Д., Архипова В.В., Богачук А.П., Липкин В.М., Аутеншлюс А.И.**

Влияние ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 на экспрессию CDH2 и CD24 в опухолевых клетках при раке молочной железы ..... 97

**Деулин И.Ю., Пальчикова Н.А., Молодых О.П., Синявская А.М., Субботовская А.И., Селятицкая В.Г.**

Динамический анализ формирования ожирения у крыс, содержащихся на высокожировой диете ..... 104

**Коломеец Н.Л., Ивонин А.Г., Гуляева А.С., Рошевская И.М.**

Биоэлектрический импеданс и морфометрия левого желудочка сердца крыс после физических нагрузок разной длительности ..... 112

**Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Борисова Н.Н., Клышников К.Ю., Онищенко П.С., Клюева А.А., Овчаренко Е.А.**

Ферментная деградация коллагена как фактор, усиливающий кальцификацию эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца: данные моделирования *in vitro* ..... 120

**Самотруева М.А., Старикова А.А., Цибизова А.А., Козлов С.Ю., Тюренков И.Н., Озеров А.А.**

Изучение антимикробной активности новых производных хиназолина в отношении *Staphylococcus aureus* ..... 127

## Reviews

- Grigor'eva I.N., Tov N.L., Nepomnyashchikh D.L.**  
Hyperlipidemia and gut microbiota: the role of prebiotics, probiotics, statins and fibrates ..... 6
- Zhanybek kyzy K., Klochkova S.V., Alexeeva N.T., Sokolov D.A., Anokhina Zh.A.**  
An anthropometric approach to the problem of diagnostics of excess weight in children ..... 17
- Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya.**  
Prospects for the use of flavonoids in osteoporosis ..... 26
- Maiborodin I.V., Ivleva T.G., Sheplev B.V., Shevela A.I.**  
The importance of angiogenesis and lymphangiogenesis in gastric cancer ..... 43

## Research articles

### Physiology

- Afonicheva K.V., Mileyko A.G., Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V.**  
Variants of *IL4* (rs2243250, rs2070874) and *IL13* (rs1800925) genes in ethnic groups of Eastern Siberia ..... 53
- Iutinsky E.M., Zheleznov L.M., Dvoryansky S.A.**  
Gender differences in fetal growth and maternal anthropometry: an analysis of their impact on newborn weight ..... 61
- Smirnova D.N., Loginova M.A., Makhova O.A., Obukhov I.P., Dudina J.I., Morozova N.A., Paramonov I.V.**  
Alleles and haplotypes of bone marrow donors recruited in the Orenburg region ..... 69
- Turbasova N.V., Biktimirova A.M., Elmanova N.G., Bayanova A.E., Zhdanova E.V.**  
Assessment of psychophysiological parameters of the nervous system of Chinese and Russian medical university students depending on the season of the year ..... 81
- Shtina I.E., Valina S.L., Ustinova O.Yu.**  
Comparison of the results of the assessment of physical development with the data of the bioimpedance study of the body composition of secondary school students ..... 89

### Biomedical sciences

- Arkhipov S.A., Mangazeeva E.D., Arkhipova V.V., Bogachuk A.P., Lipkin V.M., Autenshlyus A.I.**  
The effect of the acetyl-amide form of the synthetic peptide HLDF-6 on the CDH2 and CD24 expression in breast cancer ..... 97
- Deulin I.Yu., Palchikova N.A., Molodykh O.P., Sinyavskaya A.M., Subbotovskaya A.I., Selyatitskaya V.G.**  
Dynamic analysis of obesity formation in rats kept on a high-fat diet ..... 104
- Kolomeyets N.L., Ivonin A.G., Gulyaeva A.S., Roshchevskaya I.M.**  
Bioelectrical impedance of the left ventricle of the rat heart during physical exercise of different durations ..... 112
- Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Akentyeva T.N., Borisova N.N., Klyshnikov K.Yu., Onishchenko P.S., Klyueva A.A., Ovcharenko E.A.**  
Enzymatic degradation of collagen as a factor enhancing calcification of epoxy-treated bioprosthetic heart valves: *in vitro* modeling data ..... 120
- Samotrueva M.A., Starikova A.A., Tsibizova A.A., Kozlov S.Yu., Tyurenkov I.N., Ozerov A.A.**  
Study of the antimicrobial activity of new quinazoline derivatives against *Staphylococcus aureus* ..... 127

## Клиническая медицина

**Верещагин Е.И., Митрофанов И.М., Селиверстов Р.И., Пешкова И.В., Саматов И.Ю.,  
Стрельцова Е.И., Кохно В.Н.**

Катаболизм аминокислот при ожоговой болезни ..... 134

**Каплиева И.В., Агаева Е.М., Трепитаки Л.К., Шевченко А.Н., Качесова П.С., Швырев Д.А.,  
Власов С.Г., Снежко А.В.**

Содержание компонентов системы сосудистого эндотелиального фактора роста  
в крови и опухоли у больных раком мочевого пузыря в сочетании с сахарным диабетом ..... 140

**Комарова Е.В., Федорова М.Г., Пивцаева Е.К., Трифонова С.К.**

Место синдрома распада опухоли среди причин смерти больных онкогематологическими  
заболеваниями (на примере Пензенской области) ..... 147

**Сысолятин П.Г., Сысолятин С.П., Дровосек М.Н., Железный П.А., Ильенок О.В.**

Деминерализованные костные трансплантаты в реконструктивной челюстно-лицевой хирургии ..... 153

**Фурсова А.Ж., Дмитриева Е.И., Ким Т.Ю.**

Комплексная оценка эффективности факоэмульсификации катаракты у пациентов с неоваскулярной  
возрастной макулярной дегенерацией на фоне антиангиогенной терапии ..... 161

## Клинический случай

**Березикова Е.Н., Тов Н.В., Митрохин В.Е., Рейдер Т.Н., Седыченко Н.Б., Шилов С.Н.**

Инфекционный эндокардит внутрисердечных устройств: проблемы диагностики и лечения ..... 172

**Коваленко Г.А., Сайфуллина И.И., Ким А.И., Беспалов А.А., Полякевич А.С.**

Опыт применения биополимерного раневого покрытия с хитозаном при лечении пациента  
с лимфомой и обширной хронической раной ..... 178

**Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Урбан Е.Н., Гончаренко А.В.**

Параинфекционный синдром опсоклонуса-миоклонуса у ребенка на примере клинического  
случая. Результаты наблюдения в течение 5 лет ..... 183

**Протасова Е.А., Протасов М.Е., Бабокин В.Е., Фурман Н.В., Трофимов Н.А., Карзакова И.В.**

Клинический случай стимуляции области левой ножки пучка Гиса у пациентки с исходной  
апикальной правожелудочковой стимуляцией ..... 190

**Репин А.А., Мельников М.А., Каторкин С.Е., Бондаренко С.Ю.**

Парентеральное питание через венозную порт-систему у пациентов с синдромом короткой  
кишки (обзор литературы и описание клинического случая) ..... 198

## Профилактическая медицина

**Петрова Т.Г., Бородина Н.Б., Гилева О.С., Либик Т.В., Дуничева О.В.**

Оценка состояния здоровья полости рта по международному индексу ОНАТ (Oral Health  
Assessment Tool) ..... 208

## Clinical medicine

- Vereshchagin E.I., Mitrofanov I.M., Seliverstov R.I., Peshkova I.V., Samatov I.Yu., Streltsova E.I., Kokhno V.N.**  
Catabolism of amino acids in severe burn disease ..... 134
- Kaplieva I.V., Ataeva E.M., Trepitaki L.K., Shevchenko A.N., Kachesova P.S., Shvyrev D.A., Vlasov S.G., Snezhko A.V.**  
The content of vascular endothelial growth factor system components in the blood and tumor tissue of patients with bladder cancer and type 2 diabetes mellitus ..... 140
- Komarova E.V., Fedorova M.G., Pivtsaeva E.K., Trifonova S.K.**  
The place of tumor lysis syndrome among causes of death in patients with oncohematological diseases (on the example of the Penza region) ..... 147
- Sysolyatin P.G., Sysolyatin S.P., Drovosekov M.N., Zhelezny P.A., Ilyenok O.V.**  
Deminerized bone grafts in reconstructive maxillofacial surgery ..... 153
- Fursova A.Zh., Dmitrieva E.I., Kim T.Yu.**  
Comprehensive evaluation of cataract phacoemulsification surgery efficacy in patients with neovascular age-related macular degeneration treated by of antiangiogenic drugs ..... 161

## Clinical case

- Berezikova E.N., Tov N.V., Mitrokhin V.E., Reyder T.N., Sedychenko N.B., Shilov S.N.**  
Infective endocarditis of intracardiac devices: problems of diagnosis and treatment ..... 172
- Kovalenko G.A., Saifullina I.I., Kim A.I., Bupalov A.A., Polyakevich A.S.**  
Clinical application of chitosan-based biopolymer wound dressing in the treatment of a patient with lymphoma and extensive chronic wounds ..... 178
- Fedoseeva I.F., Poponnikova T.V., Urban E.N., Goncharenko A.V.**  
Parainfectious opsoclonus-myoclonus syndrome in a child on the example of a clinical case. Results of observation over 5 years ..... 183
- Protasova E.A., Protasov M.E., Babokin V.E., Furman N.V., Trofimov N.A., Karzakova I.V.**  
A clinical case of the left bundle branch area stimulation in a patient with initial apical right ventricular pacing ..... 190
- Repin A.A., Melnikov M.A., Katorkin S.E., Bondarenko S.Yu.**  
Parenteral nutrition through the venous port system in patients with short bowel syndrome (literature review and clinical case) ..... 198

## Preventive medicine

- Petrova T.G., Borodina N.B., Gileva O.S., Libik T.V., Dunicheva O.V.**  
Assessment of oral health status according to the international index OHAT (Oral Health Assessment Tool) ..... 208

## Гиперлипидемия и микробиота кишечника: роль пребиотиков, пробиотиков, статинов и фибратов

И.Н. Григорьева<sup>1</sup>, Н.Л. Тов<sup>2</sup>, Д.Л. Непомнящих<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ терапии и профилактической медицины –  
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630090, г. Новосибирск, Красный пр., 52

### Резюме

Цель исследования – охарактеризовать микробиоту кишечника и ее метаболиты при гиперлипидемии и проанализировать ассоциации между микробиотой кишечника и некоторыми биологическими (пребиотики и пробиотики) и гиполлипидемическими (статины, фибраты) препаратами при лечении гиперлипидемий. При гиперлипидемии повышено количество бактерий, продуцирующих токсические метаболиты, такие как липополисахарид и триметиламин-N-оксид (*Bacillota* (бывшие *Firmicutes*), *Pseudomonadota* (бывшие *Proteobacteria*), *Desulfovibrionaceae*), и снижено число кишечных продуцентов полезных короткоцепочечных жирных кислот и содержание гидролазы желчных солей (*Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*), *Verrucomicrobia*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Eubacterium*). Пребиотики могут улучшать липидный обмен, однако механизмы такого эффекта остаются неизвестными. Пробиотики (наиболее хорошо изучены *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) способны удалять холестерин из циркуляции (адсорбируя и ассимилируя его на клеточных мембранах), уменьшать его всасывание (стимулируя синтез желчных кислот *de novo*) и модулировать синтез (ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и снижая экспрессию генов семейства транспортеров АТФ-связывающей кассеты типа А1). *Lactobacillus*, помимо улучшения кишечного микробного профиля и липидного обмена, снижает массу тела, АД, воспаление и инсулинорезистентность. Статины и кишечная микробиота демонстрируют обоюдное влияние: лучший ответ на лечение статинами связан с более высоким разнообразием микробиоты, а статины способны восстанавливать измененную при патологии микробиоту (уменьшать количество потенциальных патогенов, таких как *Parabacteroides merdae*, и увеличивать количество полезных бактерий – *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Anaerostipes hadrus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, род *Oscillospira*, а также снижать уровень триметиламин-N-оксида в плазме). При этом влияние статинов на состав и функцию микробиоты кишечника не зависит от снижения уровня холестерина. Данные об эффектах фибратов на микробиоту, изученных на мышах, противоречивы: в одних работах фенофибрат может ослаблять системное воспаление и нарушения липидного обмена, вызванные высокожировой диетой, в других – наоборот, стимулирует ожирение и воспаление. **Заключение.** Микробиом кишечника открывает принципиально новые подходы к лечению кардиометаболических заболеваний в эпоху прецизионной медицины.

**Ключевые слова:** гиперлипидемия, холестерин, микробиота кишечника, пребиотики, пробиотики, статины, фибраты.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

**Автор для переписки.** Григорьева И.Н., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

**Для цитирования.** Григорьева И.Н., Тов Н.Л., Непомнящих Д.Л. Гиперлипидемия и микробиота кишечника: роль пребиотиков, пробиотиков, статинов и фибратов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):6–16. doi: 10.18699/SSMJ20250301

# Hyperlipidemia and gut microbiota: the role of prebiotics, probiotics, statins and fibrates

I.N. Grigor'eva<sup>1</sup>, N.L. Tov<sup>2</sup>, D.L. Nepomnyashchikh<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine –  
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov st., 175/1

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630090, Novosibirsk, Krasny ave., 52

## Abstract

Aim of the study was to characterize the intestinal microbiota and its metabolites in hyperlipidemia and analyze the associations between the intestinal microbiota and some biological (prebiotics and probiotics) and lipid-lowering (statins, fibrates) drugs in the treatment of hyperlipidemia. In hyperlipidemia, the number of bacteria producing toxic metabolites such as lipopolysaccharide and trimethylamine-N-oxide (TMAO) is increased (*Bacillota* (former *Firmicutes*), *Pseudomonadota* (former *Proteobacteria*), *Desulfovibrionaceae*) and the number of intestinal producers of beneficial short-chain fatty acids and bile salt hydrolase is decreased (*Bacteroidota* (former *Bacteroidetes*), *Verrucomicrobia*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Eubacterium*). Prebiotics can improve lipid metabolism, but the mechanisms of such effect remain unknown. Probiotics (the best studied are *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*) can remove cholesterol from circulation (by adsorbing and assimilating it on cell membranes), reduce intestinal absorption of cholesterol (by stimulating *de novo* bile acid synthesis), and modulate cholesterol synthesis (by inhibiting HMG-CoA reductase and reducing the expression of the ATP-associated cassette transporter type A1 gene family). *Lactobacillus*, in addition to improving the intestinal microbial profile and lipid metabolism, reduces body weight, blood pressure, inflammation, and insulin resistance. Statins and the intestinal microbiota demonstrate mutual influence: a better response to statin treatment is associated with a higher diversity of microbiota, statins are also able to restore the microbiota altered due to pathology to a healthier state (reduce the number of potential pathogens, such as *Parabacteroides merdae*, and increase the number of beneficial bacteria – *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Anaerostipes hadrus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* and the genus *Oscillospira*, and reduce plasma TMAO levels). Moreover, the effect of statins on the composition and function of the gut microbiota does not depend on a decrease in cholesterol level. The data on the effects of fibrates on the microbiota, studied in mice, are contradictory: in some studies, fenofibrate can reduce caused by a high-fat diet systemic inflammation and lipid metabolism disorders, while in others, on the contrary, it can increase obesity and inflammation. **Conclusions.** The gut microbiome opens up fundamentally new approaches to the treatment of cardiometabolic diseases in the era of precision medicine.

**Key words:** hyperlipidemia, cholesterol, gut microbiota, prebiotics, probiotics, statins, fibrates.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

**Correspondence author.** Grigor'eva I.N., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

**Citation.** Grigor'eva I.N., Tov N.L., Nepomnyashchikh D.L. Hyperlipidemia and gut microbiota: the role of prebiotics, probiotics, statins and fibrates. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):6–16. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250301

Цель исследования – охарактеризовать микробиоту кишечника и ее метаболиты при гиперлипидемии и проанализировать ассоциации между микробиотой кишечника и некоторыми биологическими (пребиотики и пробиотики) и гиполлипидемическими (статины, фибраты) препаратами при лечении гиперлипидемий. Произведен поиск публикаций на русском или английском языке в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed/MEDLINE,

Google Scholar с 1975 г. до сентября 2024 г., чтобы определить приемлемые исследования, в которых изучены связи между составом микробиоты кишечника, липидами сыворотки крови и некоторыми лекарственными препаратами, с использованием следующих терминов: «дислипидемия», «уровень липидов в сыворотке», «общий холестерин (ОХС)», «холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)», «холестерин

липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)», «триглицериды (ТГ)», «микробиота кишечника», «пробиотики», «пребиотики», «статины», «фибраты». Извлечены все подходящие исследования и изучены ссылки на все выбранные исследования.

### Микробиота при гиперлипидемии

Гиперлипидемия включает увеличение содержания ОХС, ХС ЛПНП и ТГ [1]. Многочисленные исследования подчеркнули важность желудочно-кишечного микробиома, состоящего из триллионов бактерий, грибов, архей, простейших и вирусов, в регулировании здоровья и заболеваний хозяина [2–11]. Микробиота кишечника участвует в возникновении и развитии гиперлипидемии и, регулируя хранение, расщепление и распределение липидов, представляет собой терапевтическую мишень, способную обратить вспять существующие гиперлипидемию, ожирение и связанные с ними метаболические синдромы [2]. В кале крыс с гиперлипидемией содержится значительно больше бактерий, продуцирующих липополисахариды (ЛПС) (например, *Bilophila*, *Oscillibacter* и *Sutterella*), повреждающих слизистую оболочку (*Bilophila* и *Akkermansia muciniphila*), и меньше бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) (*Lactobacillus*, *Alloprevotella*, *Coprococcus*, *Eubacterium* и *Ruminococcus*) и обладающих активностью гидролазы желчных солей (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium* и *Lactobacillus*), и других полезных бактерий (*Alistipes* и *Turicibacter*) [2]. Гиперлипидемия также изменяет структуру микробиоты кишечника у крыс, приводя к снижению экскреции солей желчных кислот в слепой кишке [3]. Кишечный микробный метаболит триметиламин N-оксид (ТМАО), связанный с метаболизмом ХС, способен снижать экспрессию холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы CYP7A1, ключевого фермента синтеза желчных кислот, уменьшать пул желчных кислот, ингибировать транспорт ХС и способствовать его накоплению в клетке [4].

У пациентов с гиперхолестеринемией (без применения препаратов, снижающих уровень ХС) наблюдали изменения в микробиоте кишечника, включая истощение *Bifidobacterium*, увеличение кластера *Clostridium XIVa* и увеличение соотношения *Bacillota/Bacteroidota* (Международным комитетом по систематике прокариот (ICSP) в 2021 г. бактерии *Firmicutes* переименованы в *Bacillota*, *Bacteroidetes* – в *Bacteroidota* [5]). Кроме того, лечение антибиотиками мышей, нокаутированных по аполипопротеину Е, быстро приво-

дит к повышению уровня ХС в сыворотке крови, обратимому после прекращения приема антибиотиков, что демонстрирует взаимосвязь между микробиотой кишечника и липидами крови [6].

Пациенты с атеросклерозом имеют специфические бактериальные профили кишечника, характеризующиеся обогащением *Pseudomonadota* (бывшие *Proteobacteria*), включая *Enterobacter* spp. и *Escherichia-Shigella*, а также *Streptococcus* spp. [7]. Кроме того, по сравнению со здоровыми людьми, у лиц с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и гиперлипидемией наблюдается снижение количества бактерий, продуцирующих КЦЖК, таких как *Akkermansia*, *Roseburia intestinalis* или *Faecalibacterium prausnitzii*, наряду с другими типичными кишечными комменсалами, такими как *Bacteroides* spp., *Prevotella copri* или *Alistipes shahii* [6].

В клинических условиях медикаментозное лечение гиперлипидемии осуществляется в основном с помощью четырех классов препаратов: средства, снижающие уровень ХС (статины [8], ингибиторы абсорбции ХС и секвестранты желчных кислот), средства, снижающие уровень ТГ (фибраты [9], ниацин и омега-3 жирные кислоты), некоторые новые терапевтические средства – моноклональные антитела к PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9), алирокумаб [10], эволокумаб, ингибитор микросомального переносчика триглицеридов ломитапид, ингибитор синтеза аполипопротеина В мипомерсен и натуральные растительные лекарства [11]. Клинические исследования показали эффективность в лечении гиперлипидемии пребиотиков и пробиотиков, способных благотворно изменять кишечную микробиоту [12–38].

### Пребиотики

Пребиотики представляют собой органические вещества, которые хотя и не усваиваются хозяином, но избирательно стимулируют метаболизм и размножение полезных бактерий в организме, где они играют важную роль в улучшении микроэкологии кишечника и регулировании липидного обмена [12]. Кроме того, пребиотики могут улучшать липидный обмен, усиливая эффекты пробиотиков и синтез КЦЖК, а также восстанавливать барьерную функцию кишечника [12]. Инулин способен модулировать липидный обмен (снижать уровень ХС ЛПНП и повышать содержание ХС ЛПВП), воздействуя на микробиоту кишечника [13]. Теабраунин из чая пуэр увеличивает концентрацию конъюгированных желчных кислот в подвздошной кишке, которые ин-

гибируют сигнальный путь кишечного рецептора желчных кислот/фарнезоид X-фибробластного фактора роста 15 FXR-FGF15 (bile acid/farnesoid X receptor-fibroblast growth factor 15), что увеличивает потери желчных кислот с калом, снижает содержание ХС в печени и липогенез, активирует печеночный липолиз и, в итоге, уменьшает выраженность гиперхолестеринемии у мышей и у людей [3].

Добавка в высокожировую диету (ВЖД) мышей чеснока (*Allium sativum* L.), который содержит пребиотические компоненты и фруктаны, значительно улучшила вызванные ею дислипидемию и нарушение микробиома кишечника: снизила содержание ОХС, ХС ЛПНП (но не ХС ЛПВП и ТГ) и увеличила  $\alpha$ -разнообразие микробиома кишечника, особенно увеличив относительное обилие семейства Lachnospiraceae и уменьшив относительное обилие рода *Prevotella* [14]. Другие авторы считают, что пребиотики не оказывают существенного благотворного влияния на метаболизм липидов или глюкозы у людей [15]. Таким образом, результаты испытаний пребиотиков на людях в отношении влияния на липидный обмен остались противоречивыми и предложенные основные механизмы, ответственные за эти эффекты, неубедительны [16]. Например, к людям не применимо объяснение, что гипотриглицеридемическое действие инулина может быть связано с подавлением синтеза жирных кислот *de novo* в печени, поскольку экзогенные пищевые жирные кислоты обеспечивают все необходимые субстраты для синтеза триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности и потому скорость синтеза жирных кислот *de novo* крайне мала.

## Пребиотики

Пребиотические микроорганизмы с наиболее хорошо изученным эффектом снижения содержания ХС у людей и животных относятся в основном к родам *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [17, 18]. В метаанализах, включавших 30 [19] и 32 рандомизированных контролируемых испытания (РКИ) [20] показано, что у пациентов с пребиотическими штаммами *Bifidobacterium lactis* (*B. lactis*) и *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*), VSL #3 и *L. plantarum* снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП по сравнению с контрольной группой составляло от 7,30 до 13,27 мг/дл. В метаанализе 15 РКИ ( $n = 788$ ) обнаружены статистически значимые объединенные эффекты в виде снижения содержания ОХС, ЛПНП, индекса массы тела, причем испытание штамма *L. acidophilus* продемонстрировало более значительное уменьшение концентрации ЛПНП ( $p < 0,001$ ) по сравнению

с другими типами штаммов [21]. В метаанализе 15 РКИ ( $n = 976$ ) среди пробиотических видов рода *Lactobacillus* наибольшее снижение уровня ОХС наблюдали при использовании *L. plantarum*, а содержания ХС ЛПНП – при использовании *L. plantarum* и *L. reuteri* [22]. Другое исследование продемонстрировало, что штамм *L. acidophilus* наиболее эффективен в уменьшении концентрации ОХС и ХС ЛПНП (в среднем на 0,35 ммоль/л) у людей и с нормальным, и с умеренно повышенным уровнем ОХС [23]. Сходное влияние у взрослых с нормо- и гиперлипидемией оказывало применение штаммов *L. plantarum* СЕСТ 7527, 7528 и 7529 [24].

*L. acidophilus* снижает массу тела, ожирение, воспаление и резистентность к инсулину у мышей, получавших ВЖД, путем модулирования пути аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы и стерол-регуляторного элемента, связывающего белка-1с/рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом-альфа – АМПК-SREBP-1с/PPAR $\alpha$  (AMP-activated protein kinase and sterol regulatory element-binding protein-1c / peroxisome proliferator-activated receptors- $\alpha$ ), а также активируя бурую жировую ткань и улучшая энергетический, глюкозный и липидный обмен веществ [25]. У людей старше 60 лет с гиперхолестеринемией, принимавших *L. plantarum* ECGC 13110402 в течение 6–12 недель, статистически значимо снизился уровень ОХС (на 37,6 %), ТГ (на 53,9 %), ХС ЛПВП (на 14,7 %) и АД (на 6,6 %) [26]. Возможные механизмы антигипертензивного потенциала пробиотиков включают улучшение липидного профиля, снижение резистентности к инсулину, модулирование содержания ренина, биоконверсию биоактивных изофлавонов и снижение массы тела [27].

Прием штамма *B. bifidum* ТМС3115 людьми с легкой дислипидемией увеличивает у них количество *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*), *Bacteroides* и *Actinomycetota* (бывшие *Actinobacteria*) [5], снижает количество *Pseudomonadota* (бывшие *Proteobacteria*) [5] и *Fusobacteria* и благотворно влияет на метаболизм липидов в сыворотке крови, уменьшая концентрацию ОХС, ТГ и ХС ЛПНП [28]. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном РКИ у детей с дислипидемией после приема пробиотиков (*B. animalis* подвид *lactis* MB 2409, *B. bifidum* MB 109В и *B. longum* подвид *longum* BL04) в течение трех месяцев по сравнению с плацебо снизился уровень ОХС (на 3,4 %,  $p = 0,02$ ) и ХС ЛПНП (на 3,8 %,  $p = 0,001$ ) [29].

Поддерживая баланс метаболитов (желчные кислоты, ЛПС, КЦЖК и ТМАО) в кишечнике, пребиотики способны снижать синтез ХС в печени и, следовательно, содержание липидов в крови

[18, 30]. Определены бактерии, синтезирующие ТМАО: филумы *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) (роды *Anaerococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Desulfovibrio*, *Eubacterium*), *Pseudomonadota* (бывшие *Proteobacteria*) (роды *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Actinobacter*, *Citrobacter*), *Actinomycetota* (бывшие *Actinobacteria*) (роды *Mobiluncus*, *Olsenella*) и *Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*) (род *Bacteroides*) [7]. Введение *L. plantarum* (ZDY04) снизило уровень ТМАО в сыворотке не за счет влияния на экспрессию в печени флавиноноксигеназы-3 и метаболизм холина, ТМА и ТМАО, а посредством модулирования микробиоты кишечника мышей, увеличив численность *Lachnospiraceae* на 78,8 % и *Bacteroidaceae* с 1,8 до 3,6 % и уменьшив относительное количество бактерий рода *Mucispirillum* на 67 %; кроме того, *L. plantarum* опосредовал атеропротективный эффект у мышей, нокаутированных по гену аполипопротеина А, за счет уменьшения размера атеросклеротического поражения, наблюдаемого в секциях аортального синуса и во всей аорте [31].

Однако другие исследователи не обнаружили значительных эффектов пробиотиков на липиды сыворотки. Так, введение *L. rhamnosus* LC705 и *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS не повлияло на их уровень у здоровых мужчин [32], и лиофилизированный *L. acidophilus* не оказывал никакого эффекта на сывороточные липиды у 80 добровольцев с гиперхолестеринемией [33]. Не выявлено существенного влияния добавок с пробиотиками *Lactobacillus* на содержание ТГ и ХС ЛПВП [22]. Прием больными сахарным диабетом 2 типа симбиотиков, содержащих пробиотики (семейство *Lactobacillus*, семейство *Bifidobacterium*, *Streptococcus thermophilus*), пребиотики (фруктоолигосахарид), витамины группы В, лактозу, мальтодекстрин, никак не повлиял на уровень липидов, глюкозы, мочевины и креатинина [34].

Существует ряд возможных механизмов элиминации ХС пробиотиками, включая адсорбцию ХС на клеточных поверхностях и, таким образом, удаление его из циркуляции; ассимиляцию ХС в клеточных мембранах бактерий во время роста – механизм, который увеличивает прочность мембраны и устойчивость к лизису; преобразование ХС в копростанол в кишечнике бактериальными холестеринредуктазами, а затем прямой вывод с фекалиями [27]. Также пробиотики повышают активность гидролазы желчных солей, что увеличивает количество деконъюгированных желчных кислот, которые слабее всасываются в кишечнике (меньше участвуют в образовании мицелл, состоящих из ХС, желчных солей и фосфолипидов, не-

обходимых для абсорбции ХС в кишечнике), выводятся с калом, и для восполнения их количества в гомеостатическом ответе для синтеза желчных кислот *de novo* используется ХС, что приводит к снижению его уровня в сыворотке [26]. Другими словами, гидролазы желчных солей катализируют гидролиз С24-ациламидной связи конъюгированных желчных кислот и, таким образом, удаляют их из энтерогепатической циркуляции, способствуя утилизации ХС в печени [35].

Помимо продукции КЦЖК, кишечные микроорганизмы, в частности виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, синтезируют экзополисахариды, т.е. внеклеточные полисахариды, секретируемые или прикрепленные к клеточной стенке бактерий, которые влияют на их адгезию и обеспечивают защиту от стрессов окружающей среды, а также действуют как пребиотики, влияя на микробиом ЖКТ и снижая уровень ХС в сыворотке [36]. Так, экзополисахариды из *L. plantarum* BR2 снизили содержание ХС в бесклеточной среде на 47,5 % [37].

Мутации со снижением экспрессии и функции генов белков АТФ-связывающей кассеты (ABC), основных транспортеров оттока стеролов, приводят к накоплению ксеностеролов в плазме, связанному с изменениями липидного профиля, гипергликемией, повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [38]. Пробиотические бактерии могут модулировать ключевой транспорт ХС путем снижения экспрессии генов семейства транспортеров ABC типа A1 (ABCA1, ATP-binding cassette family transporter-type A1), кластера дифференцировки 36 (CD36, cluster of differentiation 36), скэвинджер-рецептора класса В члена 1 (SCARB1, scavenger receptor class B member 1), C1-подобного белка Ниманна – Пика 1 (NPC1L1, Neimann-Pick C1-Like 1) – таким способом *Lactobacillus* значительно уменьшают всасывание ХС в кишечнике [39]. Пробиотики также способны модулировать синтез ХС, ингибируя 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу (HMGCR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase), в частности, посредством продукции КЦЖК, что позволяет перераспределять ХС из плазмы в печень [40].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) – это перенос функциональных бактерий из фекалий здоровых животных или людей в кишечный тракт пациентов определенным образом (например, ректально) для регуляции микробиоты кишечника. ТФМ, полученная на фоне кормления мышей ВЖД с ресвератролом, природным полифенолом, изменила липидный обмен, стимулировала развитие бежевых адипоцитов в белой жировой ткани, уменьшила инсулинорезистент-

ность, воспаление и улучшила барьерную функцию кишечника [41]. У людей ТФМ показала обнадеживающие результаты в лечении воспалительных заболеваний кишечника и инфекции *Clostridioides difficile* [42].

### Статины

Показано, что кишечная микробиота модулирует метаболизм более 30 одобренных лекарственных препаратов [43], в частности, увеличивая биодоступность статинов [8], которые в настоящее время являются наиболее широко используемым средством лечения гиперлипидемии. Аторвастатин и розувастатин значительно увеличили численность родов *Bacteroides*, *Butyricimonas* и *Mucispirillum* у крыс, находящихся на ВЖД [44]. Бактерии родов *Bacteroides* и *Butyricimonas* продуцируют масляную кислоту (КЦЖК), которая играет ключевую роль в улучшении метаболизма, в том числе при гиперлипидемии и гипергликемии [44]. У людей представленность *Blautia* и *Anaerostipes* положительно связана с выработкой масляной кислоты. Данные бактерии истощены у пациентов с острым коронарным синдромом, однако у таких больных, получавших статины, уровень *Blautia* и *Anaerostipes* сопоставим с таковым у здоровых людей [45], т.е. статины способны восстанавливать профиль микробиоты кишечника, измененный в условиях заболевания, в сторону более здорового состояния (уменьшая количество потенциально патогенных бактерий, таких как *Parabacteroides merdae*, но увеличивая численность полезных бактерий, таких как *Bifidobacterium longum subsp. longum*, *Anaerostipes hadrus* и *Ruminococcus obeum*) [45].

При оценке связи между составом кишечных бактерий и реакцией на статины у чувствительных к ним пациентов с гиперлипидемией наблюдали более высокое биоразнообразие микробиоты кишечника, увеличение родов *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* и *Bifidobacterium* и уменьшение рода *Clostridium* по сравнению с группой пациентов с гиперлипидемией, устойчивой к статинам [46]. В клиническом исследовании после терапии розувастатином уровень ОХС и ХС ЛПНП в крови половины пациентов снизился до нормального, а у других оставался высоким [47]. Учитывая, что различные составы микробиома кишечника у людей могут объяснять наблюдаемые различия в эффективности лечения розувастатином, авторы обнаружили, что численность бактерий филума *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) и *Fusobacteria* отрицательно коррелировала с содержанием ХС ЛПНП, в то время как количество *Cyanobacteria* и *Lentisphaerae* – положительно.

Микробиота кишечника продемонстрировала вариации в своем составе, разнообразии и таксонах в связи с гиполипидемическим эффектом розувастатина: представленность 29 таксонов была больше в группе с нормолипемией на фоне статины, в то время как других 13 таксонов – в группе с недостаточным гиполипидемическим эффектом статины. Авторы считают, что модулирование микрофлоры кишечника может усилить эффективность статинов [47]. В обоих исследованиях [46, 47] более высокое разнообразие микробиома кишечника было связано с лучшим ответом на лечение статинами, что дает возможность предположить потенциальную роль кишечной микробиоты в действии статинов.

По сравнению со здоровыми людьми и с лицами с гиперхолестеринемией, не леченными статинами, пациенты с гиперхолестеринемией, получавшие аторвастатин, показали обогащение видов противовоспалительных бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* и род *Oscillospira*) и понижение числа бактерий провоспалительного вида (*Desulfovibrio* sp.) и видов, ассоциированных с желчными кислотами (*Bifidobacterium bifidum*, *Bilophila wadsworthia*) [48].

К полезным эффектам статинов *per se* относятся стимулирование экспрессии печеночных белков, которые функционируют как регуляторы синтеза желчных кислот (холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилаза CYP7A1, 25-гидроксихолестерин-7 $\alpha$ -гидроксилаза CYP7B1, фарнезоидный X-рецептор FXR); удвоение концентрации литохоловой кислоты или снижение уровня фосфолипидов [49]. Тем не менее при введении симвастатина одновременно с антибиотиком все эти эффекты (в том числе гиполипидемический) уменьшались вплоть до полной отмены, свидетельствуя о том, что кишечный бактериальный состав может иметь большое значение в активности статины, в частности, за счет подавления синтеза желчных кислот из ХС [49]. В другой работе также обнаружили, что при уменьшении микробного разнообразия кишечника холестеринснижающий эффект розувастатина ослабляется [50]. Отмечено, что антибиотики могут влиять и на фармакокинетику, и на фармакодинамику ловастатина, и, следовательно, микробиом кишечника способен самостоятельно модулировать терапевтический эффект статинов [51].

У людей желчные кислоты и статины имеют одни и те же транспортеры в кишечнике: Р-гликопротеин (ABCB1), белок, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью 2 (MRP2, или ABCC2), и полипептид, транспортирующий органические анионы 1B1 1B1

SLCO21A6 (OATP1B1, organic anion-transporting polypeptide 1B1, в настоящее время переименован в solute carrier organic anion transporter family member) [52]. Пул желчных кислот может конкурировать с препаратами, снижающими уровень ХС, за транспортеры, тем самым влияя на их биодоступность и терапевтическую эффективность [53]. Такой эффект доказан для конкурентного взаимодействия вторичных желчных кислот с симвастатином за транспортер SLCO1B1 101 [43]. В этом процессе микробиота кишечника может играть важную роль, регулируя профиль желчных кислот: концентрация симвастатина в плазме крови положительно коррелирует с уровнем ряда вторичных желчных кислот [8]. Считается, что микробиота кишечника модулирует профиль желчных кислот, влияя на их конкурентное взаимодействие с желчными кислотами за транспортеры в клетках-хозяевах, что приводит к различиям в биодоступности и терапевтической эффективности статинов у разных людей из-за различий в конфигурациях микробиома кишечника [53].

Терапия статинами значительно уменьшает уровень ТМАО в плазме, что предполагает потенциальный вклад опосредованного ими подавления продукции ТМАО в снижение риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE) в дополнение к улучшению липидного профиля и к ослаблению воспаления [54].

В отличие от других исследователей, J.A. Caparrós-Martín et al. сообщают, что после лечения статинами уровень ХС не изменился, а микробное разнообразие снизилось, при этом основными таксонами были обогащенное семейство Bacteroidales S24.7 и истощенные представители филюма *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*), принадлежащие к семействам *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, которые входят соответственно в кластеры *Clostridium XIVa* и *IV* [55]. Кроме того, нарушилась продукция масляной кислоты, что указывает на функциональный дисбактериоз в кишечнике; наблюдаемые эффекты были опосредованы прегнановым X-рецептором PXR (pregnan-X-receptor) [55]. J.A. Caparrós-Martín et al. обнаружили, что влияние статинов на состав и функцию микробиоты кишечника не зависит от снижения уровня ХС, что показано при исследовании эффекта добавленного к терапии статинами вводимого подкожно алирокумаба, ингибитора PCSK9: алирокумаб достоверно снижал концентрацию ОХС, ТГ, ХС ЛПНП у пациентов с гиперлипидемией, но не был связан с изменениями таксономических профилей фекально-ассоциированной бактериальной микробиоты [10].

Почти во всех исследованиях наблюдались изменения в разнообразии микробиома кишечника после приема статинов, и в то же время их липидснижающий эффект был скомпрометирован при наличии кишечного бактериального дисбактериоза. Несмотря на это, на сегодняшний день недостаточно информации для персонализации выбора лечения гиперлипидемии на основе состава микробиома кишечника [56].

## Фибраты

Фибраты – производные фибриновой кислоты, синтезированные для лечения гипертриглицеридемии и других дислипидемий посредством активации рецептора PPAR $\alpha$ . В исследовании у мышей *ob/ob* фенофибрат снизил численность *Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*) и *Actinomycesetota* (бывшие *Actinobacteria*) и увеличил численность *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) на уровне типа [9], а уменьшение соотношения *Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*) / *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) способствует развитию ожирения в различных моделях [57]. Также обнаружено, что фенофибрат снижает численность филюма *Actinomycesetota* (бывшие *Actinobacteria*), рода *Allobaculum* и порядка *Erysipelotrichales* и увеличивает количество представителей класса *Clostridia* [9]. Показано, что количество *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* и *Micrococcaceae* положительно коррелирует с ожирением [58]. Хотя лечение фенофибратом снизило численность *Micrococcaceae*, оно значительно увеличило относительную численность *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* на уровне семейства [9]. Эти данные свидетельствуют о том, что фенофибрат «усиливает» ожирение посредством модуляции микробиоты кишечника.

Напротив, X. Wang et al. обнаружили, что фенофибрат (0,1 % м/м) восстанавливает сниженное соотношение *Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*) / *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) у мышей C57BL/6J, получавших ВЖД [59]. Показано, что КЦЖК бутират и пропионат активируют  $\beta$ -окисление в митохондриях, стимулируя рецепторы PPAR $\gamma$  [60]. Однако фенофибрат снизил относительное обилие *Bacteroidia*, *Actinomycesetota* (бывшие *Actinobacteria*), *Allobaculum* и *Anaplasmataceae* [9], которые участвуют в производстве КЦЖК [61]. Вопреки данным [9], в работе X. Wang et al. лечение фенофибратом мышей на ВЖД увеличило численность бактерий, ассоциированных с КЦЖК, *Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*) на уровне типа, *Porphyromonadaceae* на уровне семейства, а также неклассифицированных родов семейств *Porphyromonadaceae*, *Barnesiella*, *Alloprevotella* и *Bifidobacterium*

[59]. Также добавка фенофибрата снижала обилие бактерий, содержащих ЛПС, у мышей на ВЖД, включая *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) и *Pseudomonadota* (бывшие *Proteobacteria*) на уровне типа, *Desulfovibrionaceae* – на уровне семейства, а также неклассифицированных родов семейств *Desulfovibrionaceae*, *Acetatifactor*, *Flavonifractor*, *Oscillibacter* и *Anaerotruncus* [59]. Также фенофибрат уменьшил дислипидемию и улучшил повреждение барьерной функции кишечника у мышей на ВЖД [59].

В третьей работе кормление ВЖД мышей C57BL/6J увеличило относительную представленность *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*), *Pseudomonadota* (бывшие *Proteobacteria*), *Actinomyces* (бывшие *Actinobacteria*) (на уровне типа) и *Deferribacteres*, *Rikenellaceae*, *Desulfovibrionaceae*, *Clostridiales* и *Oscillibacter* (на уровне рода), тогда как относительное количество *Bacteroidota* (бывшие *Bacteroidetes*), *Verrucomicrobia* (на уровне типа) и *Epsilonbacteraeota*, *Ruminococcaceae* и *Parasutterella* (на уровне рода) снизилось [62]. Лечение фенофибратом обратило вспять вышеуказанные изменения численности бактерий, что способствовало снижению ожирения, гепатостеатоза, инсулинорезистентности у мышей с данной моделью неалкогольной жировой болезни печени [62]; так например, снижение относительной численности *Bacillota* (бывшие *Firmicutes*) может быть связано с уменьшением накопления липидов в печени при данной патологии [63].

Таким образом, фенофибрат может как ослаблять [59, 62], так и усиливать вызванные ВЖД системное воспаление и нарушения липидного обмена [9] – возможно, существуют методологические различия, например, обусловленные выбранными моделями (мышей *ob/ob* и *C57BL/6J*).

## Заключение

Микробиота кишечника открывает принципиально новые подходы к лечению заболеваний в эпоху прецизионной медицины, поскольку учет индивидуальных микробных реакций на терапию позволит выбрать оптимальные лекарственные препараты и повысить их эффективность и безопасность. В частности, многофункциональность изменений микробиоты кишечника и ее метаболитов в ответ на гиперлипидемию делает микробиом возможным драйвером лечения и профилактики кардиометаболических заболеваний. Подающий большие надежды потенциал терапии на основе микробиома кишечника еще предстоит проверить в клинических испытаниях, разработанных в соответствии с современными методами фармакомикробиотики.

## Список литературы / References

1. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., ... Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Рос. кардиол. ж.* 2023;28(5):250–297. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
2. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M., ... Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5): 250–297. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
3. Song J.J., Tian W.J., Kwok L.Y., Wang Y.L., Shang Y.N., Menghe B., Wang J.G. Effects of microencapsulated *Lactobacillus plantarum* LIP-1 on the gut microbiota of hyperlipidaemic rats. *Br. J. Nutr.* 2017;118(7):481–492. doi: 10.1017/S0007114517002380
4. Huang F., Zheng X., Ma X., Jiang R., Zhou W., Zhou S., Zhang Y., Lei S., Wang S., Kuang J., ... Jia W. Theabrownin from Pu-erh tea attenuates hypercholesterolemia via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism. *Nat. Commun.* 2019;10(1):4971. doi: 10.1038/s41467-019-12896-x
5. Григорьева И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид – потенциал кишечной микробиоты. *Рос. кардиол. ж.* 2022;27(9):142–147. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5038
6. Grigorieva I.N. Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide – the gut microbiota potential. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(9):142–147. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5038
7. Robitzki D. Newly Renamed Prokaryote Phyla Cause Uproar. Available at: [clck.ru/3M3Y2r](http://clck.ru/3M3Y2r)
8. Kappel B.A., de Angelis L., Puetz A., Ballanti M., Menghini R., Marx N., Federici M. Antibiotic-induced gut microbiota depletion exacerbates host hypercholesterolemia. *Pharmacol. Res.* 2023;187:106570. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106570
9. Jie Z., Xia H., Zhong S.L., Feng Q., Li S., Liang S., Zhong H., Liu Z., Gao Y., Zhao H., ... Kristiansen K. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Commun.* 2017;8(1):845. doi: 10.1038/s41467-017-00900-1
10. Kaddurah-Daouk R., Baillie R.A., Zhu H., Zeng Z.B., Wiest M.M., Nguyen U.T., Wojnoonski K., Watkins S.M., Trupp M., Krauss R.M. Enteric microbiome metabolites correlate with response to simvastatin treatment. *PLoS One.* 2011;6(10):e25482. doi: 10.1371/journal.pone.0025482
11. Zhang Y., Jia X.B., Liu Y.C., Yu W.Q., Si Y.H., Guo S.D. Fenofibrate enhances lipid deposition via mod-

- ulating PPAR $\gamma$ , SREBP-1c, and gut microbiota in *ob/ob* mice fed a high-fat diet. *Front. Nutr.* 2022;9:971581. doi: 10.3389/fnut.2022.971581
10. Caparrós-Martín J.A., Maher P., Ward N.C., Saladié M., Agudelo-Romero P., Stick S.M., Chan D.C., Watts G.F., O'Gara F. An analysis of the gut microbiota and related metabolites following PCSK9 inhibition in statin-treated patients with elevated levels of lipoprotein(a). *Microorganisms.* 2024;12(1):170. doi: 10.3390/microorganisms12010170
11. Jia X., Xu W., Zhang L., Li X., Wang R., Wu S. Impact of gut microbiota and microbiota-related metabolites on hyperlipidemia. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:634780. doi: 10.3389/fcimb.2021.634780
12. Delzenne N.M., Williams C.M. Prebiotics and lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 2002;13(1):61–67. doi: 10.1097/00041433-200202000-00009
13. Liu F., Prabhakar M., Ju J., Long H., Zhou H.W. Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2017;71(1):9–20. doi: 10.1038/ejcn.2016.156
14. Chen K., Xie K., Liu Z., Nakasone Y., Sakao K., Hossain A., Hou D.X. Preventive effects and mechanisms of garlic on dyslipidemia and gut microbiome dysbiosis. *Nutrients.* 2019;11(6):1225. doi: 10.3390/nu11061225
15. McRorie J.W., Gibb R.D., McKeown N.M. Inulin-type fructans have no significant beneficial effects on lipid or glucose metabolism. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2017;71(5):677. doi: 10.1038/ejcn.2017.15
16. Li L., Li P., Xu L. Assessing the effects of inulin-type fructan intake on body weight, blood glucose, and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Sci. Nutr.* 2021;9(8):4598–4616. doi: 10.1002/fsn3.2403
17. Miremadi F., Sherkat F., Stojanovska L. Hypocholesterolaemic effect and anti-hypertensive properties of probiotics and prebiotics: A review. *J. Funct. Foods.* 2016;25:497–510. doi: 10.1016/j.jff.2016.06.016
18. Abdi M., Esmaili Gouvarchin Ghaleh H., Ranjbar R. *Lactobacilli* and *Bifidobacterium* as anti-atherosclerotic agents. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2022;25(8):934–946. doi: 10.22038/IJBMS.2022.63860.14073
19. Cho Y.A., Kim J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):e1714. doi: 10.1097/MD.0000000000001714
20. Wang L., Guo M.J., Gao Q., Yang J.F., Yang L., Pang X.L., Jiang X.J. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(5):e9679. doi: 10.1097/MD.00000000000009679
21. Sun J., Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Med.* 2015;47(6):430–440. doi: 10.3109/07853890.2015.1071872
22. Wu Y., Zhang Q., Ren Y., Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178868. doi: 10.1371/journal.pone.0178868
23. Shimizu M., Hashiguchi M., Shiga T., Tamura H.O., Mochizuki M. Meta-analysis: effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139795. doi: 10.1371/journal.pone.0139795
24. Fuentes M.C., Lajo T., Carrión J.M., Cuñé J. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. *Br. J. Nutr.* 2013;109(10):1866–1872. doi: 10.1017/S000711451200373X
25. Kang Y., Kang X., Yang H., Liu H., Yang X., Liu Q., Tian H., Xue Y., Ren P., Kuang X., ... Fan W. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis and intestinal permeability. *Pharmacol. Res.* 2022;175:106020. doi: 10.1016/j.phrs.2021.106020
26. Costabile A., Buttarazzi I., Kolida S., Quercia S., Baldini J., Swann J.R., Brigidi P., Gibson G.R. An *in vivo* assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PLoS One.* 2017;12(12):e0187964. doi: 10.1371/journal.pone.0187964
27. Lye H.S., Rahmat-Ali G.R., Liong M.T. Mechanisms of cholesterol removal by lactobacilli under conditions that mimic the human gastrointestinal tract. *International Dairy Journal.* 2010;20(3):169–175. doi: 10.1016/j.idairyj.2009.10.003
28. Wang K., Yu X., Li Y., Guo Y., Ge L., Pu F., Ma X., Cui W., Marrota F., He F., Li M. *Bifidobacterium bifidum* TMC3115 can characteristically influence glucose and lipid profile and intestinal microbiota in the middle-aged and elderly. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2019;11(4):1182–1194. doi: 10.1007/s12602-018-9441-8
29. Guardamagna O., Amaretti A., Puddu P.E., Raimondi S., Abello F., Cagliero P., Rossi M. *Bifidobacteria* supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children. *Nutrition.* 2014;30(7-8):831–836. doi: 10.1016/j.nut.2014.01.014
30. Kim Y., Yoon S., Lee S.B., Han H.W., Oh H., Lee W.J., Lee S.M. Fermentation of soy milk via *Lactobacillus plantarum* improves dysregulated lipid metabolism in rats on a high cholesterol diet. *PLoS One.* 2014;9(2):e88231. doi: 10.1371/journal.pone.0088231
31. Qiu L., Tao X., Xiong H., Yu J., Wei H. *Lactobacillus plantarum* ZDY04 exhibits a strain-specific property of lowering TMAO via the modulation of gut microbiota in mice. *Food Funct.* 2018;9(8):4299–4309. doi: 10.1039/C8FO00349A
32. Hatakka K., Mutanen M., Holma R., Saxelin M., Korpela R. *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together

- with *Propionibacterium freudenreichii* ssp *shermanii* JS administered in capsules is ineffective in lowering serum lipids. *J. Am. Coll. Nutr.* 2008;27(4):441–447. doi: 10.1080/07315724.2008.10719723
33. Lewis S.J., Burmeister S. A double-blind placebo-controlled study of the effects of *Lactobacillus acidophilus* on plasma lipids. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005;59(6):776–780. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602139
34. Ebrahimi Z.S., Nasli-Esfahani E., Nadjarzade A., Mozaffari-Khosravi H. Effect of symbiotic supplementation on glycemic control, lipid profiles and microalbuminuria in patients with non-obese type 2 diabetes: a randomized, double-blind, clinical trial. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2017;16:23. doi: 10.1186/s40200-017-0304-8
35. Song M., Yun B., Moon J.H., Park D.J., Lim K., Oh S. Characterization of selected *Lactobacillus* strains for use as probiotics. *Korean J. Food Sci. Anim. Resour.* 2015;35(4):551–556. doi: 10.5851/kosfa.2015.35.4.551
36. Korcz E., Kerényi Z., Varga L. Dietary fibers, prebiotics, and exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria: potential health benefits with special regard to cholesterol-lowering effects. *Food Funct.* 2018;9(6):3057–3068. doi: 10.1039/c8fo00118a
37. Sasikumar K., Kozhummal Vaikkath D., Devendra L., Nampoothiri K.M. An exopolysaccharide (EPS) from a *Lactobacillus plantarum* BR2 with potential benefits for making functional foods. *Biore-sour. Technol.* 2017;241:1152–1156. doi: 10.1016/j.biortech.2017.05.075
38. Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л. Полиморфизмы генов-транспортеров оттока стеролов g5 и g8 АТФ-связывающей кассеты при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете 2 типа. *Атеросклероз.* 2024;20(1):6–15. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-6-15
- Grigor'eva I.N., Notova T.E., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L. Polymorphisms of the ATP-binding cassette sterol efflux transporter genes g5 and g8 in cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis = Atherosclerosis.* 2024;20(1):6–15. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-6-15
39. Lim F.T., Lim S.M., Ramasamy K. *Pediococcus acidilactici* LAB4 and *Lactobacillus plantarum* LAB12 assimilate cholesterol and modulate ABCA1, CD36, NPC1L1 and SCARB1 in vitro. *Benef. Microbes.* 2017;8(1):97–109. doi: 10.3920/BM2016.0048
40. Chen K., Li S., Chen F., Li J., Luo X. Regulation of the *Lactobacillus* strains on HMGCoA reductase gene transcription in human HepG2 cells via nuclear factor- $\kappa$ B. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2016;26(2):402–407. doi: 10.4014/jmb.1507.07086
41. Wang P., Li D., Ke W., Liang D., Hu X., Chen F. Resveratrol-induced gut microbiota reduces obesity in high-fat diet-fed mice. *Int. J. Obes. (Lond).* 2020;44(1):213–225. doi: 10.1038/s41366-019-0332-1
42. Yadegar A., Bar-Yoseph H., Monaghan T.M., Pakpour S., Severino A., Kuijper E.J., Smits W.K., Ter-veer E.M., Neupane S., Nabavi-Rad A., ... Kao D. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. *Clin. Microbiol. Rev.* 2024;37(2):e0006022. doi: 10.1128/cmr.00060-22
43. Sun C., Chen L., Shen Z. Mechanisms of gastrointestinal microflora on drug metabolism in clinical practice. *Saudi Pharm. J.* 2019;27(8):1146–1156. doi: 10.1016/j.jpsps.2019.09.011
44. Kim J., Lee H., An J., Song Y., Lee C.K., Kim K., Kong H. Alterations in gut microbiota by statin therapy and possible intermediate effects on hyperglycemia and hyperlipidemia. *Front. Microbiol.* 2019;10:1947. doi: 10.3389/fmicb.2019.01947
45. Hu X., Li H., Zhao X., Zhou R., Liu H., Sun Y., Fan Y., Shi Y., Qiao S., Liu S., Liu H., Zhang S. Multi-omics study reveals that statin therapy is associated with restoration of gut microbiota homeostasis and improvement in outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Theranostics.* 2021;11(12):5778–5793. doi: 10.7150/thno.55946
46. Sun B., Li L., Zhou X. Comparative analysis of the gut microbiota in distinct statin response patients in East China. *J. Microbiol.* 2018;56(12):886–892. doi: 10.1007/s12275-018-8152-x
47. Liu Y., Song X., Zhou H., Zhou X., Xia Y., Dong X., Zhong W., Tang S., Wang L., Wen S., Xiao J., Tang L. Gut microbiome associates with lipid-lowering effect of rosuvastatin *in vivo*. *Front. Microbiol.* 2018;9:530. doi: 10.3389/fmicb.2018.00530
48. Khan T.J., Ahmed Y.M., Zamzami M.A., Siddiqui A.M., Khan I., Baothman O.A.S., Mehanna M.G., Kuerban A., Kaleemuddin M., Yasir M. Atorvastatin treatment modulates the gut microbiota of the hypercholesterolemic patients. *OMICS.* 2018;22(2):154–163. doi: 10.1089/omi.2017.0130
49. He X., Zheng N., He J., Liu C., Feng J., Jia W., Li H. Gut microbiota modulation attenuated the hypolipidemic effect of simvastatin in high-fat/cholesterol-diet fed mice. *J. Proteome Res.* 2017;16(5):1900–1910. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00984
50. Wang L., Wang Y., Wang H., Zhou X., Wei X., Xie Z., Zhang Z., Wang K., Mu J. The influence of the intestinal microflora to the efficacy of Rosuvastatin. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):151. doi: 10.1186/s12944-018-0801-x
51. Yoo D.H., Kim I.S., Van Le T.K., Jung I.H., Yoo H.H., Kim D.H. Gut microbiota-mediated drug interactions between lovastatin and antibiotics. *Drug Metab. Dispos.* 2014;42(9):1508–1513. doi: 10.1124/dmd.114.058354
52. Chen C., Mireles R.J., Campbell S.D., Lin J., Mills J.B., Xu J.J., Smolarek T.A. Differential interaction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors with ABCB1, ABCC2, and OATP1B1. *Drug Metab. Dispos.* 2005;33(4):537–546. doi: 10.1124/dmd.104.002477

53. Wan Y., Zuo T. Interplays between drugs and the gut microbiome. *Gastroenterol. Rep. (Oxf)*. 2022;10:goac009. doi: 10.1093/gastro/goac009
54. Li D.Y., Li X.S., Chaikijurajai T., Li L., Wang Z., Hazen S.L., Tang W.H.W. Relation of statin use to gut microbial trimethylamine n-oxide and cardiovascular risk. *Am. J. Cardiol.* 2022;178:26–34. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.05.010
55. Caparrós-Martín J.A., Lareu R.R., Ramsay J.P., Peplies J., Reen F.J., Headlam H., Ward N.C., Croft K.D., Newsholme P., Hughes J.D., O’Gara F. Statin therapy causes gut dysbiosis in mice through a PXR-dependent mechanism. *Microbiome*. 2017;5(1):95. doi: 10.1186/s40168-017-0312-4
56. Dias A.M., Cordeiro G., Estevinho M.M., Veiga R., Figueira L., Reina-Couto M., Magro F.; the Clinical Pharmacology Unit, São João Hospital University Centre. Gut bacterial microbiome composition and statin intake-A systematic review. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2020;8(3):e00601. doi: 10.1002/prp2.601
57. Grigor'eva I.N. Gallstone disease, obesity and the firmicutes/bacteroidetes ratio as a possible biomarker of gut dysbiosis. *J. Pers. Med.* 2020;11(1):13. doi: 10.3390/jpm11010013
58. Xiang J.Y., Chi Y.Y., Han J.X., Kong P., Liang Z., Wang D., Xiang H., Xie Q. *Litchi chinensis* seed prevents obesity and modulates the gut microbiota and mycobiota compositions in high-fat diet-induced obese zebrafish. *Food Funct.* 2022;13(5):2832–2845. doi: 10.1039/d1fo03991a
59. Wang X., Yu C., Liu X., Yang J., Feng Y., Wu Y., Xu Y., Zhu Y., Li W. Fenofibrate ameliorated systemic and retinal inflammation and modulated gut microbiota in high-fat diet-induced mice. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:839592. doi: 10.3389/fcimb.2022.839592
60. de Vos W.M., Tilg H., Van Hul M., Cani P.D. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 2022;71(5):1020–1032. doi: 10.1136/gut-2021-326789
61. Machate D.J., Figueiredo P.S., Marcelino G., Guimarães R.C.A., Hiane P.A., Bogo D., Pinheiro V.A.Z., Oliveira L.C.S., Pott A. Fatty acid diets: regulation of gut microbiota composition and obesity and its related metabolic dysbiosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):4093. doi: 10.3390/ijms21114093
62. Zhang D., Ma Y., Liu J., Wang D., Geng Z., Wen D., Chen H., Wang H., Li L., Zhu X., ... Ma L. Fenofibrate improves hepatic steatosis, insulin resistance, and shapes the gut microbiome via TFEB-autophagy in NAFLD mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2023;960:176159. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176159
63. Lu S., Zhang T., Gu W., Yang X., Lu J., Zhao R., Yu J. Volatile oil of *Amomum villosum* inhibits nonalcoholic fatty liver disease via the gut-liver axis. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:3589874. doi: 10.1155/2018/3589874

#### Сведения об авторах:

**Григорьева Ирина Николаевна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0069-7744, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru  
**Тов Никита Львович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9734-1826, e-mail: nikita.tov@gmail.com  
**Непомнящих Давид Львович**, д.м.н., проф., e-mail: dln\_nco@mail.ru

#### Information about the authors:

**Irina N. Grigor'eva**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0069-7744, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru  
**Nikita L. Tov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9734-1826, e-mail: nikita.tov@gmail.com  
**David L. Nepomnyashchikh**, doctor of medical sciences, professor, e-mail: dln\_nco@mail.ru

Поступила в редакцию 15.11.2024  
После доработки 11.02.2025  
Принята к публикации 25.03.2025

Received 15.11.2024  
Revision received 11.02.2025  
Accepted 25.03.2025

## Антропометрический подход к проблеме диагностики избыточного веса у детей

К. Жаныбек кызы<sup>1</sup>, С.В. Ключкова<sup>2</sup>, Н.Т. Алексеева<sup>3</sup>, Д.А. Соколов<sup>3</sup>, Ж.А. Анохина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ошский государственный университет

Киргизская Республика, 723500, г. Ош, Ленинский пр., 331

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>3</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России  
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

### Резюме

Значительная распространенность ожирения среди детей, а также существенные последствия для здоровья обуславливают актуальность и практическую важность проблемы избыточной массы тела. Целью представленной публикации является анализ обобщающих научных обзоров, посвященных проблеме антропометрических подходов к диагностике избыточной массы тела и ожирения у детей. Обсуждаются результаты исследований, представленных в базе данных PubMed и в научной электронной библиотеке eLibrary.ru за период с 2015 по 2024 г., а также тематического поиска литературы. Показаны определенные различия в оценках общей и жировой массы тела, асинхронный рост компонентов тела, связь состояния избыточности массы с социальными, этническими и региональными факторами. Проведенный анализ литературы показывает, что многие вопросы практической медицины, связанные с оценкой рисков нарушений здоровья, с накоплением избыточной массы тела и ожирением, на сегодняшний день остаются нерешенными. В значительной степени это обусловлено отсутствием единой методической базы, позволяющей определить вклад факторов образа жизни в решение проблемы. Особенно актуальны вопросы методики определения избыточной массы тела у детей и подростков, обусловленные проблемами возрастных и половых особенностей женского организма. Методической базой исследований проблемы ожирения могут служить антропометрические методы исследования. Несмотря на то, что в настоящее время большинство работ по оценке жирового компонента массы тела основаны на определении индекса массы тела, все более широкое применение находят альтернативные способы более точного прогнозирования рисков с применением комплексного исследования, включающего антропометрические методы определения размеров тела, его объема и биофизического определения компонентного состава. Важной задачей антропологии является адаптация используемых методов в практике педиатрии и верификация параметров компонентного состава тела ребенка. Насущной проблемой остается разработка алгоритма эффективного сочетания наиболее информативных антропометрических показателей при решении вопросов, связанных с оценкой влияния поведенческих, гендерных и этнотерриториальных факторов на здоровье человека.

**Ключевые слова:** антропометрия, индекс массы тела, ожирение, дети, половые различия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Анохина Ж.А., e-mail: zhanik70@yandex.ru

**Для цитирования.** Жаныбек кызы К., Ключкова С.В., Алексеева Н.Т., Соколов Д.А., Анохина Ж.А. Антропометрический подход к проблеме диагностики избыточного веса у детей. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):17–25. doi: 10.18699/SSMJ20250302

## An anthropometric approach to the problem of diagnostics of excess weight in children

K. Zhanybek kyzy<sup>1</sup>, S.V. Klochkova<sup>2</sup>, N.T. Alexeeva<sup>3</sup>, D.A. Sokolov<sup>3</sup>, Zh.A. Anokhina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Osh State University

Kyrgyzstan, 723500, Osh, Lenina ave., 331

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

<sup>3</sup> N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of Minzdrav of Russia

394036, Voronezh, Studencheskaya st., 10

## Abstract

The significant prevalence of obesity in children, as well as significant consequences for health, determine the relevance and practical importance of the problem of excess body weight. In this regard, the purpose of this publication is to analyze generalizing scientific reviews devoted to the problem of anthropometric approaches to the diagnosis of overweight and obesity in children. The results of studies of the last 3 years, presented in the PubMed database, in the scientific electronic library eLibrary.ru for the period from 2015 to 2024, as well as the thematic search of literature, are discussed. Certain differences in the estimates of total and fat body mass, asynchronous growth of body components, the relationship of the state of redundancy with social, national and territorial problems are shown. The issues of methodological unity of research, as well as the lack of a generally accepted base that allows determining the contribution of lifestyle factors to the problem under study, are discussed. The analysis of the literature shows that many issues of practical medicine related to the assessment of the risks of health disorders associated with the accumulation of overweight and obesity remain unresolved today. Largely, this is due to the lack of a unified methodological base that allows to determine the contribution of lifestyle factors to the problem, due to problems of age and sex characteristics of the female body. Anthropometric research methods can serve as a methodological basis for studying the problem of obesity. Despite the fact that at present most studies on the assessment of the fat component of body mass are based on the determination of body mass index, alternative methods of more accurate risk prediction are increasingly being used using a comprehensive study that includes anthropometric methods for determining body size, volume and biophysical determination of body composition. An important task of anthropologists is to adapt the methods used in the practice of pediatrics and to verify the parameters of the component composition of the child's body. An urgent problem is the development of an algorithm for an effective combination of the most informative anthropometric indicators in solving issues related to the assessment of the impact of behavioral, gender and ethno-territorial factors on human health.

**Key words:** anthropometry, body mass index, obesity, children, gender differences.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Anokhina Zh.A., zhanik70@yandex.ru

**Citation.** Zhanybek kyzy K., Klochkova S.V., Alexeeva N.T., Sokolov D.A., Anokhina Zh.A. An anthropometric approach to the problem of diagnostics of excess weight in children. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):17–25. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250302

## Введение

Одной из глобальных эпидемий XX–XXI вв. является ожирение. Избыточное накопление массы жировой ткани – проблема, присущая большинству экономически развитых стран мира [1–4], с многочисленными данными о его неблагоприятном влиянии на здоровье человека связан повышенный интерес к проблемам ожирения. Как показали исследования, проведенные в США и России [5–7], высокая степень ожирения значительно увеличивает риск смерти от сердечной недостаточности, приводит к гипертонии и хроническим заболеваниям почек. Избыточное накопление жира [8, 9] может быть важным фактором риска развития онкологических, аутоиммунных, обменных и эндокринных заболеваний. Ожирение у детей [10, 11] сопровождается серьезными нарушениями гормонального статуса и преждевременным половым созреванием у девочек.

Поиск информативных критериев индивидуальных особенностей детей, пригодных для диагностики и прогнозирования нарушения жирового обмена, представляет собой одну из актуальных и практически важных задач педиатрии. Среди предлагаемых методов диагностики особого внимания заслуживают методы антропометрии. К числу их достоинств относится стабильность показателей, обусловленная генетической детерминированностью анатомических и физиологических характеристик организма, интегральным характером его показателей, являющихся результатом взаимодействия различных функций и характеризующих состояние целостного организма. Однако это же обстоятельство составляет и определенную трудность интерпретации получаемых результатов, что нашло отражение в многочисленных дискуссиях, посвященных перспективам применения антропометрии при решении

различных задач педиатрии [12–15]. Возникающие трудности в определенной мере компенсируются технической простотой и надежностью используемых технологий.

В связи с этим целью представленной публикации является анализ обобщающих научных обзоров, посвященных проблеме антропометрических подходов к диагностике избыточной массы тела и ожирения у детей и динамике распространенности ожирения в зависимости от региона проживания. Приведены результаты анализа научных публикаций, представленных в базе данных PubMed, научной электронной библиотеке eLibrary.ru за период с 2015 по 2024 г., а также тематического поиска литературы.

## Результаты

Многовекторная роль жировой ткани в организме хорошо известна. Усредненные значения массы жировой ткани у детей России в возрасте 16–18 лет составляют от 16 до 29 %, в США у детей в возрасте 16–19 лет – от 21 до 31 % [16]. В настоящее время предложены разнообразные методы диагностики избыточной массы тела. Наиболее распространенным является метод вычисления индекса массы тела (ИМТ). Однако имеются данные [12, 17], показывающие U-образный характер зависимости рисков от величины ИМТ, позволивший использовать термин «парадокс» ожирения. Так, наименьший риск развития сердечно-сосудистых, обменных и эндокринных заболеваний характерен для лиц с ИМТ в пределах 20–25 кг/м<sup>2</sup>. Избыточный вес (ИМТ в диапазоне 25–30 кг/м<sup>2</sup>) значительно увеличивает риск для здоровья, а при более высоких значениях ИМТ вероятность смерти от сердечно-сосудистой патологии возрастает нелинейно. В то же время при низких значениях ИМТ, характерных для дефицита массы, риск для здоровья также увеличивается. Отмечается, что уровень висцерального жира оказывает более сильное патогенное воздействие и, следовательно, является индикатором риска заболеваемости и смертности [18]. Имеются данные [19], которые ограничивают использование ИМТ для характеристики компонентов тела у спортсменов. Более того, как декларировано Д.Б. Никитюком и соавт. [12], при оценке клинического значения величины ИМТ необходимо учитывать индивидуальные особенности конституции человека.

В настоящее время набор анатомических характеристик тела, применяемых для оценки уровня физического развития и состояния компонентов тела, значительно расширен. Одним из наиболее часто используемых методов исследования физи-

ческого развития является биоимпедансометрия. Результаты, полученные с ее помощью, имеют некоторые расхождения с показателями ИМТ. Это может быть связано с феноменом «скрытого ожирения», определенного биоимпедансным методом [20], которое у детей школьного возраста с нормальными показателями ИМТ составляет до 35 %. Авторам [21] удалось показать, что значительная часть школьников с избыточной массой тела и ожирением по показателю ИМТ имеет содержание жировой ткани, характерное для нормального физического развития. В то же время 40 % детей с нормальным физическим развитием по ИМТ имели избыточную массу жира в организме. Показано, что в клинической практике при диагностике ожирения с использованием показателя ИМТ существует значительная доля ошибочных диагнозов ожирения [18].

Схожие результаты получены М.Ю. Гаврюшиным и соавт. [22]: у 17,6 % детей с высоким ИМТ абсолютный показатель жировой массы был в норме, а у 11,9 % детей с нормальным ИМТ превышал норму. В исследовании [23] проведен регрессионный и корреляционный анализ, также показавший низкую ассоциацию ИМТ и показателей избытка жировой массы у детей 6–17 лет. Оценка ожирения по величине ИМТ имеет низкую чувствительность при выявлении избыточной доли жировой массы во всех возрастных группах и не позволяет выявить около 25 % детей с избыточной массой тела [24].

Наиболее информативным для диагностики ожирения являются отношения окружности талии к росту и окружности плеча к росту. Использование первого позволяет получить более достоверные результаты скрининга пациентов с повышенным кардиометаболическим риском в сравнении с ИМТ. ИМТ коррелирует с возрастом и полом; так, при использовании метода калиперометрии [25, 26] была показана разнонаправленная динамика увеличения общей массы тела и жировой массы у лиц разного пола. Таким образом, как указывают зарубежные авторы [27], ни один из методов оценки массы жировой ткани – расчет ИМТ, калиперометрия, биоимпедансное исследование, определение площади поверхности и плотности тела – сам по себе не может считаться абсолютно достоверным, и в клинической практике необходимо комплексное использование различных антропометрических методов.

С эпидемиологической точки зрения большой интерес представляют данные о динамике ожирения на протяжении XX в. и о его региональных особенностях. Показано [28], что за вторую половину XX в. и на начало XXI в. в России у детей происходило снижение ИМТ с тенденцией пре-

обладания лептосомных изменений конституции. В то же время [1, 7] в США в последние 12 лет отмечено увеличение заболеваемости ожирением в начальной школе с 9,2 до 15,3 %. Авторы работы [29] также установили, что у детей 6–12 лет риск развития ожирения по показателям ИМТ составляет в Полинезии и Микронезии 25,4 %, в Индонезии – 16,5 %, в США – 19,3 %, в Китае – 15,9 %, при этом наибольший риск выявлялся у наименее обеспеченных детей независимо от расовой принадлежности. По данным [29], распространенность избыточной массы тела у старших школьников за 5 лет в период с 2000 до 2015 г. во Вьетнаме увеличилась с 3,3 до 17,5 %. Наиболее высокий уровень детского ожирения (до 30 %) имеют страны Средиземноморского региона. В России в зависимости от региона проживания он составляет 10,8–17,4 %, при незначительном снижении темпов прироста отмечается смещение наибольшего процента ожирения с подросткового возраста на дошкольный и младший школьный. За этот же период ежегодные темпы прироста распространенности избыточной массы тела среди взрослого населения составили 0,5 % в Бразилии, 0,2 % в Китае, 1,1 % в России и 0,6 % в США.

Для корректного обсуждения проблемы ожирения необходимо остановиться на возрастных, половых и региональных особенностях содержания жира в организме. По данным исследования [19], проведенного с помощью методов антропометрии, биоимпедансометрии, калиперометрии и плетизмографии, доля жировой ткани в организме мальчиков и девочек в возрасте 9 лет составляла 17,96 и 19,15 % соответственно, а к 17 годам увеличивалась до 27,34 и 24,14 % соответственно. В США избыточная масса тела регистрировалась у 11,7 % мальчиков, ожирение – у 4,7 %, у девочек – соответственно в 12,2 и 4,4 % случаев [29]. По данным отечественного исследования [30], у мальчиков 6-летнего возраста масса жировой ткани составляла 12,9 % массы тела, а у девочек – 14,8 %. Таким образом, норма содержания жировой ткани в организме довольно широко варьирует. В то же время факт более высокого содержания жира в организме девочек является общепризнанным.

Проблема лишнего веса, обусловленного избытком жировой ткани, интенсивно обсуждается в отечественной научной литературе [2, 8, 12]. Определенный итог исследований за период с 2011 по 2022 г. приведен в обзоре [2]. Обобщенные данные свидетельствуют об актуальности данной темы для российского здравоохранения. Показано, что доля детей с признаками избыточной массы тела и ожирения в России достаточно

высока и достигает в отдельных регионах 25,3 %. Приведены данные о заболеваемости ожирением в 23 субъектах РФ, в Киргизии и Казахстане. Отмечены регионы России с наиболее высокой заболеваемостью – Бурятия и Омская область. В зависимости от региона избыточная масса тела среди детей варьирует в пределах от 3,9 до 29,1 %, а частота ожирения – от 1,2 до 25,3 %. Обобщенные данные различных групп детского населения показывают типичную динамику возрастных изменений в возрасте от 1 до 19 лет, которая характеризуется в 1,5 раза более высокой распространенностью ожирения в школьном возрасте. Приведены данные о большем риске ожирения (в 1,2 раза) у мальчиков по сравнению с девочками. Кроме того, показана тенденция к увеличению заболеваемости ожирением за последние 15 лет, особенно выраженная в дошкольном возрасте [2].

Новые исследования подтверждают тезис о преимущественном риске ожирения у мальчиков [20]. В обзоре [3] этот феномен связывают с особенностями гормональной регуляции, пищевого поведения и социально-экономическими факторами. При этом приводятся данные о том, что низкий уровень дохода приводит к инверсии показателя, и в странах с низким уровнем дохода ожирению в большей степени подвержены женщины. В то же время частота регистрации «скрытого» ожирения [10] у девочек (девушек) в 1,26 раза выше, чем у мальчиков.

При исследовании вопроса о влиянии условий проживания (домашнее и в школе-интернате) на антропометрические характеристики сельских детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет [21] установлено, что признаки избыточной массы тела и ожирения обнаружены у 15,3 и 6 % обследованных соответственно. Нормальный ИМТ выявлен у 72,8 % детей, воспитывающихся в семьях, и у 84,2 % воспитанников школы-интерната. При этом методом биоимпедансометрии установлено, что в первом случае 59,1 % детей имели избыток массы жировой ткани, а в группе детей, проживающих в школе-интернате, – 35,3 %. Авторы отмечают, что у 17,6 % детей с высоким ИМТ абсолютный показатель жировой массы был в норме, а у 11,9 % детей с нормальным ИМТ превышал норму, и расценивают это как признак «скрытого» нарушения жирового обмена [21].

Отмеченные авторами работы [2] возрастные изменения жировой ткани дополняются рядом недавних исследований. По результатам калиперометрии, наибольший прирост жировой ткани у девочек 6–10 лет отмечен в период от 8 до 9 лет [24]. При обследовании лиц более широкого спектра возраста (4–20 лет) подтверждается скачок прироста жировой массы в 8–9 лет [25]. При этом

отмечены отсутствие половых различий в период до 12 лет и скачок прироста жировой массы у девушек в период 14–18 лет при одновременном замедлении его у юношей. Ускоренное развитие жировой ткани у девушек в период полового созревания подтверждается и в исследовании [31]. При этом у девочек по мере приближения пубертатного периода становится более выраженным отложение жира по андроидному типу. У юношей в этот период рост преимущественно ассоциируется с нежировой (тощей) массой тела. Кроме того, у мальчиков определяется скачок увеличения жировой массы тела в первом периоде полового созревания с последующим столь же резким ее снижением.

Тенденция распространенности избыточной массы тела и ожирения у детского населения России соответствует общемировой эпидемиологической ситуации и требует усиления профилактических мероприятий [3]. Этот вывод основывается на результатах статистического исследования 60 субъектов РФ, Украины, Казахстана, Узбекистана и Киргизии по состоянию на 2019 г. [2, 32]. В России в целом среди детей с избыточной массой тела 19,8 % составляют мальчики и 9,7 % – девочки, а с ожирением 16,9 % – мальчики и 5,2 % – девочки [15, 33].

В то же время отмечается значительный разброс данных об ожирении в различных регионах РФ, что может быть связано с обширностью страны, разнообразием климатических и социальных условий проживания подростков. Например, на основании ИМТ среди обследованных детей трех населенных пунктов Самарской области [20] избыточная масса тела зарегистрирована у 22,6 % мальчиков и у 23,4 % девочек. При исследовании детей в возрасте 6–10 лет, жителей г. Симферополя, по показателю ИМТ избыточная масса тела была выявлена в 24,6 %, а ожирение – в 5,5 % наблюдений [31]. В Смоленске распространенность избыточной массы тела среди детей возраста 4–17 лет составила 30,7 % у мальчиков и 38,8 % у девочек [23], в Архангельске 23,9 % респондентов в возрасте 7–17 лет имели избыточную массу тела и 4,4 % страдали ожирением [30].

Э.Н. Мингазова и соавт. [32] на основе антропометрического исследования детей Киргизской Республики пришли к выводу об обязательном учете региональных особенностей показателей. Обращаясь к проблеме региональных особенностей содержания жира в организме детей, можно указать на исследование [33], в котором методом калиперометрии показано более высокое содержание резервного жира у детей арктической зоны, особенно заметное у мальчиков. При сравнении ИМТ и жировой массы 6-летних жителей Китая,

Японии и России, определенной методом импедансометрии [34], оказалось, что наибольшими показателями характеризуются девочки Китая, а наименьшими – России. У 11,7 % детей Пакистана [13] в возрасте 9 лет регистрировалась избыточная масса тела, а 4,7 % страдали ожирением. В начале XXI в. темп ежегодного прироста избыточной массы тела у детей составлял в странах Средиземноморского региона 2 %, в США 0,7 %, в Бразилии 0,6 % [29], в то время как в России за этот период он снизился (–1,1 %).

## **Заключение**

Оценка рисков нарушения состояния здоровья детей и подростков, обусловленных накоплением избыточной массы тела и ожирением, является приоритетной задачей педиатрической практики. Отсутствие единой методической базы, позволяющей определить вклад различных факторов образа жизни, затрудняет решение данной проблемы. Особенно остро стоят вопросы методики анализа избыточной массы тела у детей и подростков в связи с проблемами возрастных и половых особенностей созревания. Перспективной основой исследования проблемы ожирения могут служить антропометрические методы исследования. Анализ данных литературы показал, что в настоящее время большинство исследований по оценке жирового компонента массы тела у детей и подростков основаны на определении ИМТ. Однако показаны возможности более точного прогнозирования рисков с помощью комплексного исследования, включающего антропометрические методы определения размеров тела, его объема и биофизического определения компонентного состава тела. Насущной задачей является разработка алгоритма эффективного сочетания наиболее информативных антропометрических показателей при решении вопросов, связанных с оценкой влияния поведенческих, гендерных и этнотерриториальных факторов на здоровье человека.

## **Список литературы**

1. Ogden C.L., Martin C.B., Freedman D.S., Hales C.M. Trends in obesity disparities during childhood. *Pediatrics*. 2022;150(2):e2022056547. doi: 10.1542/peds.2022-056547
2. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). *Вопр. практ. педиатрии*. 2022;17(2):126–135. doi: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135

3. Muscogiuri G., Verde L., Vetrani C., Barrea L., Savastano S., Colao A. Obesity: a gender-view. *J. Endocrinol. Invest.* 2024;47(2):299–306. doi: 10.1007/s40618-023-02196-z
4. Sun J.Y., Huang W.J., Hua Y., Qu Q., Cheng C., Liu H.L., Kong X.Q., Ma Y.X., Sun W. Trends in general and abdominal obesity in US adults: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (2001–2018). *Front. Public Health.* 2022;10:925293. doi: 10.3389/fpubh.2022.925293
5. Aguilar-Gallardo J.S., Romeo F.J., Bhatia K., Correa A., Mechanick J.I., Contreras J.P. Severe obesity and heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2022;177:53–60. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.04.048
6. Ларина В.Н., Федорова Е.В., Сайно О.В., Миронова Т.Н., Орлов Д.А. Встречаемость абдоминального ожирения и его ассоциация с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц среднего возраста. *Терапия.* 2022;(8):9–19. doi: 10.18565/therapy.2022.8.9-19
7. Cunningham S.A., Hardy S.T., Jones R., Ng C., Kramer M.R., Narayan K.M.V. Changes in the incidence of childhood obesity. *Pediatrics.* 2022;150(2):e2021053708. doi: 10.1542/peds.2021-053708
8. Амлаев К.Р., Блинкова Л.Н., Дахкильгова Х.Т. Ожирение: современный взгляд на проблему. *Врач.* 2020;31(3):3–10. doi: 10.29296/25877305-2020-03-01
9. Sun J., Qu.Q., Yuan Y., Sun G., Kong X., Sun W. Normal-weight abdominal obesity: a risk factor for hypertension and cardiometabolic dysregulation. *Cardiol. Discov.* 2021;(2):13–21. doi: 10.1097/CD9.0000000000000034
10. Shi L., Jiang Z., Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:1056871. doi: 10.3389/fendo.2022.1056871
11. Chandrasekaran P., Weiskirchen R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus—an overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(3):1882. doi: 10.3390/ijms25031882
12. Никитюк Д.Б., Ключкова С.В., Алексеева Н.Т., Карпова А.В. Использование антропометрических индексов для прогнозирования рисков возникновения и исходов заболеваний на современном этапе. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2024;13(1):57–65. doi: 10.18499/2225-7357-2024-13-1-57-65
13. Asif M., Aslam M., Ullah K., Qasim M., Afzal K., Abbas A., Ali M., Younis M., Ullah S., Asad M.H.H.B., Wyszynska J. Diagnostic performance and appropriate cut-offs of different anthropometric indicators for detecting children with overweight and obesity. *Biomed. Res. Int.* 2021;2021:1608760. doi: 10.1155/2021/1608760
14. Колосова Н.И., Малеева Н.П., Денисов Е.Н. Анализ возрастной гендерной динамики физического развития школьников. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2017;(5):22.
15. Выборная К.В., Никитюк Д.Б. Уравнения для определения жировой и тощей массы тела у детей и подростков на основе антропометрии и биоимпедансометрии (литературный обзор). *Вестн. нов. мед. технол.* 2023;17(5):97–108. doi: 10.24412/2075-4094-2023-5-2-4
16. Стародубов, В.И., Мельников А.А., Руднев С.Г. О половом диморфизме роста-весовых показателей и состава тела российских детей и подростков в возрасте 5–18 лет: результаты массового популяционного скрининга. *Вестн. РАМН.* 2017;(72)2:134–142. doi: 10.15690/vramn758
17. Antonopoulos A.S., Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovasc. Res.* 2017;113(9):1074–1086. doi: 10.1093/cvr/cvx106
18. Salmón-Gómez L., Catalán V., Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J. Relevance of body composition in phenotyping the obesities. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2023;24(5):809–823. doi: 10.1007/s11154-023-09796-3
19. Кузнецова Е.Т., Дронова В.М., Руденко Н.В. Компонентный состав тела у детей дошкольного и младшего школьного возраста г. Пинска и Пинского района Республики Беларусь. *Здоровье для всех.* 2023;(1):62–68.
20. Гаврюшин М.Ю., Сазонова О.В., Горбачев Д.О., Бородина Л.М., Фролова О.В., Тупикова Д.С., Бережнова О.В., Трубецкая С.Р. Биоимпедансный анализ состава тела в диагностике нарушений физического развития детей и подростков. *Вестн. РГМУ.* 2021;(6):110–115. doi: 10.24075/vrgmu.2021.062
21. Бекезин В.В. База данных компонентного состава тела детей подросткового возраста г. Смоленска. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2021621105; опубл. 27.05.2021.
22. Белкина Е.И., Кузнецова Т.А., Чуракова И.Ю., Завьялова А.Н. Оценка компонентного состава тела методом импедансометрии у сельских школьников разного возраста при различных условиях проживания. *Унив. терапевт. вестн.* 2023;5(2):112–121. doi: 10.56871/UTJ.2023.89.16.011
23. Цветная М.П., Ржевцева Е.Д., Елистратов Н.Д., Василенко М.А., Акимова А.А. Сравнительный анализ биоимпедансометрии и классических методов определения ожирения у детей. *Смолен. мед. альм.* 2020;3(3):264–267. doi: 10.37903/SMA.2023.3.62
24. Zapata J.K., Azcona-Sanjulian M.C., Catalán V., Ramírez B., Silva C., Rodríguez A., Escalada J., Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J. BMI-based obesity classification misses children and adolescents with raised cardiometabolic risk due to increased adiposity. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023;22(1):240. doi: 10.1186/s12933-023-01972-8
25. Тычинина А.П., Корягина Ю.В., Акимкина О.Н. Сравнительный и структурный анализ показателей физического развития девочек периода первого и второго детства. *Российский*

журнал спортивной науки: медицина, физиология, тренировка. 2024;3(1):2. doi: 10.24412/2782-6570-2024\_03\_01\_2

26. Сафоненкова Е.В. Закономерности роста жировой массы у здоровых людей 4–20 лет. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2018;17(2):29–34.

27. Подчиненова Д.В., Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Кобякова О.С. Роль биоимпедансометрии в диагностике висцерального ожирения у детей и подростков. *Мед.: теория и практи.* 2019;(4)S:426.

28. Дмитриева Т.Г., Рыбочкина А.В. Региональные, этнические и социально-экономические аспекты ожирения у детей. *Вестн. СВФУ. Сер.: Мед. науки.* 2022;27(2):12–19. doi: 10.25587/SVFU.2022.27.2.002

29. Копанев А.Н., Абуталимова С.М., Потанин А.Н. Сравнительный анализ морфологического статуса девочек и мальчиков 6 лет Китая, России и Японии. *Соврем. вопр. биомед.* 2020;4(2):74–79.

30. Пермякова Е.Ю. Изменения некоторых показателей жировотложения и некоторых компонентов состава тела в процессе полового созревания у подростков Архангельского региона и г. Москвы. *Вестн. МГУ. Сер. XXIII: Антропология.* 2022;(2):30–40. doi: 10.32521/2074-8132.2022.2.030-040

31. Танага В.А., Абдуллаева А.Б., Самусева Т.В., Трещева Н.В., Эбулисова С.Ш. Сравнительная оценка физического развития детей младшего школьного возраста г. Симферополя и детей других регионов России. *Мол. ученый.* 2016;(9):410–412.

32. Мингазова Э.Н., Шавалиев Р.Ф., Садыкова Р.Н. Физическое развитие детей школьного возраста (7–17 лет) в Кыргызской Республике. *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и ист. мед.* 2022;30(1):80–85. doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-1-80-85

33. Кужугет А.А., Трусей И.В., Колпакова Т.В., Кирко В.И. Морфофункциональные показатели подростков коренных малочисленных народов Севера из разных природно-климатических зон. *Ж. мед.-биол. исслед.* 2019;7(4):389–398. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.389

34. Корягина Ю.В., Нопин С.В., Тер-Акопов Г.Н., Копанев А.Н., Абуталимова С.М. Сравнительный анализ физического развития детей младшего школьного возраста из России с детьми разных стран. *Курорт. мед.* 2020;(3):126–131.

## References

1. Ogden C.L., Martin C.B., Freedman D.S., Hales C.M. Trends in obesity disparities during childhood. *Pediatrics.* 2022;150(2):e2022056547. doi: 10.1542/peds.2022-056547

2. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Voprosy prakticheskoy pediatrii*

= *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(2):126–135. [In Russian]. doi: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135

3. Muscogiuri G., Verde L., Vetrani C., Barrea L., Savastano S., Colao A. Obesity: a gender-view. *J. Endocrinol. Invest.* 2024;47(2):299–306. doi: 10.1007/s40618-023-02196-z

4. Sun J.Y., Huang W.J., Hua Y., Qu Q., Cheng C., Liu H.L., Kong X.Q., Ma Y.X., Sun W. Trends in general and abdominal obesity in US adults: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (2001–2018). *Front. Public Health.* 2022;10:925293. doi: 10.3389/fpubh.2022.925293

5. Aguilar-Gallardo J.S., Romeo F.J., Bhatia K., Correa A., Mechanick J.I., Contreras J.P. Severe obesity and heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2022;177:53–60. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.04.048

6. Larina V.N., Fedorova E.V., Saino O.V., Mironova T.N., Orlov D.A. The incidence of abdominal obesity and its association with risk factors for cardiovascular diseases in middle-aged people. *Terapiya = Therapy.* 2022;(8):9–19. [In Russian]. doi: 10.18565/therapy.2022.8.9-19

7. Cunningham S.A., Hardy S.T., Jones R., Ng C., Kramer M.R., Narayan K.M.V. Changes in the incidence of childhood obesity. *Pediatrics.* 2022;150(2):e2021053708. doi: 10.1542/peds.2021-053708

8. Amlaev K.R., Blinkova L.N., Dakhkil'gova Kh.T. Obesity: a modern view of the problem. *Vrach = Doctor.* 2020;31(3):3–10. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2020-03-01

9. Sun J., Qu.Q., Yuan Y., Sun G., Kong X., Sun W. Normal-weight abdominal obesity: a risk factor for hypertension and cardiometabolic dysregulation. *Cardiol. Discov.* 2021;(2):13–21. doi: 10.1097/CD9.0000000000000034

10. Shi L., Jiang Z., Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:1056871. doi: 10.3389/fendo.2022.1056871

11. Chandrasekaran P., Weiskirchen R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus-an overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(3):1882. doi: 10.3390/ijms25031882

12. Nikityuk D.B., Klochkova S.V., Alexeeva N.T., Karpova A.V. Anthropometric indices in predicting the risks of occurrence and outcomes of diseases at present stage. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology.* 2024;13(1):57–65. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2024-13-1-57-65

13. Asif M., Aslam M., Ullah K., Qasim M., Afzal K., Abbas A., Ali M., Younis M., Ullah S., Asad M.H.H.B., Wyszynska J. Diagnostic performance and appropriate cut-offs of different anthropometric indicators for detecting children with overweight and obesity. *Biomed. Res. Int.* 2021;2021:1608760. doi: 10.1155/2021/1608760

14. Kolosova N.I., Maleeva N.P., Denisov E.N. Analysis of age gender dynamics of physical development of schoolchildren. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2017;(5):22. [In Russian].
15. Vybornaya K.V., Nikityuk D.B. Equations for fat and lean body mass calculation in children and adolescents based on anthropometry and bioimpedance (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2023;17(5):97–108. [In Russian]. doi: 10.24412/2075-4094-2023-5-2-4
16. Starodubov V.I., Mel'nikov A.A., Rudnev S.G. Sexual dimorphism of height-weight indices and body composition of Russian children and adolescents aged 5–18 years: results of mass population screening. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;(72)2:134–142. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn758
17. Antonopoulos A.S., Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovasc. Res*. 2017;113(9):1074–1086. doi: 10.1093/cvr/cvx106
18. Salmón-Gómez L., Catalán V., Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J. Relevance of body composition in phenotyping the obesities. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2023;24(5):809–823. doi: 10.1007/s11154-023-09796-3
19. Kuznetsova E.T., Dronova V.M., Rudenko N.V. Component composition of the body in children of preschool and primary school age Pinsk and Pinsk district of the Republic of Belarus. *Zdorov'e dlya vseh = Health for All*. 2023;(1):62–68. [In Russian].
20. Gavryushin M.Yu., Sazonova O.V., Gorbachev D.O., Borodina L.M., Frolova O.V., Tupikova D.S., Berezhnova O.V., Trubetskaya S.R. Bioimpedance analysis of body composition in the diagnosis of physical development disorders in children and adolescents. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University*. 2021;(6):110–115. [In Russian]. doi: 10.24075/vrgmu.2021.062
21. Bekezin V.V. Database of the body composition of adolescent children in Smolensk. Certificate of registration of the database. RU 2021621105; published 05.27.2021. [In Russian].
22. Belkina E.I., Kuznetsova T.A., Churakova I.Yu., Zav'yalova A.N. Assessment of body component composition by the method of bioimpedanceometry in rural schoolchildren of different ages under different living conditions. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik = University Therapeutic Bulletin*. 2023;5(2):112–121. [In Russian]. doi: 0.56871/UTJ.2023.89.16.011
23. Tsvetnaya M.P., Rzhavtseva E.D., Elistratov N.D., Vasilenko M.A., Akimova A.A. Comparative analysis of bioimpedance measurement and classical methods for determining obesity in children. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh = Smolensk Medical Almanac*. 2020;3(3):264–267. [In Russian]. doi: 10.37903/SMA.2023.3.62
24. Zapata J.K., Azcona-Sanjulian M.C., Catalán V., Ramírez B., Silva C., Rodríguez A., Escalada J., Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J. BMI-based obesity classification misses children and adolescents with raised cardiometabolic risk due to increased adiposity. *Cardiovasc. Diabetol*. 2023;22(1):240. doi: 10.1186/s12933-023-01972-8
25. Tychinina A.P., Koryagina Yu.V., Akimkina O.N. Comparative and structural analysis of physical development indices of girls of the first and second childhood. *Rossiyskiy zhurnal sportivnoy nauki: meditsina, fiziologiya, trenirovka = Russian Journal of Sports Science: Medicine, Physiology, Training*. 2024;3(1):2. [In Russian]. doi: 10.24412/2782-6570-2024\_03\_01\_2
26. Safonenkova E.V. Regularities of fat mass growth in healthy people 4–20 years old. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2018;17(2):29–34. [In Russian].
27. Podchinenova D.V., Samojlova Yu.G., Olejnik O.A., Kobyakova O.S. The role of bioimpedance measurement in the diagnosis of visceral obesity in children and adolescents. *Meditsina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice*. 2019;(4)S:426. [In Russian].
28. Dmitrieva T.G., Rybochkina A.V. Regional, ethnic, and socio-economic aspects of obesity in children. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta imeni Maksima Kirovicha Ammosova. Seriya: Meditsinskiye nauki = Vestnik of North-Eastern Federal University. Series: Medical Sciences*. 2022;27(2):12–19. [In Russian]. doi: 10.25587/SVFU.2022.27.2.002
29. Kopanev A.N., Abutalimova S.M., Potanin A.N. Comparative analysis of the morphological status of 6-year-old girls and boys from China, Russia and Japan. *Sovremennyye voprosy biomeditsiny = Modern Issues of Biomedicine*. 2020;4(2):74–79. [In Russian].
30. Permyakova E.Yu. The dependence of some somatic characteristics and body mass components on pubertal development in adolescents of the Arkhangelsk region and Moscow. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII: Antropologiya = The Moscow University Bulletin. Series XXIII: Anthropology*. 2022;(2):30–40. [In Russian]. doi: 10.32521/2074-8132.2022.2.030-040
31. Tanaga V.A., Abdullaeva A.B., Samuseva T.V., Treshcheva N.V., Ebulisova S.Sh. Comparative assessment of physical development of children of primary school age in Simferopol and children from other regions of Russia. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2016;(9):410–412. [In Russian].
32. Mingazova E.N., Shavaliyev R.F., Sadykova R.N. The physical development of children of school-age (7–17 years old) in the Kyrgyz Republic. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and His-*

*tory of Medicine*. 2022;30(1):80–85. [In Russian]. doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-1-80-85

33. Kuzhuget A.A., Trusei I.V., Kolpakova T.V., Kirko V.I. Morphofunctional parameters of adolescents of indigenous small-numbered peoples of the North from various natural climatic zones. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and*

*Biological Research*. 2019;7(4):389–398. [In Russian]. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.389

34. Koryagina Yu.V., Nopin S.V., Ter-Akopov G.N., Kopanev A.N., Abutalimova S.M. Comparative analysis of physical development of primary school-aged children from Russia with children from different countries. *Kurortnaya meditsina = Resort Medicine*. 2020;(3):126–131. [In Russian].

#### **Сведения об авторах:**

**Жаныбек кызы Каныкей**, ORCID: 0000-0001-5486-0186

**Клочкова Светлана Валерьевна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2041-7607

**Алексеева Наталия Тимофеевна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1510-8543

**Соколов Дмитрий Александрович**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-9542-8701

**Анохина Жанна Анатольевна**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2739-3206, e-mail: zhanik70@yandex.ru

#### **Information about the authors:**

**Kanykey Zhanybek kyzy**, ORCID: 0000-0001-5486-0186

**Svetlana V. Klochkova**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2041-7607

**Natalia T. Alexeeva**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1510-8543

**Dmitrii A. Sokolov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9542-8701

**Zhanna A. Anokhina**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2739-3206, e-mail: zhanik70@yandex.ru

*Поступила в редакцию 09.01.2025*

*После доработки 03.03.2025*

*Принята к публикации 28.04.2025*

*Received 09.01.2025*

*Revision received 03.03.2025*

*Accepted 28.04.2025*

## Перспективы применения флавоноидов при остеопорозе

Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова

*Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России  
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40*

### Резюме

Обзор посвящен целесообразности применения флавоноидов в комплексной терапии остеопороза. Многочисленные виды фармакологической активности, присущие этим полифенольным соединениям растительного происхождения, в том числе противовоспалительная, антиоксидантная, антипролиферативная, иммуномодулирующая, противоопухолевая, антикоагулянтная и другие, заставили с вниманием подойти к возможности их клинической эффективности при костной патологии. Экспериментальные исследования последних лет позволили установить, что протективное действие флавоноидов, препятствующее патологической потере кости, обусловлено, прежде всего, активацией формирования новой костной ткани путем стимуляции пролиферации и дифференцировки остеобластов, а также ослаблением процесса резорбции кости за счет угнетения остеокластогенеза. Обсуждаются возможные механизмы отмеченных эффектов с учетом воздействия на процессы внутриклеточного сигнализирования. Отмечается положительное влияние на процесс остеогенеза эстрогеноподобных свойств ряда флавоноидов. В обзоре рассмотрены многообещающие свойства наиболее широко встречающихся флавонолов, флавонов, флаванонов, флаван-3-одов (катехинов), антоцианидинов, изофлавонов, позволяющие с оптимизмом смотреть на их клиническое применение в будущем. Как полагают многие авторы, дальнейшие углубленные доклинические исследования должны ответить на многие сохраняющиеся вопросы, касающиеся механизмов действия флавоноидов, а также решить проблему их биодоступности.

**Ключевые слова:** остеопороз, флавоноиды, остеобластогенез, остеокластогенез, механизмы действия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Зверев Я.Ф., e-mail: zveryasha@mail.ru

**Для цитирования.** Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Перспективы применения флавоноидов при остеопорозе. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):26–42. doi: 10.18699/SSMJ20250303

## Prospects for the use of flavonoids in osteoporosis

Ya.F. Zverev, A.Ya. Rykunova

*Altai State Medical University of Minzdrav of Russia  
656038, Barnaul, Lenina ave., 40*

### Abstract

The review is devoted to the feasibility of using flavonoids in the complex therapy of osteoporosis. Numerous types of pharmacological activity inherent in these polyphenolic compounds of plant origin, including anti-inflammatory, antioxidant, antiproliferative, immunomodulatory, antitumor, anticoagulant and others, forced us to carefully approach the possibility of their clinical effectiveness in bone pathology. Experimental studies of recent years have shown that the protective effect of flavonoids preventing pathological bone loss is primarily due to activation of new bone tissue formation by stimulating proliferation and differentiation of osteoblasts, as well as weakening the bone resorption process by inhibiting osteoclastogenesis. Possible mechanisms of the noted effects are discussed taking into account the impact on intracellular signaling processes. A positive effect of estrogen-like properties of a number of flavonoids on the osteogenesis process is noted. The review considers the promising properties of the most widely encountered flavonols, flavones, flavanones, flavan-3-ods (catechins), anthocyanidins, and isoflavones, allowing one to look with optimism at their clinical application in the future. As many authors believe, further in-depth preclinical studies should answer many remaining questions regarding the mechanisms of action of flavonoids, as well as solve the problem of their bioavailability.

**Key words:** osteoporosis, flavonoids, osteoblastogenesis, osteoclastogenesis, mechanisms of action.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Zverev Ya.F., e-mail: zveryasha@mail.ru

**Citation.** Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Prospects for the use of flavonoids in osteoporosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):26–42. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250303

## Остеопороз при нарушениях костного ремоделирования

Постоянно происходящий в физиологических условиях процесс костного ремоделирования требует баланса между образованием кости и ее резорбцией, что обеспечивается равновесием остеобластогенеза и остеокластогенеза соответственно [1, 2]. Баланс обеспечивается, с одной стороны, процессами транскрипции и дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (BMSC) в направлении остеобластогенеза и адипогенеза, с другой стороны – моноцитарных предшественников по пути остеокластогенеза [3]. В норме ремоделирование определяется тесной взаимосвязью функциональной активности остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОС).

Практически все этапы остеобластогенеза обусловлены активацией сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин, обеспечивающего с помощью транскрипционного фактора RUNX2 дифференцировку BMSC в преостеобласты, а последних – в ОБ. В ходе пролиферации RUNX2 регулирует активность целого ряда факторов, участвующих в этом процессе, в том числе остеокальцина, остерикса, костных морфогенетических белков (BMP), фактора роста эндотелия сосудов и других. Зрелый ОБ экспрессирует щелочную фосфатазу (ALP) и коллаген I типа, которые необходимы для продукции костного матрикса и последующей минерализации костной ткани. В конце своей жизни ОБ либо конвертируются в выстилающие кость клетки, либо подвергаются апоптозу.

В то же время преостеобласты выделяют колониестимулирующий фактор моноцитов (M-CSF), способствующий пролиферации и дифференцировке предшественников ОБ за счет взаимодействия с высокоаффинным трансмембранным рецептором c-Fms. M-CSF в комплексе с c-Fms, в свою очередь, стимулирует экспрессию в преостеокластах молекул RANK, которые активируются, связываясь с образующимися в преостеобластах лигандами RANKL, а также с остеопротегерином (OPG). Формируется комплекс RANK/RANKL/OPG, который вносит решающий вклад в остеокластогенез, способствуя дифференцировке, активности и жизнеспособности ОС. OPG при этом функционирует как отрицательный

регулятор остеокластогенеза, выступая в качестве рецептора-ловушки для избыточных количеств RANKL. Остеокластогенез обеспечивается активацией ряда внутриклеточных сигнальных путей, таких как NF- $\kappa$ B, Akt и MAPK; последний, с помощью всех своих основных изоформ (ERK1/2, JNK1/2/3 и p38  $\alpha/\beta/\gamma/\delta$ ), по-видимому, играет ключевую роль в пролиферации прекурсоров ОС. Кроме того, важное значение имеют и другие факторы, связанные с RANK-активированными сигнальными путями, в том числе с c-Fos, c-Src, TRAF-6 и ядерным фактором активированных T-клеток NFATc-1. Зрелые ОС посредством  $\alpha$ -v $\beta$ -интегрина связываются с поверхностью кости и обеспечивают процесс ее резекции за счет деградации органического матрикса благодаря активации цистеиновых протеаз и матриксных металлопротеиназ (MMP) [1, 2].

Когда описанный баланс в силу ряда врожденных и/или приобретенных причин сдвигается в сторону преобладания остеокластогенеза, происходит постепенная потеря костной массы и снижение плотности кости из-за усиленной резорбции и/или недостаточного формирования новой костной ткани. Это приводит к остеопении и обуславливает развитие таких заболеваний, как остеопороз (ОП), периодонтит и ревматоидный артрит.

В последние годы появляется все больше сведений, доказывающих связь патогенеза ОП с воспалением и окислительным стрессом. Показано, что рост активности провоспалительных цитокинов в ходе воспалительной реакции ведет к ингибированию пролиферации и активности ОБ за счет подавления экспрессии RUNX2 и стимуляции высвобождения RANKL, что угнетает остеобластогенез и, соответственно, активирует остеокластогенез. Избыточная же продукция активных форм кислорода при окислительном стрессе также способствует потере костной ткани. Кроме того, важную роль в процессах остеогенеза играют эстрогенные гормоны, регулирующие активность и апоптоз ОС, что позволяет исследовать процесс остеогенеза с использованием овариоэктомированных грызунов. Эстрогенные рецепторы (ESR) инициируют сигнальный каскад Keap1/Nrf2, подавляя ОС и способствуя развитию ОБ, а

также вносят вклад в минерализацию костей, активируя ось Wnt/ $\beta$ -катенин [1–5].

Основная цель лечения ОП – снижение риска переломов костей, для чего используются лекарственные препараты, обеспечивающие коррекцию минерального (прежде всего кальциевого) обмена и ремоделирование костной ткани, т.е. остеотропные средства, способствующие формированию костной ткани, ингибирующие резорбцию кости и оптимизирующие процесс питания костей. К сожалению, длительное применение большинства групп синтетических лекарственных средств чревато развитием целого ряда побочных эффектов. В этой связи продолжается поиск эффективных и более безопасных препаратов для лечения ОП. Именно поэтому все больше внимания в последние годы привлекают средства природного происхождения, во многом удовлетворяющие этим требованиям. В этом контексте можно привести в пример богатые традиции китайской медицины. Суммированные в ряде современных обзоров свидетельства эффективности средств народной медицины при ОП выглядят весьма многообещающими [6–9].

И здесь нельзя не отметить особую роль флавоноидов, обладающих целым рядом фармакологических эффектов, способных оказать положительное влияние на процесс костного ремоделирования – антипролиферативное, противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее и другие, убедительно доказанные многочисленными исследованиями последних десятилетий [10].

Флавоноиды – полифенольные соединения, являющиеся вторичными метаболитами, выполняют ряд важных функций в жизни растений. Сегодня идентифицировано около 10 000 флавоноидов, основная часть которых делится на шесть подклассов: флавонолы, флавоны, флаваноны, флаван-3-олы (катехины), антоцианидины и изофлавоны. Флавоноиды обычно присутствуют в растениях в форме разнообразных дериватов, главным образом в виде сахарных конъюгатов.

## **Флавоноиды и костное ремоделирование в доклинических исследованиях**

### **Флавонолы**

Значительное число исследований *in vitro* и *in vivo*, касающихся влияния флавоноидов на остеогенез, посвящено кверцетину. Оказалось, что кверцетин регулирует различные механизмы ремоделирования костей, в том числе сигнальные пути RANK/RANKL/OPG, MAPK, Wnt/ $\beta$ -катенин, NF- $\kappa$ B, пути апоптоза и другие [11].

Он повышал дифференцировку ОБ в первичных BMSC, о чем свидетельствовало увеличение экспрессии ALP, коллагена I типа и остеокальцина [14]. В преостеобластных клетках MC3T3-E1 кверцетин нивелировал индуцируемое липополисахаридом подавление данного процесса путем повышения экспрессии mPNC и синтеза маркеров остеобластогенеза. Это обеспечило дифференцировку ОБ через активацию сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин и угнетало их апоптоз. В ОБ человека кверцетин стимулировал остеобластогенез без какого-либо цитотоксического эффекта. Подобным образом флавонол способствовал пролиферации стимулированных BMSC за счет ингибирования NF- $\kappa$ B и активации пути Wnt/ $\beta$ -катенин. В то же время показано, что применение кверцетина, как и его производных – рутина, кверцитрина и гиперозида, ослабляло остеокластогенез, подавляя активность факторов, вызывающих дифференцировку ОС [11–13]. Выяснилось, что флавонол благодаря ингибированию внутриклеточных сигнальных путей угнетал экспрессию RANKL и MMP-1 в фибробластоподобных синовиоцитах, участвующих в процессе костной эрозии [14, 15]. Продемонстрировано также, что ингибирование кверцетином NF- $\kappa$ B приводило к снижению высвобождения из данных клеток RANKL, угнетая за счет этого активацию ОС и ослабляя тем самым костную резорбцию. Эксперименты *in silico* и *in vitro* позволили предположить, что кверцетин подавляет дифференцировку и активность ОС, ингибируя запускаемый RANKL сигнальный каскад NF- $\kappa$ B/MAPK/AKT [16].

Поскольку важную роль в костном ремоделировании играют эстрогенные гормоны, нельзя не отметить влияние кверцетина и его производных на этот процесс при ОП. Так, гликозид кверцетина рутина сопоставимо с эстрогенными гормонами в культуре ОБ-подобных клеток SAOS-2 индуцировал экспрессию связанных с остеогенезом и оссификацией маркеров. А длительное введение кверцетина повышало минеральную плотность костной ткани (BMD) и улучшало биохимические свойства костей у крыс с менопаузальным ОП, вызванным овариоэктомией (OVX) [12, 13]. Другой дериват кверцетина гиперозид дозозависимо ослаблял развитие ОП у OVX-мышей, ингибируя дифференцировку ОС, посредством воздействия на ESR. Одновременно зафиксировано увеличение BMD и улучшение микроструктуры кости [17]. Это указывает на вклад взаимодействия с ESR в механизм остеопротективного действия кверцетина. Предположение подтверждается тем, что стимулированный кверцетином остеогенез нивелировался ингибитором ESR ICI 182.780 [18].

Большая часть сведений относительно остеогенных эффектов кемпферола касается его благоприятного влияния на остеобластогенез. *In vitro* флавонол на остеобластной клеточной линии SaOS-2 человека активировал сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин, что привело к индукции остеогенеза [11]. При использовании BMSC, взятых у крыс с OVX, кемпферол усиливал остеогенную дифференцировку клеток и повышал экспрессию маркеров остеобластогенеза [19, 20]. В другом исследовании на клетках BMSC этот флавоноид стимулировал образование ОБ, одновременно ингибируя дифференцировку адипоцитов. Аналогичный эффект зарегистрирован и на активированных кальвариальных преостеобластных клетках МЗТЗ крыс. При этом кемпферол одновременно ингибировал активность провоспалительных и остеокластогенных цитокинов, а также ядерную транслокацию NF- $\kappa$ B [11]. Кроме того, *in vitro* кемпферол проявлял антагонизм с глюкокортикоидными гормонами, уменьшавшими образование маркеров остеобластогенеза [13].

Эксперименты *in vivo* на OVX-крысах подтвердили влияние кемпферола на остеогенез, облегчая течение экспериментального ОП. Его введение таким животным существенно облегчало нарушение костной структуры, обусловленное OVX [21]. Одни авторы связывают подобный эффект со стимулирующим воздействием на протеинкиназу mTOR [19], другие – с ингибированием экспрессии miR-10a-3p и повышением CXCL12 [20]. Вполне возможно, что в механизм активации остеобластогенеза вовлечена способность кемпферола активировать сигнальные пути ERK, p38 и JNK, а также ESR. По крайней мере, в целом ряде экспериментов стимуляция пролиферации ОБ нивелировалась у OVX-животных применением ингибиторов сигнального пути ERK и эстрогенных рецепторов [11].

Что касается воздействия кемпферола на остеокластогенез, в экспериментах с использованием клеточных культур кемпферол ингибировал индуцированную RANKL дифференцировку клеток RAW264.7 в ОС за счет подавления активности остеокластогенных факторов TRAF-6, NFAT-c1и c-Fos [11]. *In vivo* подавление кемпферолом активности оси FGFR3-RSK2 обусловило угнетение остеокластогенеза, что и обеспечило развитие благоприятного эффекта у мышей с CIA (артритом, индуцированным коллагеном) [22]. Отметим также исследование, продемонстрировавшее уменьшение потери костной массы у крыс с экспериментальным ОП при совместном применении кемпферола и метформина. Обнаружено, что комбинация повышала экспрессию маркеров остеобластогенеза и оптимизировала

ремоделирование костей, а также повышала экспрессию факторов, обеспечивавших ангиогенез в длинных трубчатых костях OVX-крыс [23].

Интерес привлекает и пренилированный гликозид кемпферола икариин. Этот интерес объясняется тем, что прениловые группы способствуют более сильной адгезии флавоноидов с клеточными мембранами и повышают их липофильность [24]. Исследования *in vitro* на клеточных культурах BMSC и MC3T3-E1 четко показали активацию икарином дифференцировку и пролиферацию ОБ с повышением уровня остеогенных маркеров [12, 25]. Выявленный эффект был обусловлен стимуляцией сигнальных путей Wnt/ $\beta$ -катенин, ERK, p38, JNK и осуществлялся, в том числе, за счет ингибирования адипогенеза [11, 13]. Высказано также предположение, что икариин способствовал дифференцировке ОБ посредством активации фактора транскрипции STAT3, который, в свою очередь, связывался с промотором гена, кодирующего остеокальцин [26]. Показано также, что икариин повышает жизнеспособность ОБ за счет антиоксидантного эффекта, ингибируя образование активных форм кислорода и ослабляя митохондриальную дисфункцию, вызванную перегрузкой железом. С этими данными согласуются результаты обнаруженного у икариина протективного действия в отношении ОБ, подвергшихся воздействию окислительного стресса, инициированного гипоксией [11].

Выяснилось также, что этот флавоноид ингибирует остеокластогенез. На клетках RAW264.7 он препятствовал его активации, индуцируемой добавлением RANKL, скорее всего за счет угнетения сигнальных путей, инициируемых NF- $\kappa$ B и MAPK [27]. Этот же механизм, очевидно, способствовал ингибированию икарином целого ряда провоспалительных факторов [11]. Отметим также предполагаемую проостеогенную роль этого флавонола за счет стимуляции ESR у овариоэктомированных животных [13]. Противоостеопорозное и противовоспалительное действие икариина подтвердилось и в условиях экспериментального артрита [28, 29]. Поэтому не удивительно, что икариин в течение нескольких столетий используется в китайской фитотерапии в качестве средства, обладающего свойством «укрепления костей». А приведенные данные позволили высказать уверенность в необходимости дальнейшего доклинического изучения флавоноида [11, 30].

Благоприятное влияние на остеогенез обнаружено и у флавонола мирицетина. *In vitro* и *in vivo* он проявил способность активировать пролиферацию ОБ, а у мышей с CIA уменьшал гистопатологические изменения конечностей, ас-

социированные с артритом [31]. В клеточных культурах MC3T3-E1, BMSC, фетальных остеобластов FOB и линии MG-63 остеосаркомы человека мирицетин повышал дифференцировку ОБ, уровень остеогенных маркеров, содержание коллагена, отложение кальция, активируя сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин. Кроме того, на клетках MC3T3-E1 он проявил антагонизм с дексаметазоном, известным ингибитором остеогенеза и матриксной минерализации. Зафиксирован и антиостеокластный эффект мирицетина. Флавонол ослаблял образование индуцированных RANKL провоспалительных цитокинов и активность MMP. По-видимому, эффект мирицетина ассоциирован с подавлением активности провоспалительных сигнальных путей и активацией противовоспалительного каскада Nrf2/НО-1.

Отметим и сведения, согласно которым остеопротективный эффект мирицетина связан с его антиоксидантным действием. Подобная активность показана и у близкого флавонола мирицитрина, ослаблявшего действие  $H_2O_2$  на клетки BMSC и благоприятно влиявшего на остеогенез у овариоэктомированных мышей в условиях окислительного стресса [11, 13].

### Флавоны

На культуре мезенхимальных стволовых клеток и стволовых клеток пульпы зуба человека (hMSC и hDPSC соответственно) флавоноид апигенин стимулировал их минерализацию, активность остеогенного маркера ALP и дифференцировку в ОБ. Установлено, что апигенин увеличивал экспрессию мРНК остеогенных маркеров, активируя сигнальные пути JNK и p38 MAPK [32, 33]. Флавоноид также усиливал дифференцировку hBMSC, полученных от пожилых пациенток, и пролиферацию ОБ из верхней челюсти человека [34, 35]. По-видимому, активация остеогенной дифференцировки связана с противовоспалительным действием, которое апигенин продемонстрировал на клетках hMSC, ингибируя инфламмасому NLRP3 и экспрессию флогенных цитокинов [36]. А в преостеобластах MC3T3-E1 апигенин усиливал дифференцировку ОБ и ингибировал выработку цитокинов, участвующих в костной резорбции. При этом активация дифференцировки ОБ *in vitro* сочеталась с выраженным антиоксидантным эффектом [37]. Кроме того, апигенин ингибировал опосредованную RANKL дифференцировку ОС и резорбцию кости, угнетал индуцированную продукцию остеокластогенных цитокинов и дифференцировку ОС в клетках RAW264.7 за счет снижения содержания RANKL [38]. Эксперименты на моделях *in vivo* подтвердили влияние апигенина на костное ремоделирование. У мышей с

СIA он подавлял остеокластогенез, ингибируя систему RANKL-OPG [39], а введение флавоноида OVX-мышам уменьшало потери трабекулярной массы бедренной кости [40]. Кроме того, апигенин обеспечивал более эффективную репарацию дефекта кальвариальной кости крысы [33].

В опытах на культуре MC3T3-E1 флавоноид лютеолин повышал жизнеспособность клеток и уменьшал их повреждение, вызываемое актиномицином А. Эффект предотвращался LY294002, ингибитором Akt, а лютеолин повышал фосфорилирование ингибируемых актиномицином А цитокинов. Был сделан вывод, согласно которому лютеолин защищает преостеобластные клетки от повреждения за счет улучшения функции митохондрий и активации сигнального пути PI3K/AKT/CREB [41]. Аналогичным образом лютеолин способствовал дифференцировке ОБ и ингибировал их апоптоз на модели первичного ОП, вызванного глюкокортикоидами в кальвариальных клетках новорожденных крысят. Авторы доказали, что это действие обусловлено повышением активности Sema3A/NRP1/Plexin A1; одного из важных сигнальных путей костного метаболизма [42]. На мышинных остеобластных клетках MC3T3 лютеолин повышал содержание остеогенных маркеров, дифференцировку и минерализацию клеток, угнетал их апоптоз и способствовал пролиферации путем ослабления окислительного стресса. Эффект реализовался через активацию сигнального пути Wnt/Lrp-5/ $\beta$ -катенин [43].

И все же лишь влиянием на дифференцировку ОБ действие лютеолина, по-видимому, не ограничивается, а затрагивает и остеокластогенез. При использовании прекурсоров ОС макрофагов костного мозга и клеток RAW264.7 флавоноид подавлял образование ОС и обеспечиваемую зрелыми ОС костную резорбцию. Эффект был обусловлен ингибированием индуцируемого RANKL сигнального пути [44].

Выявленная активность лютеолина подтвердилась и на моделях ОП. В уже цитированном исследовании [43] лютеолин у самок крыс с индуцированным дексаметазоном ОП значительно повышал трабекулярный индекс, BMD и BMC бедренной кости, а также оптимизировал микроархитектуру костной ткани. Экспрессия остеогенных маркеров ОБ увеличивалась, как и активность антиоксидантных ферментов в сыворотке, а показатели апоптоза значительно снижались [43]. В другой работе лютеолин у самок мышей с индуцированным OVX ОП уменьшал потерю костной ткани параллельно с ослаблением окислительного стресса и митохондриальной дисфункции. Авторы связывают полученный результат с угнетением пироптоза вследствие повы-

нения активности оси PI3K/Akt за счет стимуляции фосфорилирования белков этого сигнального пути [45]. Отметим и сведения, согласно которым лютеолозид, 7-О-гликозид лютеолина, *in vitro* ингибировал остеокластогенез в стимулированных BMSC. При этом наблюдалось дозозависимое подавление маркеров остеокластогенеза, обусловленное ингибированием сигнальных путей NF-κB и MAPK [46].

Проанализируем и сведения относительно влияния флавонов байкалина и байкалеина на костное ремоделирование. На клеточной линии преостеобластов MC3T3-E1 оба флавоноида усиливали дифференцировку ОБ, повышали их жизнеспособность и активность [47–49]. В одном случае байкалеин активировал ALP и повышал экспрессию маркеров дифференцировки ОБ. По мнению авторов, обнаруженный эффект был обусловлен стимуляцией сигнального пути mTORC1, обеспечивающего остеобластогенез [48]. В другом случае аналогичный эффект байкалина зависел от активации сигнальных путей Wnt/β-катенин и MEK/ERK и, по-видимому, был ассоциирован с повышением экспрессии микроРНК-217 (miR-217). По крайней мере, подавление miR-217 нивелировало влияние байкалина на ОБ [49]. А недавно подтверждено, что стимуляция байкалином остеогенной дифференцировки стволовых клеток *in vitro* происходит благодаря активации канонического сигнального пути Wnt/β-катенин [13]. Продемонстрировано также, что байкалеин ингибирует остеокластогенез. На культуре RAW264.7 макрофагов мышей флавоин ингибировал образование индуцируемых RANKL многоядерных ОС, экспрессию генов, связанных с формированием ОС, и активацию сигнальных молекул, обеспечивающих дифференцировку и функционирование этих клеток [50].

Ряд интересных данных получен при изучении действия байкалеина в условиях моделирования ОП. Флавоин подавлял сигнальный путь PI3K-Akt с последующим повышением экспрессии маркеров костного обмена и показателей минерализации внеклеточного матрикса, угнетая развитие клеточной модели ОП, индуцируемого *in vitro* глюкокортикоидами [51]. Облегчение ОП под влиянием байкалеина наблюдалось и *in vivo*, когда его введение самкам крыс с остеопенией, вызванной OVX, повышало минеральную плотность костной ткани поясничных позвонков и большеберцовой кости [52].

Обнаружено также благоприятное воздействие флавоина хризина на костный гомеостаз в условиях вторичного ОП. Будучи добавленным к клеткам BMSC, помещенным в среду с высоким содержанием глюкозы, хризин повышал их

жизнеспособность и способствовал остеогенной дифференцировке, одновременно ослабляя воздействие окислительного стресса [53]. Авторы связывают действие флавоина с его способностью активировать сигнальный путь PI3K/Akt/Nrf2, поскольку ингибирование последнего ослабляло эффект хризина. В условиях вторичного ОП, индуцированного у крыс ретиноевой кислотой, хризин повышал минеральную плотность костной ткани, оптимизировал ее минеральное содержание, маркеры костного оборота, параметры костной геометрии параллельно с уменьшением представленности воспалительных факторов и ослаблением окислительного стресса [54]. А на модели кальвариального остеолита, индуцированного у мышей введением частиц титана, хризин ингибировал костную резорбцию за счет прямого угнетения дифференцировки и функции ОС в результате подавления активности зависимых от RANKL сигнальных путей [55].

### Флаваноны

Сегодня не подлежит сомнению, что противовоспалительная, антиоксидантная и иммуномодулирующая активность гесперетина связана с процессами остеогенеза. *In vitro* гесперидин, неогесперидин и гесперетин, добавленные к преостеобластным клеткам MC3T3-E1, увеличивали образование остеогенных маркеров. Следовательно, флавоноиды активируют опосредованное ОБ образование костной ткани [56]. Сходное действие имело место при обработке гесперидином здоровых альвеолярных ОБ человека. Повышалась активность ALP, экспрессия мРНК маркеров остеогенеза, а также сигнального пути Wnt/β-катенин [57]. Последний эффект нивелировался на фоне применения ДКК-1, ингибитора упомянутого пути. *In vivo* гесперидин в сочетании с BMP2 обеспечивал более интенсивное формирование кости, чем один BMP2. Кроме того, гесперидин способствовал образованию новой ткани не только за счет усиления дифференцировки ОБ, но и стимулируя организацию костного матрикса [58].

Появились также сведения об антагонизме с глюкокортикоидами в отношении остеобластогенеза. В культуре клеток BMSC, предварительно обработанной дексаметазоном, гесперетин повышал активность ALP и стимулировал экспрессию мРНК белков, обеспечивающих остеогенез, путем активации сигнального пути ERK. И лишь ингибитор ERK U0126 сводил на нет эффект гесперетина [59]. Применяя принципы сетевой фармакологии, удалось спрогнозировать мишени и сигнальные пути, с помощью которых гесперидин может препятствовать развитию ОП. Так, на

основании результатов молекулярного докинга и моделирования приведены доказательства стабильного связывания гесперидина с ESR1. Это предполагает, что взаимодействие с ESR может вносить вклад в механизм антиостеопорозного эффекта флавоноида [60]. Также высказано предположение о возможности частичного нивелирования гесперидином ингибирующего влияния дексаметазона на процесс остеогенной дифференцировки. Предположительно эффект обусловлен подавлением активации сигнального пути p53 [61].

Интересно, что на модели ОП у OVX-мышей гесперидин одновременно уменьшал потерю костной массы и снижал уровень холестерина в сыворотке крови и печени. Это позволило предположить, что флавоноид может действовать на кости по тому же механизму, что и статины [62]. Отметим и данные, полученные при использовании гесперидина для лечения экспериментального ОП, развивающегося у животных на фоне сахарного диабета первого типа. В условиях дегенерации ОБ и остеоцитов, снижения содержания коллагеновых волокон и маркеров костного оборота при моделировании заболевания введением стрептозотоцина у молодых крыс применение гесперидина совместно с инсулином обусловило улучшение гистологических и морфометрических показателей костной ткани, существенно превосходящее эффективность одного инсулина [63].

Опубликован и ряд исследований, касающихся терапевтической эффективности нарингина и его гликозилированных производных с идентификацией предполагаемых мишеней в отношении костного гомеостаза [64–66]. *In vitro* показано, что нарингин и нарингенин способствовали пролиферации, минерализации и остеогенной дифференцировке кальварияльных ОБ, BMSC и стволовых клеток периодонтальной связки человека, на что указывает выявленное повышение экспрессии соответствующих маркеров остеобластогенеза [66, 67]. Показано также, что нарингин усиливал пролиферативную активность преостеобластных клеток MC3T3-E1 и способствовал дифференцировке ОБ, о чем свидетельствовало повышение активности ALP. Это позволило сделать вывод о способности нарингинов прямо индуцировать процесс остеогенной дифференцировки [67]. Повидимому, стимулирующее влияние на остеобластогенез и функцию ОБ обусловлено активацией сигнальных путей MAPK, PI3K/AKT и, возможно, CXCR4/SDF-1. Указанные каскады через фосфорилирование и транскрипцию обеспечивают зависимый от RUNX2 и BMP2 процесс созревания и функциональную активность ОБ [66, 67].

В то же время получены сведения о подавлении нарингином остеокластогенеза [68]. На культуре макрофагов костного мозга, обработанной клеточным супернатантом, содержащим нарингенин, заметно уменьшалось количество многоядерных ОС, снижалась площадь резорбционных ямок кости и экспрессия маркеров остеокластогенеза [69]. Сходный эффект был обусловлен ингибирующим воздействием на NF-κB. При этом фиксировалось угнетение нарингинами биомаркеров остеокластогенеза [68–70]. Предполагается, что эти флаваноны ингибируют индуцируемую цитокинами RANKL и M-CSF экспрессию маркеров дифференцировки ОС [66].

Как уже упоминалось, моделирование костной ткани тесно связано с уровнем свободнорадикального окисления. Так, нарингенин, вводимый самкам крыс с ОП, индуцированным с помощью ретиноевой кислоты, улучшал качество костей и ослаблял их резорбцию параллельно с проявлением выраженного антиоксидантного эффекта. Известно, что ретиноевая кислота вызывает ОП и костную деградацию у животных, в том числе посредством активации ОС [71]. Подобный результат в отношении ОС получен при введении нарингенина мышам с артритом, вызванным зимозаном [72]. Аберрации в клетках костного мозга мышей, индуцированные радиацией, подавлялись нарингином путем захвата свободных радикалов [73].

Обсуждая действие флаванонов на остеогенез, нельзя не упомянуть об их влиянии на эстрогенную регуляцию этого процесса. *In vitro* нарингин повышал жизнеспособность и пролиферацию преостеобластных клеток MC3T3-E1 вследствие усиления транслокации ESRα в ядро клетки. А специфический ингибитор этих рецепторов метилпиперидинопиразол у мышей нивелировал стимулированную нарингином экспрессию ERα, как и ALP, подавляя тем самым заживление костного повреждения и усиливая потерю костной массы [74]. В исследованиях на самках крыс с ОП, индуцированным OVX, длительное введение нарингенина улучшало микроархитектуру трабекулярных костей и оптимизировало их минеральный состав [66].

Таким образом, влияние нарингина и его производных направлено на оптимизацию костного ремоделирования и зависит, с одной стороны, от активации пролиферации и дифференцировки ОБ, а с другой стороны – от ингибирования остеокластогенеза.

### Флаван-3-олы

Среди катехинов, влияющих на ОП, наибольшее число сведений касается эпигаллокатехин-

3-галлата (EGCG). Факт активации остеогенеза через повышение дифференцировки ОБ убедительно зафиксирован на клетках BMSC, о чем свидетельствовала повышенная экспрессия маркеров остеобластогенеза [75]. К клеткам дедифференцированного жира человека, в части которых присутствовал дексаметазон, добавляли EGCG и исследовали процесс остеогенной дифференцировки. В среде без дексаметазона EGCG эффективно повышал экспрессию мРНК коллагена I типа и RUNX2, способствуя большей выраженности минерализации, в отличие от клеток, содержащих глюкокортикоид [76]. А в клеточной культуре MC3T3-E1 тот же EGCG значительно увеличивал стимулированное простагландином F<sub>2α</sub> высвобождение белка OPG и уровень экспрессии его мРНК. В результате этого известное соотношение RANKL/OPG существенно снижалось, что указывает на преобладание остеобластогенеза [77]. Другой катехин эпиафзелехин в клетках MC3T3-E1 повышал пролиферацию клеток, индуцировал дифференцировку ОБ, активность ALP, содержание коллагена внеклеточного матрикса, а также мРНК RUNX2 [78].

Выяснилось также, что катехины существенно влияют и на остеокластогенез. *In vitro* флаван-3-олы подавляли дифференцировку прекурсорных остеокластных клеток и пролиферацию ОС [31, 79]. По-видимому, этот эффект обусловлен ингибированием катехинами индуцируемой RANKL активации фактора транскрипции NFATc1 с сопутствующей стимуляцией гена *c-Fos*, что обеспечивает пролиферацию и дифференцировку ОС [75, 79]. Не исключено, что это ведет к подавлению экспрессии мРНК, связанных с остеокластогенезом белковых молекул. Показано также, что EGCG через угнетение синтеза *c-Fos* ингибирует экспрессию MCP-1 в ОБ и их прекурсорах, что приводит к нарушению дифференцировки и активности ОС.

### Антоцианидины

Исследований, касающихся влияния данной группы флавоноидов на костный метаболизм, очень немного. В работах упоминаются в основном цианидин, дельфинидин и мальвидин [12]. Причем результаты не всегда однозначны и порой противоречат друг другу. И все же, думается, пока не следует отказываться от изучения влияния антоцианидинов на костное здоровье, а существенно расширить объем исследований.

Воздействие цианидина-3-гликозида на ОБ в культуре кальвариальных клеток показало, что он повышал дифференцировку ОБ и увеличивал образование матрикса. Что касается влияния на остеокластогенез, тот же антоцианидин прямо

ингибировал дифференцировку и функцию ОС. Угнетению остеокластогенеза сопутствовала активация дифференцировки ОБ, что сопровождалось снижением отношения RANKL/OPG [80]. В культуре BMSC мальвидин повышал дифференцировку ОБ, увеличивая экспрессию RUNX2 и BMP2. Дельфинидин же в основном ингибировал адипогенез, а также, подобно цианидину, стимулировал образование хондроцитов [81]. Однако в другом исследовании дельфинидин заметно ингибировал дифференцировку клеток RAW264.7 в ОС. А в экспериментах *in vivo* этот флавоноид предотвращал потерю костной массы у мышей с ОП, при этом зафиксировано снижение экспрессии основных транскрипционных факторов остеокластогенеза [82]. Позднее в этой же лаборатории доказано, что петунидин, метилированный дериват дельфинидина, значительно ингибировал остеокластогенез *in vitro* на клетках RAW264.7 и стимулировал образование минерализованного матрикса и экспрессию маркеров остеобластогенеза на клеточной культуре MC3T3-E1. При введении же мышам с индуцированной RANKL остеопенией петунидин благоприятно влиял на показатели костной массы и увеличивал размеры ОБ, располагающихся вдоль поверхности кости [83].

Как бы то ни было, несмотря на недостаточное количество исследований, следует с определенным оптимизмом отнестись к недавнему исследованию китайских авторов, проследивших связь антоцианидинов с содержанием минеральных веществ и минеральной плотностью костной ткани у 452 детей возраста 6–9 лет. Оказалось, что более высокое потребление с пищей цианидина (но не дельфинидина) достоверно улучшало показатели костного здоровья, увеличивая показатели BMC и BMD в разных отделах скелета [84].

### Изофлавоны

Кроме традиционных для флавоноидов фармакологических свойств, нельзя не обратить внимание на их эстрогенную активность. Будучи так называемыми фитоэстрогенами, изофлавоны, стимулируя ESR, не только облегчают постменопаузальные нарушения у женщин, но и оказывают существенное воздействие на метаболизм липидов и костный гомеостаз [85, 86]. Наибольший интерес для нас представляют данные, касающиеся таких изофлавонов, как генистеин, даидзеин, формонетин и пуэарарин.

Без сомнения, важное значение для клинического применения играет положительное влияние генистеина на процесс ремоделирования костной ткани и развитие ОП. *In vitro* генистеин оптимизировал нарушенный баланс между ОБ и ОС в сторону преобладания активности ОБ. В пре-

остеобластных клетках MC3T3-E1 и в ОВ кальциевых клеток крысы он изменял уровень экспрессии генов, связанных с пролиферацией, дифференцировкой и миграцией клеток, а также с воспалительной реакцией. При этом регистрировалось повышение роли генов, играющих роль в функционировании ОВ, через увеличение экспрессии связанных с ОВ маркеров. Также зафиксирован рост экспрессии мРНК и уровня белка ESR $\alpha$  вследствие активации сигнального пути MAPK/NF- $\kappa$ B/AP-1 [87, 88]. В других исследованиях генистеин существенно активировал трансформацию BMSC в ОВ за счет параллельного уменьшения образования адипоцитов с последующим усилением миграции ОВ в костную ткань. Эффект был обусловлен активацией сигнальных путей p38 MAPK/RUNX2, NO/cGMP, ERK, PI3K [11, 89].

Выяснилось также, что генистеин оказывает ингибирующее влияние на остеокластогенез. В концентрации  $10^{-7}$  М он подавлял зависимое от гена TRAP образование ОС, уменьшал зону резорбции кости и нивелировал проosteокластный эффект ингибитора ESR ICI 182.780. Кроме того, в культуре активированных клеток RAW264.7 генистеин угнетал сигнальный путь NF- $\kappa$ B с вовлечением транскрипционного фактора NFATc1 и экспрессии ядерного фактора c-Fos, необходимых для образования активных ОС и обеспечения их функции [90].

Нельзя не отметить и важную роль в костном ремоделировании эстрогенных свойств генистеина. Его структурное сходство с эстрадиолом-17 $\beta$  позволяет оказывать остеогенный эффект через взаимодействие с ESR. Еще в ранних экспериментах на OVX-крысах у генистеина выявлена тенденция более эффективно поддерживать костную массу по сравнению с контрольными животными и крысами, получавшими конъюгированный эстроген. А при воздействии на клетки нижней челюсти крыс этот флавоноид увеличивал образование субхондральной кости наряду с подавлением костной резорбции. Предположительно, эффект был связан с воздействием генистеина на ER $\beta$  рецепторы [11]. На взаимодействие генистеина с ESR в процессе активации остеобластогенеза указывают и другие авторы. Тем более что отмеченный эффект изофлавона нивелировался антагонистом эстрогенных рецепторов ICI 182780 [89]. Отметим и применение генистеина на модели ОП, развивающегося в результате двусторонней орхидэктомии у самцов крыс: введение генистеина крысам с удаленными яичками проявило протективный эффект в отношении трабекулярной кости благодаря стимуляции ESR [91].

Добавление даидзеина к культуре первичных ОВ от новорожденных крыс увеличивало их жизнеспособность, активность и способность синтезировать остеокальцин, являющийся маркером дифференцировки этих клеток. Кроме того, даидзеин в 5–7 раз увеличивал экспрессию мРНК и синтез белка BMP-2, определяющего фенотип зрелых ОВ. Способность даидзеина усиливать пролиферацию и дифференцировку ОВ *in vitro* зафиксирована и в других исследованиях. При этом увеличение остеогенных маркеров было обусловлено активацией сигнальных путей MEK/ERK, PI3K/Akt и BMP [13].

Что касается остеокластогенеза, установлено, что даидзеин в клетках RAW264.7 дозозависимо снижал индуцированный ФНО- $\alpha$  уровень экспрессии регуляторов дифференцировки ОС [92]. А в преosteобластных клетках MC3T3-E1 даидзеин ингибировал дифференцировку ОС за счет уменьшения продукции RANKL и повышения OPG, в результате чего наблюдалось существенное снижение соотношения RANKL/OPG [93].

В экспериментах *in vivo* даидзеин защищал самок мышей от развития CIA, в том числе за счет ингибирования пути NF- $\kappa$ B и NFATc1/c-Fos, снижая тем самым активность ОС. Подчеркнем, что даидзеин при этом не только значительно ингибировал TRAP-позитивное образование ОС и уменьшал зону костной резорбции, но и нивелировал действие эстрогенного ингибитора ICI 182.780, оказывающего проosteокластный эффект [92]. Это подтверждает мнение, что даидзеин, являясь фитоэстрогеном, воздействует на процесс костного ремоделирования, в том числе за счет взаимодействия с ESR. Так, в ОВ свиной эффект даидзеина, повышавшего ядерный уровень остеогенного транскрипционного фактора RUNX2, блокировался тем же ингибитором ESR [94]. И все же лишь этим механизмом действие даидзеина, очевидно, не ограничивается. На это указывают следующие факты. На модели постменопаузального ОП у OVX-крыс введение даидзеина приостанавливало потерю массы костной ткани без изменения активности миометрия. С одной стороны, это доказывает, что изофлавоны не оказывают неблагоприятного влияния на матку, а с другой стороны, указывает на наличие дополнительного эффекта, не связанного с ESR. Об этом же говорит и тот факт, что введение даидзеина OVX-мышам существенно снижало активированную Т-клетками продукцию свободных радикалов и провоспалительных цитокинов, участвующих, как известно, в остеокластогенезе [11].

Анализ литературы, касающейся благоприятного эффекта изофлавонов формонетина, в зна-

чительной степени касается его остеопротективных свойств. При изучении антиостеокластной активности формонетина показано, что этот изофлавоон заметно ингибировал индуцированную RANKL дифференцировку ОС, регулируя экспрессию OPG и RANKL в макрофагах, полученных из костного мозга и совместно культивируемых с ОБ. При этом наблюдалось угнетение активности индуцируемых RANKL провоспалительных цитокинов и внутриклеточных сигнальных путей, активируемых NF-κB. Одновременно формонетин подавлял ключевые факторы транскрипции остеокластогенеза, что потенциально должно было обеспечить угнетение процесса костной резорбции [95]. Нельзя не отметить и фитострогенные свойства формонетина, вносящие вклад в реализацию его влияния на костный гомеостаз. В экспериментах на OVX-мышцах с остеопенией изофлавоон вызывал репарацию костного дефекта и способствовал регенерации кости, увеличивая экспрессию остеогенных маркеров. Сходным образом формонетин оказывал терапевтический эффект в отношении ОП у постменопаузальных самок крыс [13].

Следует отметить и появившиеся сведения, указывающие, что остеопротективные свойства формонетина реализуются на фоне подавления (а возможно, и за счет) адипогенеза. Так, *in vitro* с использованием преадипоцитов 3T3-L1 формонетин ограничивал дифференцировку зрелых жировых клеток посредством угнетения транскрипционных факторов адипогенеза и одновременно активировал сигнальный путь Wnt/β-катенин, обеспечивающий остеогенез [95]. Авторы подтвердили полученные результаты *in vivo* на мышцах с ожирением: формонетин наряду с коррекцией дислипидемии улучшал состояние трабекулярной кости, увеличивал образова-

ние костной ткани и уменьшал резорбцию кости. Поэтому не вызывает удивления способность формонетина стимулировать репарацию переломов костей. У крыс флавоноид ускорял процесс заживления, индуцируя дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в месте перелома через 7 дней, а через 14 дней была зафиксирована существенная стимуляция маркеров остеогенеза. Одновременно формонетин активировал ангиогенез в месте перелома, стимулируя экспрессию факторов роста сосудов [95].

При добавлении изофлавоона пуэарина к культуре кальвариальных клеток крыс происходила активация пролиферации ОБ, о чем свидетельствовало увеличение содержания маркеров остеобластогенеза, по-видимому, за счет активации сигнального пути PI3K/AKT. В то же время при ОП у OVX-мышей пуэарин подавлял остеокластогенез за счет ингибирования зависимого от TRAF6/ROS -сигнального пути MAPK/NF-κB [11].

Приведенная сводная таблица представляет собой попытку систематизировать экспериментальные данные, полученные в результате изучения влияния флавоноидов на процесс остеогенеза.

Подводя итоги обзора, резюмируем, что флавоноиды следует рассматривать как весьма перспективные и многообещающие природные соединения при лечении заболеваний, связанных с нарушениями костной ткани. Их протективное действие, препятствующее патологической потере кости, обусловлено, прежде всего, активацией формирования новой костной ткани путем стимуляции пролиферации и дифференцировки остеобластов, а также ослаблением процесса резорбции кости за счет угнетения остеокластогенеза. Особый интерес в контексте рассматриваемой проблемы вызывают такие флавоноиды, как кверцетин и его производные, кемпферол,

#### Влияние флавоноидов на остеогенез в эксперименте

#### *Effect of flavonoids on osteogenesis in an experiment*

| Флавоноид  | Эксперименты <i>in vitro</i>  |   | Эксперименты <i>in vivo</i>   | Источник |
|--|---|---|---|----------|
|  | Остеобластогенез  | Остеокластогенез  |   |          |
| 1  | 2   | 3   | 4   | 5        |
| <b>Флавонолы</b><br>Кверцетин<br>Кемпферол<br>Икариин<br>Мирицетин | Клеточные культуры: MC3T3-E1, M3T3, BMSC, SaOS-2.<br>Стимулируют дифференцировку ОБ, повышая экспрессию маркеров остеобластогенеза, за счет активации сигнальных путей Wnt/β-катенин, ERK, MAPK p38, JNK, ESR. Ингибируют NF-κB | Клеточная культура RAW264.7.<br>Угнетают активность RANKL и MMP, подавляя образование маркеров остеокластогенеза TRAF-6, NFAT-c1, c-Fos | У мышей и крыс с ОП, индуцированным OVX, повышают BMD и биохимические свойства костной ткани посредством взаимодействия с ESR | [11–31]  |

| 1   | 2   | 3   | 4  | 5               |
|---|---|---|--|-----------------|
| <b>Флавоны</b><br>Апигенин<br>Лютеолин<br>Байкалин<br>Байкалеин<br>Хризин | Клеточные культуры:<br>МС3Т3-Е1, М3Т3, ВМСС,<br>hMSC, hDPSC, hBMSC.<br>Стимулируют дифференцировку ОВ и ингибируют их апоптоз. Увеличивают экспрессию остеогенных маркеров, активируя сигнальные пути Wnt/ $\beta$ -катенин, ERK, MAPK p38, JNK, ESR, PI3K/Akt/CREB. Ингибируют инфламмасому NLRP3 и экспрессию провоспалительных цитокинов | Клеточная культура RAW264.7.<br>Ингибируют дифференцировку ОС, опосредованную RANKL. Подавляют резорбцию костной ткани  | У OVX-крыс повышают ВМД поясничных позвонков и большеберцовой кости. В условиях экспериментального ОП оптимизируют минеральное содержание костной ткани параллельно с подавлением окислительного стресса         | [32–55]         |
| <b>Флаваноны</b><br>Гесперидин<br>Нарингин<br>Нарингенин                  | Клеточные культуры:<br>МС3Т3-Е1, макрофаги костного мозга, ВМСС.<br>Активируют формирование костной ткани, стимулируя дифференцировку ОВ. Повышают образование остеогенных маркеров через активацию сигнальных путей Wnt/ $\beta$ -катенин, MAPK p38, ESR, PI3K/Akt. Проявляют антагонизм с глюкокортикоидами                               | Клеточная культура макрофагов костного мозга.<br>Ингибируют индуцируемую цитокинами RANKL и M-CSF экспрессию маркеров дифференцировки ОС и маркеров остеокластогенеза   | Снижают потерю костной ткани у OVX-мышей. У мышцей с ОП, индуцированным ретиновой кислотой и зимозаном, угнетают биохимические показатели кости, подавляя ее резорбцию   | [56–74]         |
| <b>Флаван-3-олы</b><br>EGCG<br>Эпиафзелехин                               | Клеточные культуры: ВМСС, дедифференцированного жира человека, МС3Т3-Е1.<br>Активирует экспрессию маркеров остеобластогенеза коллагена I типа и RUNX2, обеспечивая повышение дифференцировки ОВ   | Культуры прекурсоров ОС, моноклеарные клетки периферической крови человека.<br>Подавляют дифференцировку прекурсорных остеокластных клеток через ингибирование индуцированной RANKL активации NFATc1 и c-Fos  | У OVX-мышей и крыс, мышцей с CIA защищают от потери костной ткани, облегчают симптоматику ОП, улучшают минеральную плотность и цитоархитектонику костей  | [31, 75–79]     |
| <b>Антоцианидины</b><br>Цианидин<br>Мальвидин<br>Дельфинидин              | Клеточные культуры: ВМСС, МС3Т3-Е1, кальвариальные клетки.<br>Активируют дифференцировку ОВ, увеличивая экспрессию RUNX2 и BMP2. Стимулируют образование минерализованного матрикса   | Клеточная культура RAW264.7.<br>Угнетают остеокластогенез, прямо ингибируя дифференцировку и функцию ОС   | У мышцей с ОП предотвращают потерю костной массы посредством снижения экспрессии транскрипционных факторов остеокластогенеза   | [12, 80–84]     |
| <b>Изофлавоны</b><br>Генистеин<br>Даидзеин<br>Формононетин<br>Пуэарин     | Клеточные культуры:<br>МС3Т3-Е1, 3Т3-L1, ВМСС, кальвариальные клетки. Активируют дифференцировку ОВ, повышая их количество и функциональную активность. Стимулируют сигнальные пути p38 MAPK/RUNX2, MEK/ERK, PI3K/Akt. Увеличивают экспрессию mPDK и уровень белка ESR  | Клеточная культура RAW264.7, макрофаги из костного мозга.<br>Подавляют индуцируемое RANKL образование ОС, уменьшают зону резорбции кости, нивелируют эффект ингибитора эстрогенных рецепторов, угнетают сигнальный путь NF- $\kappa$ B с вовлечением NFATc1 и c-Fos | На различных моделях ОП обеспечивают сохранение костной массы, подавляя резорбцию. Ускоряют репарацию переломов костей у животных. Доказывают участие в костном ремоделировании взаимодействия с рецепторами ESR | [11, 13, 85–96] |

лютеолин, байкалин (байкалеин), гесперидин, нарингенин, EGCG, генистеин, даидзеин. Наиболее привлекательным в их действии, выявленном в экспериментах *in vitro* и на экспериментальных моделях, является наличие выраженного антиоксидантного и противовоспалительного эффектов, позволяющих благоприятно воздействовать на развитие окислительного стресса и воспалительной реакции, часто сопутствующих развивающемуся ОП. Положительное влияние на остеогенез, по-видимому, оказывают и эстрогеноподобные свойства ряда флавоноидов. При этом важно отметить, что у подавляющего числа флавоноидов практически отсутствуют серьезные побочные эффекты, как правило, свойственные большинству синтетических лекарственных препаратов. Все это позволяет с оптимизмом и с определенной степенью уверенности ожидать активного клинического применения флавоноидов и/или препаратов, созданных на их основе, уже в ближайшей временной перспективе. Как полагают многие авторы, дальнейшие углубленные доклинические исследования должны ответить на многие вопросы, касающиеся механизмов действия флавоноидов, а также решить проблему их доступности [11–13, 96].

### Список литературы / References

1. Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования. *Арх. внутр. мед.* 2018;8(2):100–110. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110
2. Nurullina G.M., Akhmadullina G.I. Bone remodeling in norm and in primary osteoporosis: the significance of bone remodeling markers. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine.* 2018;8(2):100–110. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110
3. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков И.С., Румянцева З.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенез постменопаузального остеопороза. *Мед. вестн. Юга России.* 2020;11(2):6–18. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18
4. Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Maylyan E.A., Glazkov A.E., Rummyantseva Z.S. The role of cytokines in bone remodeling and the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia.* 2020;11(2):6–18. [In Russian]. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18
5. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Эпигенетическая регуляция ремоделирования костной ткани и ее роль в патогенезе первичного остеопороза. *Вавил. ж. генетики и селекции.* 2023;27(4):401–410. doi: 10.18699/VJGB-23-48
6. Yalaev B.I., Khusainova R.I. Epigenetic regulation of bone remodeling and its role in the pathogenesis of primary osteoporosis. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2023;27(4):401–410. [In Russian]. doi: 10.18699/VJGB-23-48
7. Kim J.M., Lin C., Stavre Z., Greenblatt M.B., Shim J.H. Osteoblast-osteoclast communications and bone homeostasis. *Cells.* 2020;9(19):2073. doi: 10.3390/cells9092073
8. Yang R., Li J., Zhang J., Xue Q., Qin R., Wang R., Goltzman D., Miao D. 17 $\beta$ -estradiol plays the anti-osteoporosis role via a novel ESR1-Keap1-Nrf2 axis-mediated stress response activation and Tmem119 up-regulation. *Free Radic. Biol. Med.* 2023;195:231–244. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.12.102
9. Li Q., Tian C., Liu X., Li D., Liu H. Anti-inflammatory and antioxidant traditional Chinese Medicine in treatment and prevention of osteoporosis. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1203767. doi: 10.3389/fphar.2023.1203767
10. Gu Z., Zhou G., Zhang X., Liang G., Xiao X., Dou Y. Research progress of plant medicine and Chinese herbal compounds in the treatment of rheumatoid arthritis combined with osteoporosis. *Front. Med. (Lausanne).* 2024;10:1288591. doi: 10.3389/fmed.2023.1288591
11. Zhou C., Shen S., Zhang M., Luo H., Zhang Y., Wu C., Zeng L., Ruan H. Mechanisms of action and synergetic formulas of plant-based natural compounds from traditional Chinese Medicine for managing osteoporosis: a literature review. *Front. Med. (Lausanne).* 2023;10:1235081. doi: 10.3389/fmed.2023.1235081
12. Cao G., Hu S.Q., Ning Y., Dou X., Ding C., Wang L., Wang Z., Sang X., Yang Q., Shi J., Hao M., Han X. Traditional Chinese medicine in osteoporosis: from pathogenesis to potential activity. *Front. Pharmacol.* 2024;15:1370900. doi: 10.3389/fphar.2024.1370900
13. Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Фармакология флавоноидов. Барнаул, 2023. 178 с.
14. Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Pharmacology of flavonoids. Barnaul, 2023. 178 p. [In Russian].
15. Ramesh P., Jagadeesan R., Sekaran S., Dhana-sekaran A., Vimalraj S. Flavonoids: classification, function, and molecular mechanisms involved in bone remodeling. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:779638. doi: 10.3389/fendo.2021.779638
16. Bellavia D., Dimarco E., Costa V., Carina V., de Luca A., Raimondi L., Fini M., Gentile C., Caradonna F., Giavaresi G. Flavonoids in bone erosive diseases: perspectives in osteoporosis treatments. *Trends Endocrinol. Metab.* 2021;32(2):76–94. doi: 10.1016/j.tem.2020.11.007
17. Sharma A.R., Lee Y.H., Bat-Ulzii A., Chatterjee S., Bhattacharya M., Chakraborty C., Lee S.S. Bio-activity, molecular mechanism, and targeted delivery

of flavonoids for bone loss. *Nutrients*. 2023;15(4):919. doi: 10.3390/nu15040919

14. Guan F., Wang Q., Bao T., Chao Y. Anti-rheumatic effect of quercetin and recent developments in nano formulation. *RSC Adv*. 2021;11(13):7280–7293. doi: 10.1039/d0ra08817j

15. Tang M., Zeng Y., Peng W., Xie X., Yang Y., Ji B., Li F. Pharmacological aspects of natural quercetin in rheumatoid arthritis. *Drug Des. Devel. Ther*. 2022;16:2043–2053. doi: 10.2147/DDDT.S364759

16. Loukas A.T., Papadourakis M., Panagiotopoulos V., Zarpala A., Chontzopoulou E., Christodoulou S., Katsila T., Zoumpoulakis P., Matsoukas M.T. Natural compounds for bone remodeling: a computational and experimental approach targeting bone metabolism-related proteins. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(9):5047. doi: 10.3390/ijms25095047

17. Wei Q., Ouyang M., Guo X., Fu X., Liu T., Luo Y., Tang H., Yang Y., Gao X., Mao H. Effect of hyperoside on osteoporosis in ovariectomized mice through estrogen receptor  $\alpha$ /ITG $\beta$ 3 signaling pathway. *Eur. J. Pharmacol*. 2024;977:176666. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176666

18. Pang X.G., Cong Y., Bao N.R., Li Y.G., Zhao J.N. Quercetin stimulates bone marrow mesenchymal stem cell differentiation through an estrogen receptor-mediated pathway. *Bio. Med. Res. Int*. 2018;2018:4178021. doi: 10.1155/2018/4178021

19. Zhao J., Wu J., Xu B., Yuan Z., Leng Y., Min J., Lan X., Luo J. Kaempferol promotes bone formation in part via the mTOR signaling pathway. *Mol. Med. Rep*. 2019;20(6):5197–5207. doi: 10.3892/mmr.2019.10747

20. Liu H., Yi X., Tu S., Cheng C., Luo J. Kaempferol promotes BMSC osteogenic differentiation and improves osteoporosis by downregulation miR-10a-3p and upregulating CXCL12. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2021;520:111074. doi: 10.1016/j.mce.2020.111074

21. Nowak B., Matuszewska A., Nikodem A., Filipiak J., Landwójtowicz M., Sadanowicz E., Jędrzejuk D., Rzeszutko M., Zduniak K., Piasecki T., ... Szlag A. Oral administration of kaempferol inhibits bone loss in rat model of ovariectomy-induced osteopenia. *Pharmacol. Rep*. 2017;69(5):1113–1119. doi: 10.1016/j.pharep.2017.05.002

22. Lee C.J., Moon S.J., Jeong J.H., Lee S., Lee M.H., Yoo S.M., Lee H.S., Kang H.C., Lee J.Y., Lee W.S., ... Cho Y.Y. Kaempferol targeting on the fibroblast growth factor receptor 3-ribosomal S6 kinase 2 signaling axis prevents the development of rheumatoid arthritis. *Cell. Death Dis*. 2018;9(3):401. doi: 10.1038/s41419-018-0433-0

23. Zhang Z., Xu W., Zhang Z., Chen X., Jin H., Jiang N., Xu H. The bone-protective benefits of kaempferol combined with metformin by regulation of osteogenesis-angiogenesis coupling in OVX rats. *Biomed. Pharmacother*. 2024;173:116364. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116364

24. Kelepouri D., Mavropoulos A., Bogdanos D.P., Sakkas L.I. The role of flavonoids in inhibitory Th17 responses in inflammatory arthritis. *J. Immunol. Res*. 2018;2018:9324357. doi: 10.1155/2018/9324357

25. Huang Z., Cheng C., Cao B., Wang J., Wei H., Liu X., Han Y., Yang S., Wang X. Icarin protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head of rats. *Cell. Physiol. Biochem*. 2018;47(2):694–706. doi: 10.1159/000490023

26. Xu H., Zhou S., Qu R., Yang Y., Gong Y., Hong Y., Jin A., Huang X., Dai Q., Jiang L. Icarin prevents oestrogen deficiency-induced alveolar bone loss through promoting osteogenesis via STAT3. *Cell. Prolif*. 2020;53(2):e12743. doi: 10.1111/cpr.12743

27. Xu Q., Chen G., Liu X., Dai M., Zhang B. Icarin inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis via modulation of the NF-kappa B and MAPK signaling pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2019;508(3):902–906. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.201

28. Chi L., Gao W., Shu X., Lu X. A natural flavonoid glucoside, icaritin, regulates Th17 and alleviates rheumatoid arthritis in a murine model. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:392062. doi: 10.1155/2014/392062

29. Sun P., Liu Y., Deng X., Yu C., Dai N., Yuan X., Chen L., Yu S., Si W., Wang X., ... Pang H. An inhibitor of cathepsin K, icaritin suppresses cartilage and bone degradation in mice of collagen-induced arthritis. *Phytomedicine*. 2013;20(11):975–979. doi: 10.1016/j.phymed.2013.04.019

30. Xue L., Jiang Y., Han T., Zhang N., Qin L., Xin H., Zhang Q. Comparative proteomic and metabolomic analysis reveal the antiosteoporotic molecular mechanism of icaritin from *Epimedium brevicornu maxim*. *J. Ethnopharmacol*. 2016;192:370–381. doi: 10.1016/j.jep.2016.07.037

31. Hughes S.D., Ketheesan N., Haleagrahara N. The therapeutic potential of plant flavonoids on rheumatoid arthritis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2017;57(17):3601–3613. doi: 10.1080/10408398.2016.1246413

32. Zhang X., Zhou C., Zha X., Xu Z., Li L., Liu Y., Xu L., Cui L., Xu D., Zhu B. Apigenin promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells through JNK and P38 MAPK pathways. *Mol. Cell. Biochem*. 2015;407(1-2):41–50. doi: 10.1007/s11010-015-2452-9

33. Lorusso F., Scarano A., Fulle S., Valbonetti L., Mancinelli R., di Filippo E.S. Effectiveness of apigenin, resveratrol, and curcumin as adjuvant nutraceuticals for calvarial bone defect healing: an in vitro and histological study on rats. *Nutrients*. 2023;15(5):1235. doi: 10.3390/nu15051235

34. Ali D., Okla M., Abuelreich S., Vishnabalaji R., Ditzel N., Hamam R., Kowal J.M., Sayed A., Aldahmash A., Alajezi N.M., Kassem M. Apigenin and rutaecarpine reduce the burden of cellular senescence in bone marrow stromal stem cells. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024;15:1360054. doi: 10.3389/fendo.2024.1360054

35. d'Amico E., Pierfelice T.V., Iezzi G., di Pietron N., Lepore S., Lorusso F., Scarano A., Pandolfi A., Piattelli A., Petrini M. Apigenin promotes proliferation and mineralization human osteoblasts and up-regulates osteogenic markers. *Appl. Sci.* 2022;12:8510. doi: 10.3390/app12178510
36. Asadi A., Goudarzi F., Ghanadian M., Mohammadalipour A. Evaluation of the osteogenic effect of apigenin on human mesenchymal stem cells by inhibiting inflammation through modulation of NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$ . *Res. Pharm. Sci.* 2022;17(6):697–706. doi: 10.4103/1735-5362.359436
37. Jung W.W. Protective effect of apigenin against oxidative stress-induced damage in osteoblastic cells. *Int. J. Mol. Med.* 2014;33(5):1327–1334. doi: 10.3892/ijmm.2014.1666
38. Bandyopadhyay S., Lion J.M., Mentaverri R., Ricupero D.A., Kamel S., Romero J., Chattopadhyay N. Attenuation of osteoclastogenesis and osteoclast function by apigenin. *Biochem. Pharmacol.* 2006;72(2):184–197. doi: 10.1016/j.bcp.2006.04.018
39. Li Y., Yang B., Bai Y.U., Xia S., Mao M., Li X., Li N., Chen L. The roles of synovial hyperplasia, angiogenesis and osteoclastogenesis in the protective effect of apigenin in collagen-induced arthritis. *Int. Immunopharmacol.* 2019;73:362–369. doi: 10.1016/j.intimp.2019.05.024
40. Goto T., Hagiwara K., Shirai N., Yoshida K., Hagiwara H. Apigenin inhibits osteoblastogenesis and osteoclastogenesis and prevents bone loss in ovariectomized mice. *Cytotechnology.* 2015;67(2):357–362. doi: 10.1007/s10616-014-9694-3
41. Choi E.M. Luteolin protects osteoblastic MC3T3-E1 cells from antimycin A-induced cytotoxicity through the improved mitochondrial function and activation of PI3K/Akt/CREB. *Toxicol. In Vitro.* 2011;25(8):1671–1679. doi: 10.1016/j.tiv.2011.07.004
42. Zheng L. Luteolin stimulates proliferation and inhibits late differentiation of primary rat calvarial osteoblast induced by high-dose dexamethasone via Sema3A/NRP1/Plexin A1. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2021;22(11):1538–1545. doi: 10.2174/1389201021666201216150442
43. Jing Z., Wang C., Yang Q., Wei X., Jin Y., Meng Q., Liu Q., Liu Z., Ma X., Liu K., Sun H., Liu M. Luteolin attenuates glucocorticoid-induced osteoporosis by regulating ERK/Lrp-5/GSK-3 $\beta$  signaling pathway *in vivo* and *in vitro*. *J. Cell. Physiol.* 2019;234(4):4472–4490. doi: 10.1002/jcp.27252
44. Lee J.W., Ahn J.Y., Hasegawa S.I., Cha B.Y., Yonezawa T., Nagai K., Seo H.J., Jeon W.B., Wao J.T. Inhibitory effect of luteolin on osteoclast differentiation and function. *Cytotechnology.* 2009;61(3):125–134. doi: 10.1007/s10616-010-9253-5
45. Chai S., Yang Y., Wei L., Cao Y., Ma J., Zheng X., Teng J., Qin N. Luteolin rescues postmenopausal osteoporosis elicited by OVX through alleviating osteoblast pyroptosis via activating PI3K-AKT signaling. *Phytomedicine.* 2024;128:155516. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155516
46. Song F., Wei C., Zhou L., Qin A., Yang M., Tickner J., Huang Y., Zhao J., Xu J. Luteoloside prevents lipopolysaccharide-induced osteolysis and suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis through attenuating RANKL signaling cascades. *J. Cell. Physiol.* 2018;233(2):1723–1735. doi: 10.1002/jcp.26084
47. Kim J.M., Lee S.U., Kim Y.S., Min Y.K., Kim S.H. Baicalein stimulates osteoblast differentiation via coordinating activation MAP kinases and transcription factors. *J. Cell. Biochem.* 2008;104(5):1906–1917. doi: 10.1002/jcb.21760
48. Li S., Tang J., Chen J., Zhang P., Wang T., Chen T., Yan B., Huang B., Wang L., Huang M., Zhang Z., Jin D. Regulation of bone formation by baicalein via the mTORC1 pathway. *Drug Des. Des. Devel. Ther.* 2015;9:5169–5183. doi: 10.2147/DDDT.S81578
49. Wang Q., Shi D., Geng Y., Huang Q., Xiang L. Baicalin augments the differentiation of osteoblasts via enhancement of microRNA-217. *Mol. Cell. Biochem.* 2020;463(1-2):91–100. doi: 10.1007/s11010-019-03632-6
50. Kim M.H., Ryu S.Y., Bae M.A., Choi J.S., Min Y.K., Kim S.H. Baicalein inhibits osteoclast differentiation and induces mature osteoclast apoptosis. *Food Chem. Toxicol.* 2008;46(11):3375–3382. doi: 10.1016/j.fct.2008.08.016
51. Cai P., Lu Y., Yin Z., Wang X., Zhou X., Li Z. Baicalein ameliorates osteoporosis via AKT/FOXO1 signaling. *Aging (Albany NY).* 2021;13(13):17370–17379. doi: 10.18632/aging.203227
52. Saul D., Weber M., Zimmermann M.H., Kossinsky R.L., Hoffman D.B., Menger B., Taudien S., Lehmann W., Komrakova M., Sehmisch S. Effect of the lioxygenase inhibitor baicalein on bone tissue and bone healing in ovariectomized rats. *Nutr. Metab. (Lond).* 2019;16:4. doi: 10.1186/s12986-018-0327-2
53. Li Y., Wang X. Chrysin attenuates high glucose-induced BMSc dysfunction via the activation of the PI3K/AKT/Nrf2 signaling pathway. *Drug Des. Devel. Ther.* 2022;16:165–182. doi: 10.2147/DDDT.S335024
54. Oršolić N., Nemrava J., Jeleč Ž., Kukolj M., Odeh D., Jakopović B., Jembrek M.J., Bagatin T., Fureš R., Bagatin D. Antioxidative and anti-inflammatory activities of chrysin and naringenin in a drug-induced bone loss model in rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(5):2872. doi: 10.3390/ijms23052872
55. Wu Z., Li C., Chen Y., Liu Q., Li N., He X., Li W., Shen R., Li L., Wei C., ... Xu F. Chrysin protects against titanium particle-induced osteolysis by attenuating osteoclast formation and function by inhibiting NF- $\kappa$ B and MAPK signaling. *Front. Pharmacol.* 2022;13:793087. doi: 10.3389/fphar.2022.793087
56. Ortiz A.C., Fideles S.O.M., Reis C.H.B., Bellini M.Z., Pereira E.S.B.M., Pilon J.P.G., de Marchi M.A., Detregiachi C.R.P., Flato U.A.P., de Moraes Triazzi B.F., ... Buchaim R.L. Therapeutic ef-

- fects of citrus flavonoids neohesperidin, hesperidin and its aglycone, hesperetin on bone health. *Biomolecules*. 2022;12(5):626. doi: 10.3390/biom12050626
57. Hong W., Zhang W. Hesperidin promotes differentiation of alveolar osteoblasts via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2020;40(5):442–448. doi: 10.1080/10799893.2020.1752718
58. Miguez P.A., Tuin S.A., Robinson A.G., Belcher J., Longwattapanisan P., Perley K., de Paiva Gonçalves, Hanifi A., Pleshko N., Barton E.R. Hesperidin promotes osteogenesis and modulates collagen matrix organization and mineralization *in vitro* and *in vivo*. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(6):3223. doi: 10.3390/ijms22063223
59. Liu L., Zheng J., Yang Y.Z., Ni L., Chen H., Yu D. Hesperetin alleviated glucocorticoid-induced inhibition of osteogenic differentiation of BMSCs through regulating the ERK signaling pathway. *Med. Mol. Morphol.* 2021;54(1):1–7. doi: 10.1007/s00795-020-00251-9
60. Hu H.Y., Zhang Z.Z., Jiang X.Y., Duan T.H., Feng W., Wang X.G. Hesperidin anti-osteoporosis by regulating estrogen signaling pathways. *Molecules*. 2023;28(19):6987. doi: 10.3390/molecules28196987
61. Zhang M., Chen D., Zeng N., Liu Z., Chen X., Xiao H., Xiao L., Liu Z., Dong Y., Zheng J. Hesperidin ameliorates dexamethasone-induced osteoporosis by inhibiting p53. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2022;10:820922. doi: 10.3389/fcell.2022.820922
62. Uehara M. Prevention of osteoporosis by foods and dietary supplements. Hesperidin and bone metabolism. *Clin. Calcium*. 2006;16(10):1669–1676.
63. Shehata A.S., Amer M.G., Abd El-Haleem M.R., Karam R.A. The ability of hesperidin compared to that of insulin for preventing osteoporosis induced by type I diabetes in young male albino rats: a histological and biochemical study. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2017;69(4):203–212. doi: 10.1016/j.etp.2017.01.008
64. Aihaiti Y., Cai Y.S., Tuerhong X., Yang Y.N., Ma Y., Zheng H.S., Xu K., Xu P. Therapeutic effects of naringin in rheumatoid arthritis: network pharmacology and experimental validation. *Front. Pharmacol.* 2021;12:672054. doi: 10.3389/fphar.2021.672054
65. Yu X., Zhang P., Tang K., Shen H., Chen H., Zhang Z., Zhao W., Shang Q., Zhu G., Tan R., ... Zhou B. Network pharmacology integrated with molecular docking explores the mechanisms of naringin against osteoporotic fracture by regulating oxidative stress. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2021;2021:6421122. doi: 10.1155/2021/6421122
66. Nor Muhamad M.L., Ekeuku S.O., Wong S.K., Chin K.Y. A scoping review of the skeletal effects of naringenin. *Nutrients*. 2022;14(22):4851. doi: 10.3390/nu14224851
67. Gan J., Deng X., Le Y., Lai J., Liao A. The development of naringin for use against bone and cartilage disorders. *Molecules*. 2023;28(9):3716. doi: 10.3390/molecules28093716
68. Ang E.S.M., Yang X., Chen H., Liu Q., Zheng M.H., Xu J. Naringin abrogates osteoclastogenesis and bone resorption via the inhibition of RANKL-induced NF- $\kappa$ B and ERK activation. *FEBS Lett.* 2011;585(17):2755–2762. doi: 10.1016/j.febslet.2011.07.046
69. Wang W., Li M., Luo M., Shen M., Xu C., Xu G., Chen Y., Xia L. Naringenin inhibits osteoclastogenesis through modulation of helper T cells-secreted IL-4. *J. Cell. Biochem.* 2018;119(2):2084–2093. doi: 10.1002/jcb.26370
70. Wang W., Wu C., Tian B., Liu X., Zhai Z., Qu X., Jiang C., Ouyang Z., Mao Y., Tang T., Qin A., Zhu Z. The inhibition of RANKL-induced osteoclastogenesis through the suppression of p38 signaling pathway by naringenin and attenuation of titanium-particle-induced osteolysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15(12):21913–21934. doi: 10.3390/ijms151221913
71. Oršolić N., Goluža E., Dikić D., Lisičić D., Sašilo K., Rođ E., Jelec Ž., Lazarus M.V., Orct T. Role of flavonoids on oxidative stress and mineral contents in the retinoic acid-induced bone loss model of rat. *Eur. J. Nutr.* 2014;53(5):1217–1227. doi: 10.1007/s00394-013-0622-7
72. Bussmann A.J.C., Borghi S.M., Zaninelli T.H., Dos Santos T.S., Guazelli C.F.S., Fattori V., Domiciano T.P., Pinho-Ribeiro F.A., Ruiz-Miyazawa K.W., Casella A.M.B., ... Verri W.A. The citrus flavanone naringenin attenuates zymosan-induced mouse joint inflammation: induction of Nrf2 expression in recruited CD45 hematopoietic cells. *Inflammopharmacology*. 2019;27(6):1229–1242. doi: 10.1007/s10787-018-00561-6
73. Jagetia G.C., Venkatesha V.A., Reddy T.K. Naringin, a citrus flavonone, protects against radiation-induced chromosome damage in mouse bone marrow. *Mutagenesis*. 2003;18(4):337–343. doi: 10.1093/mutage/geg001
74. Swarnkar G., Sharan K., Siddiqui J.A., Mishra J.S., Khan K., Gupta V., Rawat R., Maurya R., Dwivedi A.K., Sanyal S., Chattopadhyay N. A naturally occurring derivative exerts potent bone anabolic effects by mimicking oestrogen action on osteoblasts. *Br. J. Pharmacol.* 2012;165(5):1526–1542. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01637.x
75. Xie X., Fu J., Gou W., Qin Y., Wang D., Huang Z., Wang L., Li X. Potential mechanism of tea for treating osteoporosis, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024;11:1289777. doi: 10.3389/fmed.2024.1289777
76. Kaida K., Honda Y., Hashimoto Y., Tanaka M., Baba S. Application of green tea catechin for inducing the osteogenic differentiation of human differentiated fat cells *in vitro*. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(12):27988–28000. doi: 10.3390/ijms161226081

77. Sakai G., Otsuka T., Fujita K., Kainuma S., Kuroyanagi G., Kawabata T., Matsushima-Nishiwaki R., Kozawa O., Tokuda H. Amplification by (-)-epigallocatechin gallate of prostaglandin F<sub>2α</sub>-stimulated synthesis of osteoprotegerin in osteoblasts. *Mol. Med. Rep.* 2017;16(5):6376–6381. doi: 10.3892/mmr.2017.7354
78. Wong K.C., Cao S., Dong X., Law M.C., Chan T.H., Wong M.S. (-)-Epiafzelechin protects against ovariectomy-induced bone loss in adult mice and modulate osteoblastic and osteoclastic functions *in vitro*. *Nutrients*. 2017;9(5):530. doi: 10.3390/nu9050530
79. Morinobu A., Biao W., Tanaka S., Horiuchi M., Jun L., Tsuji G., Sakai Y., Kurosaka M., Kumagai S. (-)-Epigallocatechin-3-gallate suppresses osteoclast differentiation and ameliorates experimental arthritis in mice. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2012–2018. doi: 10.1002/art.23594
80. Park K.H., Gu D.R., So H.S., Kim K.J., Lee S.H. Dual role of cyanide-3-glycoside on the differentiation of bone cells. *J. Dent. Res.* 2015;94(12):1676–1683. doi: 10.1177/0022034515604620
81. Saulite L., Jekabsons K., Klavins M., Muceniece R., Riekstina U. Effects of malvidin, cyanidin and delphinidin on human adipose mesenchymal stem cell differentiation into adipocytes, chondrocytes and osteocytes. *Phytomedicine*. 2019;53:86–95. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.029
82. Moriwaki S., Suzuki K., Muramatsu M., Nomura A., Inoue F., Into T., Yoshiko Y., Niida S. Delphinidin, one of the major anthocyanidins, prevents bone loss through the inhibition of excessive osteoclastogenesis in osteoporosis model mice. *PLoS One*. 2014;9(5):e97177. doi: 10.1371/journal.pone.0097177
83. Nagaoka M., Maeda T., Moriwaki S., Nomura A., Kato Y., Niida S., Kruger M.C., Suzuki K. Petunidin, a B-ring 5'-O-methylated derivative of delphinidin, stimulates osteoblastogenesis and reduces sRANKL-induced bone loss. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(11):2795. doi: 10.3390/ijms20112795
84. Chen G.D., Liang S.J., Huang L., Yu H.R., Wu Y.L., Wei Q.Z., Zhang Z.Q. Association of dietary anthocyanidins intake with bone health in children: a cross-sectional study. *Calif. Tissue Int.* 2023;113(4):393–402. doi: 10.1007/s00223-023-01128-6
85. Филиппова О.В. Фитоэстрогены: перспективы применения. *Эффектив. фармакотерапия*. 2020;16(22):30–36. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-22-30-36
- Filippova O.V. Phytoestrogens: prospects of use. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(22):30–36. [In Russian]. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-22-30-36
86. Mohapatra S., Kumar P.A., Aggarwal A., Iqbal A., Mirza M.A., Iqbal Z. Phytotherapeutic approach for conquering menopausal syndrome and osteoporosis. *Phytother. Res.* 2024;38(6):2728–2763. doi: 10.1002/ptr.8172
87. Liao M.H., Tai Y.T., Cherng Y.G., Liu S.H., Chang Y.A., Lin P.I., Chen R.M. Genistein induces oestrogen receptor- $\alpha$  gene expression in osteoblasts through the activation of mitogen-activated protein kinase/NF- $\kappa$ B/activator protein-1 and promotes cell mineralization. *Br. J. Nutr.* 2014;111(1):55–63. doi: 10.1017/S0007114513002043
88. Kim M., Lim J., Lee J.H., Lee K.M., Kim S., Park K.W., Nho C.W., Cho Y.C. Understanding the functional role of genistein in the bone differentiation in mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 by RNA-Seq analysis. *Sci. Rep.* 2018;8(1):1–12. doi: 10.1038/s41598-018-21601-9
89. Cepeda S.B., Sandoval M.J., Crescitelli M.C., Rauschemberger M.B., Massheimer V.Z. The isoflavone genistein enhances osteoblastogenesis: signaling pathways involved. *J. Physiol. Biochem.* 2020;76(1):99–110. doi: 10.1007/s13105-019-00722-3
90. Chakraborty D., Gupta K., Biswas S. A mechanistic insights of phytoestrogens used for rheumatoid arthritis: an evidence-based review. *Biomed. Pharmacother.* 2021;133:111039. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111039
91. Filipović B., Sošić-Jurjević B., Ajdžanović V., Živanović J., Manojlović-Stojanovski M., Nestorović N., Ristić N., Trifunović S., Milošević V. The phytoestrogen genistein prevents trabecular bone loss and affects thyroid follicular cells in a male rat model of osteoporosis. *J. Anat.* 2018;233(2):204–212. doi: 10.1111/joa.12828
92. Karieb S., Fox S.W. Phytoestrogens directly inhibit TNF- $\alpha$ -induced bone resorption in RAW264.7 cells by suppressing c-fos-induced NFATc1 expression. *J. Cell. Biochem.* 2011;112(2):476–487. doi: 10.1002/jcb.22935
93. Park K., Ju W.C., Jeo J.H., Kim J.Y., Seo H.S., Uchida Y., Cho Y. Increased OPG/RANKL ratio in the conditioned medium of soybean-treated osteoblasts suppresses RANKL-induced osteoclast differentiation. *Int. J. Mol. Med.* 2014;33(1):178–184. doi: 10.3892/ijmm.2013.1557
94. de Wilde A., Lieberherr M., Colin C., Poin-tillart A. A low dose of daidzein acts as an Er $\beta$ -selective agonist in trabecular osteoblasts of young female piglets. *J. Cell. Physiol.* 2004;200(2):253–262. doi:10.1002/jcp.20008
95. Huh J.E., Lee W.I., Kang J.W., Nam D., Choi D.Y., Park D.S., Lee S.H., Lee J.D. Formononetin attenuates osteoclastogenesis *via* suppressing the RANKL-induced activation of NF- $\kappa$ B, c-Fos, and nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1 signaling pathway. *J. Nat. Prod.* 2014;77(11):2423–2431. doi: 10.1021/np500417d
96. Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Modern nanocarriers as a factor in increasing the bioavailability and pharmacological activity of flavonoids. *Appl. Biochem. Microbiol.* 2022;58(9):1002–1020. doi: 10.1134/s0003683822090149

**Сведения об авторах:**

**Зверев Яков Федорович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8101-103X, e-mail: zveryasha@mail.ru

**Рыкунова Анна Яковлевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5889-7071, e-mail: zveranna@mail.ru

**Information about the authors:**

**Yakov F. Zverev**, doctor of medical science, professor, ORCID: 0000-0002-8101-103X, e-mail: zveryasha@mail.ru

**Anna Ya. Rykunova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5889-7071, e-mail: zveranna@mail.ru

*Поступила в редакцию 24.01.2025*

*После доработки 01.04.2025*

*Принята к публикации 03.05.2025*

*Received 24.01.2025*

*Revision received 01.04.2025*

*Accepted 03.05.2025*

## Значение ангиогенеза и лимфангиогенеза при раке желудка

И.В. Майбородин<sup>1</sup>, Т.Г. Ивлева<sup>1</sup>, Б.В. Шеплев<sup>1,2</sup>, А.И. Шевела<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН  
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8*

<sup>2</sup> *Новосибирский медико-стоматологический институт Дентмастер  
630090, г. Новосибирск, ул. Николаева, 12/3*

### Резюме

Проведен литературный поиск в базе данных PubMed для изучения работ, посвященных результатам исследований особенностей кровеносной и лимфатической васкуляризации рака желудка (РЖ). Гемангиогенез и лимфангиогенез в любой опухоли, в том числе и при РЖ, абсолютно необходимы для роста, инвазии и метастатического распространения. Опухолевый ангиогенез активируется гипоксией клеточных элементов, соответственно, в тканях РЖ возрастает содержание факторов, как индуцируемых гипоксией, так и связанных с ростом сосудов. Кроме того, некоторые лейкоциты, инфильтрирующие опухоль, принимают активное участие в ангиогенезе, также способствуя развитию и прогрессированию РЖ. Рост сосудов запускается не только в опухоли, но и в других отделах желудка. Ингибиторы ангиогенеза и роста лимфатических сосудов способствуют замедлению роста опухоли и подавляют метастазирование. К сожалению, остается неисследованным состояние сосудистого русла близлежащих органов, тогда как проангиогенные факторы распространяются по уже имеющимся кровеносным и лимфатическим сосудам и должны влиять на ангиогенез, как минимум, в печени и регионарных лимфатических узлах.

**Ключевые слова:** рак желудка, ангиогенез, лимфангиогенез, васкуляризация, прогрессирование рака желудка.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУН ИХБФМ СО РАН «Фундаментальные основы сохранения здоровья нации», № FWGN-2025-0019.

**Автор для переписки.** Майбородин И.В., e-mail: imai@mail.ru

**Для цитирования.** Майбородин И.В., Ивлева Т.Г., Шеплев Б.В., Шевела А.И. Значение ангиогенеза и лимфангиогенеза при раке желудка. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):43–52. doi: 10.18699/SSMJ20250304

## The importance of angiogenesis and lymphangiogenesis in gastric cancer

I.V. Maiborodin<sup>1</sup>, T.G. Ivleva<sup>1</sup>, B.V. Sheplev<sup>1,2</sup>, A.I. Shevela<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS  
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentiev ave., 8*

<sup>2</sup> *Novosibirsk Medical and Dental Institute Dentmaster  
630090, Novosibirsk, Nikolaeva st., 12/3*

### Abstract

A literature search was made in the PubMed database to study articles devoted to the results of studies of the features of blood and lymphatic vascularization of gastric cancer (GC). Hemangiogenesis and lymphangiogenesis in any tumor, including GC, are absolutely necessary for growth, invasion and metastatic spread. Tumor angiogenesis is activated via hypoxia of cells, accordingly, the content of factors both induced by hypoxia and associated with vascular growth increases in the GC tissues. In addition, some leukocytes infiltrating the tumor take an active part in angiogenesis, also contributing to the development and progression of GC. Vessel growth is triggered not only in the tumor, but also in other parts of the stomach. Inhibitors of angiogenesis and lymphatic vessel growth contribute to slowing down tumor growth and suppress metastasis. Unfortunately, the state of the vascular network of adjacent organs remains unexplored,

while proangiogenic factors spread through existing blood and lymphatic vessels and should affect angiogenesis, at least, in liver and regional lymph nodes.

**Key words:** gastric cancer, angiogenesis, lymphangiogenesis, vascularization, progression of gastric cancer.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was carried out within the framework of a State assignment for ICBFM SB RAS (grant number FWGN-2025-0019).

**Correspondence author.** Maiborodin I.V., e-mail: imai@mail.ru

**Citation.** Maiborodin I.V., Ivleva T.G., Sheplev B.V., Shevela A.I. The importance of angiogenesis and lymphangiogenesis in gastric cancer. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):43–52. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250304

## Введение

Рак желудка (РЖ) — злокачественное новообразование, возникающее из эпителиальных клеток слизистой оболочки органа. РЖ имеет высокий уровень заболеваемости; согласно последним данным, РЖ находится на пятом месте по смертности от всех злокачественных новообразований. Ежегодно в России регистрируется более 30 000 новых случаев (19 380 мужчин и 14 282 женщины за 2023 г.), и около 25 000 пациентов умирают (14 369 мужчин и 10 122 женщины в 2023 г.). Высоким остается риск развития РЖ: для мужчин он составляет 2,18 %, для женщин – 0,93 % [1–8].

Ангиогенез и лимфангиогенез являются важными процессами, которые обеспечивают рост, инвазию, метастатическое распространение всех онкологических процессов [9], в том числе РЖ, и влияют на прогноз заболевания. Связывание факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor) VEGF и VEGF-C с их рецепторами (VEGFR2, VEGFR3) на эндотелиальных клетках запускает сигналы, которые регулируют образование и рост сосудов [10]. Гипоксия влияет на рост опухоли, активируя ангиогенез. Индуцируемый гипоксией фактор-2α (hypoxia-inducible factor, HIF-2α) играет важную роль в кислородном гомеостазе. Уровень экспрессии мРНК и белка HIF-2α значительно выше в ткани РЖ, чем в образцах соседних тканей [11].

Хирургическое вмешательство является самым эффективным методом лечения РЖ, и до сих пор существуют разногласия относительно объема операции. Поскольку лимфатическая система органа очень сложна, определение фактического вовлечения в процесс лимфатических узлов (ЛУ) важно для принятия решения и об объеме операции, и для определения тактики последующей терапии, и для профилактики в дальнейшем осложнений и рецидивов [12].

В связи с очень большой противоречивостью публикаций и для обобщения результатов самых последних исследований особенностей ангиогенеза и лимфангиогенеза при РЖ проведен поиск литературы в базе данных PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov) по запросу «stomach AND cancer AND angiogenesis AND lymph». За 2008–2024 гг. найдено 182 статьи, из которых в данный обзор было включено 49.

Факторы, влияющие на ангиогенез, лимфангиогенез и прогрессирование РЖ

## Факторы, влияющие на ангиогенез, лимфангиогенез и прогрессирование РЖ

Хроническое воспаление играет значительную роль в канцерогенезе, способствуя не только онкогенезу, но и росту опухоли, инвазии, ангиогенезу и даже метастазированию [13–17]. А.А. Стадниковым и соавт. установлено, что процессы ангиогенеза при РЖ затрагивают не только собственно опухоль, но и подслизистые зоны желудка, прилегающие к опухоли. Эти участки характеризуются аномальным строением сосудистой сети, ее чрезмерной извитостью и патологической дилатацией. В 33 образцах, полученных от 63 пациентов, сосуды микроциркуляторного русла были образованы одним слоем эндотелиальных клеток. Такие сосуды были обнаружены у 25 из 28 больных с метастазами в регионарные ЛУ (89,3 %) и только у 8 из 35 больных без метастазов (22,8 %) [18]. Вместе с этим необходимо отметить, что L. Xue et al. не нашли связи экспрессии CD34 с какими-либо клинико-патологическими характеристиками РЖ [7].

VEGF способствует ангиогенезу в опухоли и является наиболее хорошо изученным ангиогенным фактором, который связан с самим РЖ и его метастазами в ЛУ. По мнению F. Macedo et al., VEGF является хорошим биомаркером прогрессирования и ремиссии заболевания, но не диагностики [10]. N.H. Hafez et al. исследовали 83 фиксированных формалином и залитых в парафин образца ткани удаленного РЖ и 20 контрольных образцов слизистой оболочки органа без опухолевой патологии. Экспрессия VEGF была значительно выше в тканях карциномы по сравнению с нормальной слизистой оболочкой, частота VEGF-

позитивных случаев составила 68,7 %. Уровень VEGF был тесно связан с метастазами в ЛУ и глубиной инвазии: VEGF обуславливает местное прогрессирование РЖ [19].

К. Ikeda et al. проанализировали данные 72 пациентов с РЖ. Плотность лимфатических сосудов и экспрессию VEGF-C определяли иммуногистохимическими методами с использованием соответствующих моноклональных антител. Интратуморальная плотность лимфатических капилляров, экспрессирующих подоплантин, была выше в случаях с метастазами в ЛУ. VEGF-C-позитивные случаи РЖ имели более высокий показатели плотности лимфатических сосудов и были связаны с инвазией опухоли в них или ЛУ и значительно более низкой выживаемостью [20].

Ф. Li et al. изучали корреляции между экспрессией HER2 (human epidermal growth factor receptor 2; рецептор эпидермального фактора роста, тип 2 – мембранный белок, тирозинкиназа) и интерстициальным ангиогенезом в опухоли у 1121 пациента с РЖ. Обнаружено 115 (10,26 %) HER2-позитивных случаев. Экспрессия HER2 была более вероятной у пациентов с диаметром опухоли более 5,2 см, кишечным типом по Lauren, тубулярной аденокарциномой и стадией T<sub>2</sub>. Пол и возраст пациента, расположение опухоли, количество метастазов в ЛУ, отдаленные метастазы, клиническая стадия, инвазия нервов и эмболы опухоли в сосудах не были факторами, влияющими на экспрессию HER2. Плотность микрососудов в HER2-позитивной опухоли была значительно выше, чем в HER2-негативной. Экспрессия HER2, высокое содержание микрососудов, большой размер опухоли, тубулярная аденокарцинома, кишечный тип, значительная глубина инвазии, многочисленные метастазы в ЛУ и поздняя клиническая стадия — все это ассоциировано с низкой 5-летней выживаемостью. Повышенная экспрессия HER2 не только тесно связана с неоваскуляризацией РЖ, но и является независимым предиктором плохого прогноза течения РЖ [21].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) способствует росту опухоли и ангиогенезу, которые можно минимизировать применением антител к G-CSF. Уровень G-CSFR был повышен в тканях 70 образцов РЖ по сравнению с нормальными тканями слизистой оболочки этих же пациентов. Увеличение содержания G-CSF было связано с поздними стадиями и большим содержанием VEGF-A в опухоли, тогда как более высокая экспрессия G-CSFR ассоциировалась с метастазами в ЛУ. Пациенты с повышенным содержанием G-CSF имели более короткую общую выживаемость. *In vitro* G-CSF стимулиро-

вал пролиферацию и миграцию клеток линии SGC7901 (линия клеток РЖ человека) и ускорял тубулообразование HUVEC (эндотелиоциты вены пупочного канатика человека). Увеличение экспрессии G-CSF и G-CSFR приводит к неблагоприятным последствиям для пациентов с РЖ, стимулируя пролиферацию, миграцию и ангиогенез опухолевых клеточных элементов [22].

Экспрессия белка активации фибробластов (fibroblast activation protein, FAP) и фактора роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF) изучена у 110 пациентов с РЖ, в 130 образцах нормальной слизистой оболочки органа и в 115 случаях язвы желудка. В группе РЖ положительная экспрессия белков FAP и HGF составила 61,8 и 67,3 % соответственно и была значительно выше, чем в нормальной слизистой оболочке и при язве, количество микрососудов в ткани опухоли также было намного больше. Экспрессии FAP и HGF положительно коррелировали между собой и с плотностью микрососудов. Все три показателя тесно коррелировали с глубиной инвазии, стадией по системе TNM, метастазами в ЛУ и отдаленными метастазами. Уровень HGF в сыворотке крови был связан с размером опухоли, степенью инвазии, стадией TNM, поражением ЛУ и отдаленными метастазами [23].

Тимозин-β10, первоначально идентифицированный в тимусе, играет ключевую роль в развитии многих видов рака. Выраженную сверхэкспрессию белка тимозина наблюдали в клетках и тканях РЖ, что было связано с поздней стадией опухоли и метастазами в ЛУ; у пациентов с РЖ с увеличением содержания тимозина отмечена значительно более короткая общая выживаемость; сверхэкспрессия белка способствовала ангиогенезу, пролиферации и эпителиально-мезенхимальному переходу клеток РЖ [24]. Нейропипин-1 способствует ангиогенезу и таким образом участвует в канцерогенезе, развитии, инвазии и метастазировании опухолей. В изучение корреляции между экспрессией белка нейропипина и клинико-патологическими признаками РЖ с использованием метаанализа включены результаты 12 исследований с участием 1225 пациентов. Показано, что экспрессия нейропипина в тканях РЖ меньше в группе пациентов с размером опухоли до 5 см, со стадией I-II TNM, при высокой и средней дифференцировке клеток и в группе с метастазами, но не в ЛУ, по сравнению с метастазами в ЛУ. Экспрессия белка нейропипина-1 при РЖ не связана с полом, возрастом и классификацией по Lauren [25].

Альфа-В-кристаллин (alpha-B crystallin, CRYAB) у человека и α- и β-кристаллины – шапероны, поддерживающие структуру белков хру-

сталика и его прозрачность. Содержание CRYAB существенно увеличивается при различных видах рака и в значительной степени связано с неблагоприятным прогнозом. X. Tao et al. обнаружили, что экспрессия CRYAB и плотность сосудов значительно выше в ткани РЖ, чем в нормальной ткани слизистой оболочки органа, при этом при РЖ с положительной экспрессией CRYAB отмечено увеличение содержания микрососудов; оба показателя связаны с клинико-патологическими признаками, включая метастазы в ЛУ, дифференцировку клеток опухоли, глубину инвазии и стадии TNM. Метод Каплана – Майера и многомерный анализ выживаемости показали, что высокая экспрессия CRYAB, плотность микрососудов, глубина инвазии, стадии TNM, дифференцировка клеток и метастазы в ЛУ значительно коррелируют с плохим прогнозом у пациентов с РЖ. Таким образом, увеличение содержания CRYAB может способствовать ангиогенезу, инвазии и метастазированию РЖ [26].

Хитиназа-3-подобный белок 2 (CH13L2, chitinase 3-like protein 2, YKL-39) способствует хемотаксису моноцитов и обладает проангиогенной активностью при некоторых видах рака. Показано наличие белка YKL-39 как в ядре, так и в цитоплазме клеток РЖ. Экспрессия белка YKL-39 связана с глубиной инвазии, метастазами в ЛУ, стадией TNM, количеством CD68- и CD34-позитивных клеток, а высокое содержание YKL-39 коррелировало с плохим прогнозом. То есть при РЖ экспрессия YKL-39 положительно коррелирует со степенью инфильтрации опухолеассоциированными макрофагами, ангиогенезом и является потенциальным отрицательным прогностическим маркером [7]. Содержание эндотелина-1 в ткани РЖ, ассоциированного с вирусом Эпштейна – Барр, меньше, чем при опухоли, негативной по этому вирусу, что оказалось связанным с более низкой частотой метастазирования в ЛУ. Активация эндотелинового рецептора типа А может способствовать росту клеток, миграции и угнетению апоптоза. Возможно, эндотелин-1 вовлечен в развитие РЖ, активация сигнальной оси эндотелина играет важную роль в канцерогенезе, опухолевом ангиогенезе и эпителиально-мезенхимальном переходе, а вирус Эпштейна – Барра может подавлять экспрессию эндотелина [27].

Роль трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) в лимфангиогенезе при РЖ изучена К.Н. Pak et al. на двух линиях клеток: MKN45 (аденокарцинома желудка человека) и КАТОIII (линия клеток карциномы желудка человека, полученная из метастатического участка низкодифференцированной аденокарциномы). TGF- $\beta$ 1 индуцировал модули-

рованную Smad (белки, являющиеся основными преобразователями сигналов для рецепторов TGF- $\beta$ ) экспрессию VEGF-C в обеих клеточных линиях. Кроме того, в клетках MKN45 в ответ на TGF- $\beta$ 1 активировался независимый от Smad путь Akt (внутриклеточный фермент, один из семейства протеинкиназ B, вовлечен в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток), что также повышало экспрессию VEGF-C. Анализ тубулоформирования в модели ксенотрансплантата опухоли на мышах подтвердил, что TGF- $\beta$ 1 увеличивал образование лимфатических сосудов, тогда как ингибирование TGF- $\beta$ 1 блокировало экспрессию VEGF-C и лимфангиогенез *in vivo* и *in vitro* [28].

Экспрессия пролилгидроксилазы-3 (prolyl hydroxylase-3, PHD3), признанного супрессора опухолей, повышена в прилегающей нераковой ткани по сравнению с тканью РЖ, а сверхэкспрессия PHD3 коррелирует с наличием хорошо дифференцированных опухолевых клеток, ранней стадией процесса и отсутствием метастазов в ЛУ. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что PHD3 может действовать как отрицательный регулятор HIF-1 $\alpha$  и VEGF, которые участвуют в опухолевом ангиогенезе [29]. Плотность лимфатических сосудов снижена в срезах легких и желудка у трансгенных мышей с повышенной экспрессией каллистатины, эндогенного ингибитора ангиогенеза и лимфангиогенеза. Каллистатин проявляет антилимфангиогенную активность, ингибируя пролиферацию, миграцию и тубулообразование эндотелиоцитами лимфатических сосудов человека. Экспрессия каллистатины в тканях РЖ, ЛУ с метастазами и плазме крови значительно снижена, причем его содержание в плазме отрицательно коррелирует с метастазированием в ЛУ. Лечение рекомбинантным каллистатином уменьшает плотность лимфатических сосудов и метастазирование в ЛУ ксенотрансплантатов РЖ у голых мышей. Белок подавляет лимфангиогенез и лимфогенное метастазирование клетками РЖ через снижение экспрессии и секреции VEGF-C [30].

Таким образом, ангиогенез в опухоли активируется гипоксией ее клеточных элементов, соответственно, в тканях РЖ возрастает содержание факторов как индуцируемых гипоксией, так и связанных с ростом сосудов: VEGF, HIF, матриксных металлопротеиназ, TGF- $\beta$  и др. Процессы формирования кровеносных и лимфатических сосудов, инициированные и поддерживаемые связыванием различных форм VEGF с VEGFR на эндотелиоцитах, необходимы для роста, инвазии и метастатического распространения РЖ. Увеличение экспрессии VEGF и других проангиогенных факторов, активный ангиогенез ока-

зывают стимулирующее действие на развитие РЖ и играют важную роль в его прогрессировании и метастазировании. Ангиогенез и лимфангиогенез запускаются не только в опухоли, но и в других отделах желудка, и по значительному возрастанию васкуляризации в органе, диагностируемому по данным биопсии, можно с большой долей уверенности предполагать развитие рака. Подавление вазоактивных пептидов вирусными агентами, применение ингибиторов ангиогенеза и роста лимфатических сосудов, таких как PHD3 и каллестатин, ограничивают пролиферацию, миграцию и усиливают апоптоз клеточных элементов РЖ.

### **Влияние на ангиогенез опухолеассоциированных иммунокомпетентных клеток**

Длительное неконтролируемое воспаление – отличительная черта рака, а некоторые иммунокомпетентные клетки являются стромальными компонентами воспалительной микросреды, которая модулирует развитие злокачественных опухолей [13–17]. Опухлеассоциированные макрофаги дифференцируются из моноцитов периферической крови и разделены на подтипы M1 и M2. M2 способствуют росту опухоли, ремоделированию тканей и ангиогенезу, а также могут активно подавлять приобретенный иммунитет, что приводит к ухудшению прогноза и снижению переносимости химиотерапии. Экзосомы, содержащие множество биологически активных молекул, включая липиды, белки, мРНК и некодирующие РНК, служат ключевыми посредниками связи между опухолевыми клетками и опухолеассоциированными макрофагами, которые таким образом могут существенно воздействовать на микроокружение опухоли и, следовательно, влиять на ее прогрессирование [8].

Повышенное содержание опухолеассоциированных макрофагов в инвазивном крае РЖ и его строме тесно коррелирует с размером опухоли, дифференцировкой клеток, глубиной инвазии, стадией TNM, метастазами в ЛУ, лимфоваскулярной инвазией и низкой общей выживаемостью. Макрофаги, расположенные непосредственно в гнездах опухоли, не связаны ни с какими клинико-патологическими характеристиками, кроме гистологической дифференцировки. Независимо от локализации число CD163-позитивных клеток выражено коррелировало с содержанием сосудов, экспрессирующих CD105. Опухлеассоциированные макрофаги могут быть вовлечены в прогрессирование РЖ через ангиогенез [8, 31]. Эти данные подтверждены L. Xue et al., которые отметили связь экспрессии CD68 с метастазами в ЛУ и стадией TNM [7].

Выраженность макрофагальной инфильтрации, плотность кровеносных и лимфатических сосудов H. Wu et al. оценивали в 115 образцах ткани РЖ, содержание VEGF и VEGF-C – в предоперационных образцах крови от 43 пациентов. Количество макрофагов в опухоли было тесно связано с инвазией брюшины, метастазами в ЛУ и стадией опухоли, с плотностью кровеносных и лимфатических сосудов, уровнем VEGF и VEGF-C в сыворотке крови; экспрессия белков VEGF и VEGF-C в макрофагах была повышена при их совместном культивировании с клетками РЖ SGC7901, а ингибирование пути NF-κB в макрофагах вызвало значительное снижение содержания VEGF и VEGF-C как в самих фагоцитах, так и в сокультивируемых клетках РЖ. Опухлеассоциированные макрофаги могут способствовать ангиогенезу и лимфангиогенезу при РЖ, возможно, за счет усиления экспрессии VEGF и VEGF-C [32].

Нейтрофилы, инфильтрирующие опухоль, могут инициировать лимфангиогенез и ангиогенез. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов является прогностическим фактором для пациентов при РЖ. Содержание CD15-позитивных нейтрофилов выше в опухоли и дренирующих ЛУ по сравнению с нераковой тканью [33]. Большое количество инфильтрирующих опухоль CD15-позитивных клеток в первичном РЖ и ЛУ связано с глубиной инвазии и метастазами в ЛУ. Анализ Каплана – Мейера показал, что низкая общая выживаемость связана с увеличением количества CD15-позитивных нейтрофилов, а многофакторный анализ выявил, что значительное количество CD15-позитивных клеток в ЛУ являлось независимым прогностическим фактором. Инфильтрация такими нейтрофилами может быть связана с воспалением в ЛУ и системным ответом, вызванным метастазированием РЖ.

Тучные клетки редко встречаются в нормальных ЛУ, их отличает способность высвобождать триптазу – мощный проангиогенный фактор. M. Ammendola et al. [34, 35] обнаружили, что абсолютное количество тучных клеток выражено увеличено в регионарных ЛУ больших РЖ (75 пациентов со стадией T<sub>2-3</sub>N<sub>2-3</sub>M<sub>0</sub>, перенесших радикальную операцию), коррелирует с числом сосудов в первичной ткани РЖ и пораженных метастазами ЛУ ( $r = 0,74-0,79$ ). Тучные клетки играют роль в ангиогенезе и в первичной опухоли, и в лимфогенных метастазах. Возможно, что они могут мигрировать в дренирующие опухоль ЛУ. Также не исключено, что тучные клетки в ЛУ с метастазами являются вспомогательными антиген-презентирующими клетками [36, 37].

Канцерогенез, в том числе в случае РЖ, является многоступенчатым процессом, характеризующимся генетическими и эпигенетическими изменениями во время возникновения и прогрессирования антигенно отличной от организма опухоли [38], на которую реагирует вся иммунная система с развитием воспалительной реакции и повышением в чужеродной ткани количества иммунокомпетентных клеток. Но такие клеточные элементы в некоторых случаях не борются с опухолевыми клетками, а помогают им уклоняться от действия других факторов иммунитета. Кроме того, некоторые лейкоциты (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки) принимают активное участие в ангиогенезе, также способствуя развитию и прогрессированию рака. Может существовать корреляция между численностью опухолеассоциированных иммунокомпетентных клеток и прогрессированием новообразования, содержанием проангиогенных цитокинов и опухолевым ангиогенезом.

### Молекулярная биология РЖ, связанная с ангиогенезом и лимфангиогенезом

Повышенная экспрессия VEGF-C вовлечена в качестве критического молекулярного сигнала в канцерогенез, способствуя интратуморальному лимфангиогенезу. Ингибирование экспрессии гена *VEGF-C* в клеточной линии РЖ SGC-7901 с помощью плазмидной *VEGF-C-shRNA* приводило к ослаблению *in vitro* их миграционной активности, а в экспериментах *in vivo* при введении голым мышам клеток РЖ с подавленным геном *VEGF-C* скорость роста опухоли и плотность лимфатических сосудов были меньше, чем при введении неизмененных клеток опухоли, что говорит о снижении туморогенности и лимфангиогенеза [39]. Последний играет решающую роль в лимфогенном метастазировании, приводя к иммунной толерантности опухоли. МикроРНК miR-431-5p подавляет секрецию VEGF-A и ангиопоэтина ANG2, что, в свою очередь, препятствует ангиогенезу, лимфангиогенезу и метастазированию в ЛУ при РЖ. Уровень miR-431-5p заметно снижен как в тканях РЖ, так и в экзосомах плазмы, и экспрессия этой miR отрицательно коррелирует с метастазами в ЛУ и плохим прогнозом. Эксперименты с использованием модели метастазов в подколенные ЛУ у голых мышей BALB/c продемонстрировали, что miR-431-5p значительно уменьшает такое метастазирование. Кроме того, miR-431-5p повышает эффективность лечения антителами к ингибиторам контрольных точек, особенно в сочетании с ингибитором TGF- $\beta$  галунисертибом, демонстрируя синергетический

эффект в замедлении прогрессирования РЖ у мышей C57BL/6 [40].

Длинные некодирующие РНК (long noncoding RNAs, lncRNAs) играют важную регуляторную роль при многих типах рака. Экспрессия lncRNA HNF1A-AS1 связана с диссеминацией опухолевых клеток в ЛУ при РЖ и значительно способствовала инвазии, метастазированию, ангиогенезу и лимфангиогенезу *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, показано, что HNF1A-AS1 функционирует как конкурентная эндогенная РНК (competitive endogenous RNA, ceRNA) для miR-30b-3p: HNF1A-AS1 отменяла функцию miRNA-30b-3p и приводила к дерепрессии ее мишени PIK3CD, которая является основным онкогеном, участвующим в прогрессировании РЖ [41].

В настоящее время широко изучают молекулярные особенности злокачественных новообразований, включая РЖ. Влияя на экспрессию различных генов, можно ослабить или усилить пролиферацию, миграцию опухолевых клеток и формирование сосудов в новообразовании. В результате применения определенных РНК появляется возможность супрессии ангиогенеза, лимфангиогенеза и метастазирования в ЛУ при РЖ. Необходимо принимать во внимание, что некоторые РНК, наоборот, способствуют инвазии, метастазированию и усилению васкуляризации. Такие исследования только начаты и, скорее всего, имеют очень большие перспективы

### Результаты антиангиогенной терапии

Химиотерапия для пациентов с прогрессирующим РЖ была основой лечебных мероприятий в течение многих лет. Добавление антиангиогенных препаратов к химиотерапии продляет жизнь пациентов, но выявление больных, чувствительных к антиангиогенному лечению, остается сложной задачей для онкологов. К сожалению, ни одно исследование до сих пор не выявило прогностический маркер, который помог бы в отборе пациентов для получения пользы от антиангиогенных агентов [22, 42].

Изменения сигнальных путей важны в развитии РЖ. Дерегуляция внутриклеточного сигнального пути PI3K/Akt/mTOR, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа, киназы Akt и mTOR, играет решающую роль во множестве клеточных функций, включая рост клеток, пролиферацию, метаболизм и ангиогенез [43]. X. Xing et al., изучая влияние селективного ингибитора киназы TORC1/2 (мишень рапамицинового комплекса 1/2 у млекопитающих) на рост и метастазирование РЖ, показали, что он ингибировал проли-

ферацию клеток опухоли и эндотелиоцитов человека *in vitro* в диапазоне от 50 до 500 нмоль/л, тубулообразование и миграцию HUVEC [44].

Бевацизумаб (рекомбинантные гиперхимерные моноклональные антитела IgG1, которые селективно связываются и ингибируют VEGF *in vitro* и *in vivo*) в сочетании с химиотерапией показал многообещающие результаты в лечении распространенного РЖ. Использование схемы доцетаксел/оксалиплатин/5-фторурацил и бевацизумаб привело к улучшению общего ответа на терапию и к значительному снижению числа циркулирующих опухолевых клеток, хотя общая выживаемость больных практически не увеличилась ( $17,6 \pm 1,8$  мес. с бевацизумабом и  $16,4 \pm 1,9$  мес. без препарата,  $p = 0,776$ ) [45]. Лечение ингибиторами ангиогенеза может быть прекращено из-за периферической нейропатии (описана при использовании рамуцирумаба, который представлен в качестве терапии второй или третьей линии при прогрессирующем или метастатическом РЖ) [46], анемии вследствие кровотечения из опухоли и задержки заживления послеоперационных ран [47]. Кроме того, рамуцирумаб может быть причиной фатальной желудочно-кишечной перфорации [48].

Вызывает некоторое удивление относительно небольшое число публикаций о влиянии таргетной терапии на вакуляризацию и процессы ангиогенеза РЖ. Возможно, это связано как с небольшим эффектом антиангиогенных препаратов в отношении продолжительности жизни пациентов (всего несколько месяцев), так и с развитием тяжелых, часто летальных, осложнений использования ингибиторов ангиогенеза.

### Нетрадиционные методы влияния на ангиогенез при раке желудка

Метастазы в ЛУ являются ключевым механизмом прогрессирования РЖ, а лимфангиогенез – важный этап этого процесса. В настоящее время нет способа избирательного воздействия на метастазы в ЛУ при РЖ. Фукоксантин (пигмент группы каротиноидов, содержится в бурых, золотистых и диатомовых водорослях) останавливает клеточный цикл, индуцирует апоптоз и ингибирует ангиогенез при РЖ. Кроме того, фукоксантин подавляет лимфангиогенез и метастазирование РЖ *in vitro* и *in vivo*, регулируя экспрессию Rap (эволюционно консервативная ГТФаза, необходима для регуляции разных типов клеточного деления) через сигнальный путь ядерного транспорта  $importin\beta/NF-\kappa B/VEGF-C$  [49]. Публикация в последние годы результатов применения фито-

препаратов для лечения пациентов с РЖ может служить свидетельством неудовлетворенности ученых и практических онкологов решением этой проблемы и указывает на необходимость продолжения изучения диагностики, терапии, выявления новых факторов прогноза при РЖ.

### Заключение

Гемангиогенез и лимфангиогенез в любой опухоли, в том числе и при РЖ, абсолютно необходимы для ее роста, инвазии и метастатического распространения. Опухолевый ангиогенез активируется гипоксией ее клеточных элементов, соответственно, в тканях РЖ возрастет содержание факторов, как индуцируемых гипоксией, так и с связанных с ростом сосудов: VEGF, HIF, матриксных металлопротеиназ, TGF- $\beta$ , HGF и др. Гиперэкспрессия VEGF и других проангиогенных факторов, активный ангиогенез стимулируют развитие РЖ и играют важную роль в его прогрессировании и метастазировании. Рост сосудов запускается не только в опухоли, но и в других отделах желудка. Кроме того, некоторые лейкоциты (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки), инфильтрирующие опухоль, принимают активное участие в ангиогенезе, также способствуя развитию и прогрессированию РЖ. Ингибиторы ангиогенеза и роста лимфатических сосудов замедляют рост опухоли и подавляют метастазирование. К сожалению, остается неисследованным состояние сосудистого русла близлежащих органов, тогда как проангиогенные факторы распространяются по уже имеющимся кровеносным и лимфатическим сосудам и должны влиять на ангиогенез, как минимум, в печени и регионарных ЛУ.

Таким образом, исследования особенностей кровеносной и лимфатической васкуляризации РЖ идут уже достаточно долго, но к настоящему времени ни один из аспектов этой проблемы окончательно не решен. Изложенные в научной литературе данные описывают лишь некоторые моменты опухолевого ангиогенеза. Скорее всего, только комплексные попытки изучить и разрешить проблему ангиогенеза могут способствовать получению действительно новых результатов в изучении основных механизмов роста сосудов в опухоли. Это будет иметь не только фундаментальное значение, но и практическое применение в связи с возможностью воздействовать на процессы развития лимфо- и гематогенных метастазов.

## Список литературы / References

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. 276 с.
3. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2024. 276 p. [In Russian].
3. van Cutsem E., Sagaert X., Topal B., Haustermans K., Prenen H. Gastric cancer. *Lancet.* 2016;388(10060):2654–2664. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3
4. Lott P.C., Carvajal-Carmona L.G. Resolving gastric cancer aetiology: an update in genetic predisposition. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2018;3(12):874–883. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30237-1
5. Russo A.E., Strong V.E. Gastric cancer etiology and management in Asia and the West. *Annu. Rev. Med.* 2019;70:353–367. doi: 10.1146/annurev-med-081117-043436
6. Shi D.B., Ma R.R., Zhang H., Hou F., Guo X.Y., Gao P. GAGE7B promotes tumor metastasis and growth via activating the p38δ/pMAPKAPK2/pHSP27 pathway in gastric cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019;38(1):124. doi: 10.1186/s13046-019-1125-z
7. Xue L., Chu W., Wan F., Wu P., Zhao X., Ma L., She Y., Li C., Li Y. YKL-39 is an independent prognostic factor in gastric adenocarcinoma and is associated with tumor-associated macrophage infiltration and angiogenesis. *World J. Surg. Oncol.* 2022;20(1):362. doi: 10.1186/s12957-022-02830-9
8. Qiu Y., Lu G., Li N., Hu Y., Tan H., Jiang C. Exosome-mediated communication between gastric cancer cells and macrophages: implications for tumor microenvironment. *Front. Immunol.* 2024;15:1327281. doi: 10.3389/fimmu.2024.1327281
9. Майбородин И.В., Гончаров М.А., Шевела А.И., Красильников С.Э., Шумейкина А.О., Майбородина В.И. Ангиогенез при раке эндометрия: клиническое и биологическое значение. *Сиб. онкол. ж.* 2024;23(4):172–185. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-172-185
10. Maiborodin I.V., Goncharov M.A., Shevela A.I., Krasilnikov S.E., Shumeikina A.O., Maiborodina V.I. Angiogenesis in endometrial cancer: clinical and biological significance. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2024;23(4):172–185. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-172-185
10. Macedo F., Ladeira K., Longatto-Filho A., Martins S.F. Gastric cancer and angiogenesis: is VEGF a useful biomarker to assess progression and remission? *J. Gastric Cancer.* 2017;17(1):1–10. doi: 10.5230/jgc.2017.17.e1
11. Li N., Wang H.X., Qin C., Wang X.H., Han F.Y. Relationship between clinicopathological features and HIF-2α in gastric adenocarcinoma. *Genet. Mol. Res.* 2015;14(1):1404–1413. doi: 10.4238/2015.February.13.19
12. Ozmen M.M., Ozmen F., Zulfikaroglu B. Lymph nodes in gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 2008;98(6):476–481. doi: 10.1002/jso.21134
13. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436–444. doi: 10.1038/nature07205
14. Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 2012;21(3):309–322. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.022
15. Galdiero M.R., Garlanda C., Jaillon S., Marone G., Mantovani A. Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression. *J. Cell. Physiol.* 2013;228(7):1404–1412. doi: 10.1002/jcp.24260
16. Varricchi G., Galdiero M.R., Marone G., Grana F., Borriello F., Marone G. Controversial role of mast cells in skin cancers. *Exp. Dermatol.* 2017;26(1):11–17. doi: 10.1111/exd.13107
17. Zhang L.X., Wei Z.J., Xu A.M., Zang J.H. Can the neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio be beneficial in predicting lymph node metastasis and promising prognostic markers of gastric cancer patients? Tumor maker retrospective study. *Int. J. Surg.* 2018;56:320–327. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.06.037
18. Стадников А.А., Сеньчукова М.А., Шевлюк Н.Н., Боков Д.А. Морфологическая характеристика сосудов подслизистой основы желудка на участках, прилежащих к опухоли. *Морфология.* 2011;140(4):18–22.
19. Stadnikov A.A., Sen'chukova M.A., Shevliuk N.N., Bokov D.A. Morphological characteristic of gastric submucosal vessels in the peritumoral areas. *Morfologiya = Morphology.* 2011;140(4):18–22. [In Russian].
19. Hafez N.H., Tahoun N.S. Expression of cyclooxygenase 2 and vascular endothelial growth factor in gastric carcinoma: Relationship with clinicopathological parameters. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* 2016;28(3):149–156. doi: 10.1016/j.jnci.2016.05.005
20. Ikeda K., Oki E., Saeki H., Ando K., Morita M., Oda Y., Imamura M., Kakeji Y., Maehara Y. Intratumoral lymphangiogenesis and prognostic significance of VEGFC expression in gastric cancer. *Anticancer Res.* 2014;34(8):3911–3915.
21. Li F., Meng G., Tan B., Chen Z., Ji Q., Wang X., Liu C., Niu S., Li Y., Liu Y. Relationship between HER2 expression and tumor interstitial angiogenesis in primary gastric cancer and its effect on prognosis.

*Pathol. Res. Pract.* 2021;217:153280. doi: 10.1016/j.prp.2020.153280

22. Fan Z., Li Y., Zhao Q., Fan L., Tan B., Zuo J., Hua K., Ji Q. Highly expressed granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and granulocyte colony-stimulating factor receptor (G-CSFR) in human gastric cancer leads to poor survival. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:1701–1711. doi: 10.12659/msm.909128

23. Gao L.M., Wang F., Zheng Y., Fu Z.Z., Zheng L., Chen L.L. Roles of fibroblast activation protein and hepatocyte growth factor expressions in angiogenesis and metastasis of gastric cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2019;25(1):369–376. doi: 10.1007/s12253-017-0359-3

24. Yan Z., Yan Q., Song Y., Wang L. TMSB10, a potential prognosis prediction biomarker, promotes the invasion and angiogenesis of gastric cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;36(11):3102–3112. doi: 10.1111/jgh.15576

25. Cao H., Li Y., Huang L., Bai B., Xu Z. Clinicopathological significance of neuropilin 1 expression in gastric cancer: a meta-analysis. *Dis. Markers.* 2020;2020:4763492. doi: 10.1155/2020/4763492

26. Tao X., Cheng L., Li Y., Ci H., Xu J., Wu S., Tao Y. Expression of CRYAB with the angiogenesis and poor prognosis for human gastric cancer. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(45):e17799. doi: 10.1097/MD.00000000000017799

27. Liu W., Zhang Q., Zhang Y., Sun L., Xiao H., Luo B. Epstein–Barr virus regulates endothelin-1 expression through the ERK/FOXO1 pathway in EBV-associated gastric cancer. *Microbiol. Spectr.* 2023;11(1):e0089822. doi: 10.1128/spectrum.00898-22

28. Pak K.H., Park K.C., Cheong J.H. VEGF-C induced by TGF- $\beta$ 1 signaling in gastric cancer enhances tumor-induced lymphangiogenesis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):799. doi: 10.1186/s12885-019-5972-y

29. Xia Y.J., Jiang X.T., Jiang S.B., He X.J., Luo J.G., Liu Z.C., Wang L., Tao H.Q., Chen J.Z. PHD3 affects gastric cancer progression by negatively regulating HIF1A. *Mol. Med. Rep.* 2017;16(5):6882–6889. doi: 10.3892/mmr.2017.7455

30. Ma C., Luo C., Yin H., Zhang Y., Xiong W., Zhang T., Gao T., Wang X., Che D., Fang Z., ... Yang X. Kallistatin inhibits lymphangiogenesis and lymphatic metastasis of gastric cancer by downregulating VEGF-C expression and secretion. *Gastric Cancer.* 2018;21(4):617–631. doi: 10.1007/s10120-017-0787-5

31. Park J.Y., Sung J.Y., Lee J., Park Y.K., Kim Y.W., Kim G.Y., Won K.Y., Lim S.J. Polarized CD163+ tumor-associated macrophages are associated with increased angiogenesis and CXCL12 expression in gastric cancer. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2016;40(3):357–365. doi: 10.1016/j.clinre.2015.09.005

32. Wu H., Xu J.B., He Y.L., Peng J.J., Zhang X.H., Chen C.Q., Li W., Cai S.R. Tumor-associated macrophages promote angiogenesis and lymphangiogenesis of gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 2012;106(4):462–468. doi: 10.1002/jso.23110

33. Hiramatsu S., Tanaka H., Nishimura J., Sakimura C., Tamura T., Toyokawa T., Muguruma K., Yashiro M., Hirakawa K., Ohira M. Neutrophils in primary gastric tumors are correlated with neutrophil infiltration in tumor-draining lymph nodes and the systemic inflammatory response. *BMC Immunol.* 2018;19(1):13. doi: 10.1186/s12865-018-0251-2

34. Ammendola M., Sacco R., Donato G., Zuccalà V., Russo E., Luposella M., Vescio G., Rizzuto A., Patruno R., de Sarro G., ... Ranieri G. Mast cell positivity to tryptase correlates with metastatic lymph nodes in gastrointestinal cancer patients treated surgically. *Oncology.* 2013;85(2):111–116. doi: 10.1159/000351145

35. Ammendola M., Sacco R., Zuccalà V., Luposella M., Patruno R., Gadaleta P., Zizzo N., Gadaleta C.D., de Sarro G., Sammarco G., Oltean M., Ranieri G. Mast cells density positive to tryptase correlate with microvascular density in both primary gastric cancer tissue and loco-regional lymph node metastases from patients that have undergone radical surgery. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(11):1905. doi: 10.3390/ijms17111905

36. Lotfi-Emran S., Ward B.R., Le Q.T., Pozez A.L., Manjili M.H., Woodfolk J.A., Schwartz L.B. Human mast cells present antigen to autologous CD4+ T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(1):311–321. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.048

37. Kritikou E., van der Heijden T., Swart M., van Duijn J., Slütter B., Wezel A., Smeets H.J., Maffia P., Kuiper J., Bot I. Hypercholesterolemia induces a mast Cell-CD4+ T cell interaction in atherosclerosis. *J. Immunol.* 2019;202(5):1531–1539. doi: 10.4049/jimmunol.1800648

38. Dawson M.A., Kouzarides T., Huntly B.J. Targeting epigenetic readers in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(7):647–657. doi: 10.1056/NEJMra1112635

39. Yao J., Da M., Guo T., Duan Y., Zhang Y. RNAi-mediated gene silencing of vascular endothelial growth factor-C inhibits tumor lymphangiogenesis and growth of gastric cancer *in vivo* in mice. *Tumour Biol.* 2013;34(3):1493–1501. doi: 10.1007/s13277-013-0674-6

40. Liu P., Ding P., Yang J., Wu H., Wu J., Guo H., Yang P., Tian Y., Meng L., Zhao Q. MicroRNA-431-5p inhibits angiogenesis, lymphangiogenesis, and lymph node metastasis by affecting TGF- $\beta$ 1/SMAD2/3 signaling via ZEB1 in gastric cancer. *Mol. Carcinog.* 2024;63(7):1378–1391. doi: 10.1002/mc.23731

41. Liu H.T., Ma R.R., Lv B.B., Zhang H., Shi D.B., Guo X.Y., Zhang G.H., Gao P. LncRNA-HNF1A-AS1 functions as a competing endogenous RNA to activate PI3K/AKT signalling pathway by sponging miR-30b-3p in gastric cancer. *Br. J. Cancer.* 2020;122(12):1825–1836. doi: 10.1038/s41416-020-0836-4

42. Sammarco G., Varricchi G., Ferraro V., Ammendola M., de Fazio M., Altomare D.F., Luposella M., Maltese L., Currò G., Marone G., Ranieri G., Memeo R. Mast cells, angiogenesis and lymphangiogenesis in human gastric cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(9):2106. doi: 10.3390/ijms20092106

43. Tapia O., Riquelme I., Leal P., Sandoval A., Aedo S., Weber H., Letelier P., Bellolio E., Villaseca M., Garcia P., Roa J.C. The PI3K/AKT/mTOR pathway is activated in gastric cancer with potential prognostic and predictive significance. *Virchows Arch.* 2014;465(1):25–33. doi: 10.1007/s00428-014-1588-4
44. Xing X., Zhang L., Wen X., Wang X., Cheng X., Du H., Hu Y., Li L., Dong B., Li Z., Ji J. PP242 suppresses cell proliferation, metastasis, and angiogenesis of gastric cancer through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Anticancer Drugs.* 2014;25(10):1129–1140. doi: 10.1097/CAD.000000000000148
45. Ma J., Yao S., Li X.S., Kang H.R., Yao F.F., Du N. Neoadjuvant therapy of DOF regimen plus bevacizumab can increase surgical resection rate in locally advanced gastric cancer: a randomized, controlled study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1489. doi: 10.1097/MD.0000000000001489
46. Takeuchi T., Yuasa Y., Okitsu H., Maki H., Tsuneki T., Matsuo Y., Edagawa H., Mori O., Miyamoto N., Eto S. ... Ishikura H. Effectiveness of ramucirumab therapy for advanced gastric cancer after stent placement for esophagogastric junction carcinoma obstruction—a case report. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2019;46(6):1057–1059.
47. Mori K., Aoyama T., Morita J., Maezawa Y., Amano S., Sawazaki S., Numata M., Tamagawa H., Sato T., Oshima T., ... Rino Y. Gastrectomy for bleeding gastric cancer during ramucirumab plus paclitaxel therapy – a case report. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2019;46(3):586–588.
48. Kurihara M., Sawazaki S., Kawabe T., Minowa K., Akimoto N., Tsuchiya K., Kato A., Higuchi A., Rino Y., Matsukawa H., Saeki H. A case of perforation of the diverticulum of the appendix during chemotherapy with ramucirumab plus nab-paclitaxel for gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2021;48(10):1293–1295.
49. Wang J., Dong X., Li D., Fang Z., Wan X., Liu J. Fucoxanthin inhibits gastric cancer lymphangiogenesis and metastasis by regulating Ran expression. *Phytomedicine.* 2023;118:154926. doi: 10.1016/j.phymed.2023.154926

#### Сведения об авторах:

**Майбородин Игорь Валентинович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8182-5084, e-mail: imai@mail.ru  
**Ивлева Татьяна Геннадьевна**, ORCID: 0009-0003-9325-8800, e-mail: doctorivleva@gmail.com  
**Шеплев Борис Валентинович**, д.м.н., ORCID: 0009-0008-4140-3531, e-mail: shepa@icloud.com  
**Шевела Андрей Иванович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3164-9377, e-mail: ashevela@mail.ru

#### Information about the authors:

**Igor V. Maiborodin**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8182-5084, e-mail: imai@mail.ru  
**Tatyana G. Ivleva**, ORCID: 0009-0003-9325-8800, e-mail: doctorivleva@gmail.com  
**Boris V. Sheplev**, doctor of medical sciences, ORCID: 0009-0008-4140-3531, e-mail: shepa@icloud.com  
**Andrei I. Shevela**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3164-9377, e-mail: ashevela@mail.ru

*Поступила в редакцию 26.01.2025*

*После доработки 01.03.2025*

*Принята к публикации 05.05.2025*

*Received 26.01.2025*

*Revision received 01.03.2025*

*Accepted 05.05.2025*

## Варианты генов *IL4* (rs2243250, rs2070874) и *IL13* (rs1800925) в этнических группах Восточной Сибири

К.В. Афоничева, А.Г. Милейко, С.Ю. Терещенко, М.В. Смольникова

НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН»  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

### Резюме

Актуальность исследования обусловлена ролью цитокинов IL-4 и IL-13 в патогенезе заболеваний дыхательной системы, включая бронхиальную астму. Изменения в генах *IL4* и *IL13* могут влиять на уровень их экспрессии и, соответственно, на предрасположенность к астме. Целью работы был анализ распространенности полиморфных вариантов генов *IL4* rs2243250, rs2070874 и *IL13* rs1800925 в популяциях русских, хакасов и тувинцев. **Материал и методы.** Проведено исследование обучающихся общеобразовательных учреждений Красноярска, Абакана и Кызыла в возрасте 12–18 лет, национальность верифицировалась по национальности обоих родителей и определялась как русские ( $n = 293$ ), хакасы ( $n = 73$ ), тувинцы ( $n = 158$ ). Определение вариантов полиморфизмов rs2243250 *IL4*, rs2070874 *IL4* и rs1800925 *IL13* проведено с помощью ПЦР в реальном времени. **Результаты и их обсуждение.** Показано, что генотип СС полиморфизма rs2243250 *IL4* чаще встречается у русских (57,7 %) по сравнению с хакасами (34,3 %) и тувинцами (17,1 %) ( $p < 0,05$ ), аллель Т – у тувинцев (56,6 %) по сравнению с европейскими (16,8 %) и южноазиатскими популяциями (18,4 %) ( $p < 0,05$ ). У русской популяции наблюдается преобладание генотипа СС rs2070874 *IL4* (54,3 %) по сравнению с другими исследованными группами. Частота аллеля Т выше среди тувинцев (54,7 %), чем среди русских (26,8 %), хакасов (41,1 %), в европейских (16,8 %) и южноазиатских популяциях (18,6 %), но меньше, чем в восточноазиатских популяциях (77,9 %) ( $p < 0,05$ ). Генотип СС rs1800925 *IL13* чаще встречается у тувинских подростков (81,6 %) по сравнению с русскими (55,0 %) и хакасами (67,1 %) ( $p < 0,05$ ). У тувинцев (81,6 %) этот генотип также преобладает над восточноазиатскими (66,3 %) и южноазиатскими (63,8 %) популяциями ( $p < 0,05$ ). Аллель Т реже встречается у тувинцев (10,1 %), чем в европейских (17,8 %), восточно- (17,8 %) и южноазиатских (20,0 %) популяциях ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Редкие аллели Т полиморфизмов rs2243250 и rs2070874 *IL4*, ассоциированные с развитием бронхиальной астмы, чаще встречаются среди хакасов и тувинцев по сравнению с русскими. Гомозиготный генотип ТТ полиморфизма rs1800925 *IL13*, ассоциированный с гиперчувствительностью бронхов и повышением уровня общего IgE, чаще встречается среди русских по сравнению с тувинцами.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, цитокины, генетический полиморфизм, *IL4*, *IL13*.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках плановой темы № 124020100065-3 государственного задания для НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН».

**Автор для переписки.** Смольникова М.В., e-mail: smarinv@yandex.ru

**Для цитирования.** Афоничева К.В., Милейко А.Г., Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Варианты генов *IL4* (rs2243250, rs2070874) и *IL13* (rs1800925) в этнических группах Восточной Сибири. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):53–60. doi: 10.18699/SSMJ20250305

## Variants of *IL4* (rs2243250, rs2070874) and *IL13* (rs1800925) genes in ethnic groups of Eastern Siberia

K.V. Afonicheva, A.G. Mileyko, S.Yu. Tereshchenko, M.V. Smolnikova

Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk Scientific Center of SB RAS  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3g

## Abstract

The relevance of the study is due to the role of IL-4 and IL-13 cytokines in the pathogenesis of diseases of the respiratory system, including bronchial asthma. Changes in the *IL4* and *IL13* genes can affect their expression levels and, consequently, predisposition to asthma. The aim of the work was to analyze the prevalence of polymorphic variants of the *IL4* rs2243250, rs2070874 and *IL13* rs1800925 genes in populations of Russians, Khakas and Tuvans. **Materials and methods.** School students from Krasnoyarsk, Abakan, Kyzyl at the age of 12–18 years were studied, their nationality was verified by the nationality of both parents and was determined as Russians ( $n = 293$ ), Khakas ( $n = 73$ ), Tuvans ( $n = 158$ ). Polymorphisms rs2243250 *IL4*, rs2070874 *IL4*, and rs1800925 *IL13* were determined using real-time PCR. **Results and discussion.** It was shown that the CC genotype of the rs2243250 *IL4* is more common in Russians (57.7 %) compared with Khakas (34.3 %) and Tuvans (17.1 %) ( $p < 0.05$ ), allele T – in Tuvans (56.6 %) compared to European (16.8 %) and South Asian populations (18.4 %) ( $p < 0.05$ ). The Russian population has a predominance of the CC rs2070874 *IL4* (54.3 %) compared with other studied groups. The frequency of the allele T is higher among Tuvans (54.7 %) than in Russians (26.8 %), Khakas (41.1 %), European (16.8 %) and South Asian populations (18.6 %), but less than in East Asian populations (77.9 %) ( $p < 0.05$ ). The CC rs1800925 *IL13* is significantly more common in Tuvan (81.6 %) compared with Russians (55.0 %) and Khakas (67.1 %) ( $p < 0.05$ ). Among Tuvans (81.6 %), this genotype also prevails over East Asian (66.3 %) and South Asian (63.8 %) populations,  $p < 0.05$ . Allele T is significantly less common in Tuvans (10.1 %) than in European (17.8 %), East Asian (17.8 %) and South Asian (20.0 %) populations ( $p < 0.05$ ). **Conclusions.** Rare alleles of the polymorphisms rs2243250 and rs2070874 *IL4*, associated with the development of bronchial asthma, are more common among Khakas and Tuvans compared with Russians. Genotype TT of the rs1800925 *IL13*, associated with bronchial hypersensitivity and increased total IgE level, is more common among Russians compared with Tuvans.

**Key words:** bronchial asthma, cytokines, genetic polymorphism, *IL4*, *IL13*.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The work was carried out within the framework of the planned topic No. 124020100065-3 of the state task for the Research Institute of Medical Problems of the North of FRC “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”.

**Correspondence author.** Smolnikova M.V., e-mail: smarinv@yandex.ru

**Citation.** Afonicheva K.V., Mileyko A.G., Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. Variants of *IL4* (rs2243250, rs2070874) and *IL13* (rs1800925) genes in ethnic groups of Eastern Siberia. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):53–60. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250305

## Введение

Одним из самых распространенных бронхолегочных заболеваний в мире является бронхиальная астма (БА). По данным Министерства здравоохранения, в 2019 г. в РФ зарегистрировано 1 592 596 пациентов с этим диагнозом, самые высокие показатели, начиная с 2014 г., фиксируются в Сибирском федеральном округе [1]. В Красноярском крае в 2023 г. заболеваемость БА составила 36 123 случая [2], в 2022 г. в Республике Хакасия – более 6 500 [3], в Республике Тыва – около 1000 [4].

В патогенезе БА значительную роль играют цитокины, их повышенная экспрессия приводит к активации Th2-клеток и нарушению регуляции иммунного ответа. IL-4 и IL-13 играют центральную роль в переключении иммунного ответа на Th2-тип, что приводит к продукции IgE и последующей аллергической реакции. У пациентов с астмой наблюдается повышенный уровень этих цитокинов, что способствует развитию гиперреактивности бронхов [5]. IL-4 увеличивает проницаемость сосудов, а также вызывает эозинофильное воспаление дыхательных путей, способствуя

их ремоделированию, что усугубляет дыхательную дисфункцию у больных астмой [6]. Уровень IL-4 в крови ассоциирован с полиморфизмами гена *IL4* (5q31.1), поскольку изменения в последовательности нуклеотидов обуславливают изменение его экспрессии и, соответственно, продукции цитокина. Показана ассоциация полиморфных участков rs2243250 и rs2070874 с БА; так, в популяции уйгурских детей, больных астмой, чаще выявлялись носители аллеля T rs2243250 гена *IL4*, а у носителей генотипа TT наблюдался повышенный уровень IgE [7]; носительство аллеля T rs2243250 *IL4* ассоциируется с предрасположенностью к БА у детей-европеоидов (г. Владивосток) [8] и азиатов (по результатам метаанализа) [9]. У китайцев выявлена высокая частота встречаемости генотипа CC полиморфизма rs2070874 *IL4* среди больных атопической астмой [10]. В голландской популяции (г. Гронинген) у детей с БА и повышенным уровнем сывороточного IgE показана достоверная связь между наличием заболевания и кластером полиморфизмов *IL4*, в том числе rs2070874 [11]. У больных БА (г. Сеул) с гиперчувствительностью к аспирину редкий ал-

лель С полиморфизма rs2070874 встречается чаще [12]. В метаанализе выявлено, что полиморфизмы rs2243250 и rs2070874 в гене *IL4* ассоциированы с БА у представителей европеоидной расы [13]. Напротив, в популяции мексиканских метисов отсутствует значимая ассоциация полиморфизма rs2070874 с уровнем IL-4 в плазме, а также с подверженностью к заболеванию астмой [14].

IL-13 оказывает сходное действие с IL-4, включая активацию и рекрутирование эозинофилов из периферической крови к месту воспаления [15]. Данный цитокин усиливает пролиферацию и сокращение гладкомышечных клеток, а также синтез коллагена в фибробластах, способствуя ремоделированию дыхательных путей [15]. Показано, что при астме повышается продукция IL-13, вследствие чего развивается аллергическое воспаление, наблюдается гиперсекреция слизи и гиперреактивность дыхательных путей [16]. Ген *IL13* располагается на хромосоме 5q31.1, на уровень его экспрессии также влияют однонуклеотидные полиморфизмы [17]. Локализованные в четвертом экзоне (rs20541) и в области промотора (rs1881457 и rs1800925) однонуклеотидные полиморфизмы гена *IL13* ассоциированы с гиперчувствительностью бронхов, атопической и неатопической астмой, а также с повышенным уровнем общего IgE [11]. Полиморфизм *IL13* rs20541 (110G>A) обуславливает замену аргинина на глицин. В метаанализе проведено сравнение подгрупп, разделенных по этнической принадлежности, на наличие связи между полиморфизмами гена *IL13* и астмой: выявлена ассоциация rs20541 и rs1800925 гена *IL13* с риском развития астмы в европейской и азиатской популяциях [18]. Статистически значимая ассоциация между наличием данного полиморфизма, атопией и астмой наблюдалась также в пакистанской и итальянской популяциях [19]. У мексиканских метисов связи между полиморфизмом, диагностированной БА и концентрацией цитокина в крови не обнаружено [14]. По результатам другого метаанализа генотип TT полиморфизма rs1800925 (-1055C >T) гена *IL13* связан с повышенным риском развития аллергической астмы у представителей азиатских популяций (иранцы, саудовцы, китайцы, японцы) как среди взрослых, так и среди детей [20]. Однако результаты исследований неоднозначны, поскольку в работе [21] показан повышенный риск развития БА у европеоидов по сравнению с монголоидами.

Учитывая неоднородность популяций, а также разрозненные результаты исследований, актуально исследовать молекулярно-генетические аспекты патогенеза БА в разных этнических группах, что позволит выявить маркеры, связанные с

развитием заболевания, и предотвратить неэффективные реакции на противоастматическую терапию. Таким образом, важным является определение факторов риска, способствующих развитию астмы, посредством сравнительного анализа вариантов полиморфизмов генов в различных популяциях. Целью данной работы являлся анализ распределения полиморфных вариантов генов *IL4* и *IL13*, ассоциированных с риском развития БА, в популяциях русских, хакасов и тувинцев, проживающих в городах Красноярск, Абакан и Кызыл.

## Материал и методы

Проведено обследование обучающихся общеобразовательных учреждений городов Сибири (Красноярск, Абакан, Кызыл) (12–18 лет, средний возраст 14,1 года), их национальность верифицировалась по национальности обоих родителей и определялась как русские ( $n = 293$ ), хакасы ( $n = 73$ ), тувинцы ( $n = 158$ ). Демографические данные (возраст, пол и национальность родителей) заимствованы из опросных листов, полученных в рамках темы Государственного задания № 124020100064-6 «Психосоматические расстройства у подростков Центральной Сибири: распространенность, структура, психологические факторы риска и нейрогенетические предикторы». Исследование одобрено этическим комитетом ФИЦ «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (протокол № 6 от 06.11.2012). Получено письменное информированное согласие на его проведение от родителей.

Для исследования использовались образцы ДНК, выделенные из слюны с использованием набора реагентов D1Atom™ DNA Prep 100 (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). Анализ полиморфизмов rs2243250 и rs2070874 *IL4*, rs1800925 *IL13* производился с использованием метода ПЦР в реальном времени. Последовательность используемых праймеров и зондов была синтезирована и верифицирована компанией ООО «ДНК-Синтез» (Россия), для rs2243250 *IL4*: прямой (F) – CCTGATACGACCTGTCCTTC, обратный (R) – AGGCAGAATAACAGGCAGAC, FAM-C – FAM-CATTGTCCCCCAGTG-BHQ1, VIC-T – VIC-CATTGTTCCCCCAGTG-BHQ1; для rs2070874 *IL4*: F – CATTGCATCGTTAGCTTCTCC, R – GAAGCAGTTGGGAGGTGAG, FAM-Crev – FAM-GTGAG+GCAAT+TAGTT+TATC-BHQ1, VIC-Trev – VIC-TGTGAG+ACAAT+TAGTT+TATC-BHQ1, и rs1800925 *IL13*: F – CAACACCCAACAGGCAAA, R – GCAGAATGAGTGCTGTGGA, FAM-Crev – FAM-CTTCCCTC+GTTTTCC-BHQ1, VIC-Trev – VIC-CTTCCCTC+ATTTTTCC-BHQ1.

Частоту аллелей и генотипов рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора (<https://>

medstatistic.ru/). Статистически значимыми считались различия на уровне значимости  $p < 0,05$ . Распределение генотипов по полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ .

### Результаты

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *IL4* и *IL13*. Установлено, что гомозиготный генотип *CC* полиморфизма rs2243250 гена *IL4* встречается чаще среди русских по сравнению с хакасами и тувинцами, гомозиготный генотип по редкому аллелю *TT* преобладает среди тувинских подростков относительно русских и хакасов (таблица). Аллель *T* данного полиморфизма значимо чаще встречается у тувинцев относительно европейских и южноазиатских популяций и реже по сравнению с восточноазиатскими популяциями. При сравнении частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs2070874 гена *IL4* показано преобладание генотипа *CC* среди русской популяции относительно других исследованных групп, при этом редкий аллель *T* чаще обнаруживается у тувинцев, чем у русских и хакасов, причем преимущественно в гетерозиготном состоянии *CT*. При сравнении частоты распространенности аллелей с мировыми популяциями получены результаты, схожие с полученными для rs2243250 *IL4*. Так, аллель *T* rs2070874 гена *IL4* чаще встречается у тувинцев относительно европейских и южноазиатских по-

пуляций и реже по сравнению с восточноазиатскими популяциями (см. таблицу).

Сравнительный анализ распространенности вариантов полиморфизма rs1800925 гена *IL13* показал, что генотип *CC* значимо чаще встречается среди тувинских подростков относительно русских и хакасов (см. таблицу), а также относительно восточноазиатских и южноазиатских популяций (81,6 % против 66,3 %, 63,8 %, соответственно,  $p < 0,05$ ). При этом генотип *TT* в 2,5 раза чаще встречается среди русских относительно тувинцев, а генотип *CT* – среди хакасов относительно тувинцев. Аллель *T* значимо реже встречается у тувинцев, чем у представителей европейских, восточноазиатских и южноазиатских популяций (см. таблицу).

### Обсуждение

В нашем исследовании выявлены межпопуляционные различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *IL4* и *IL13*. Согласно полученным результатам, аллель *T* rs2243250 и rs2070874 *IL4* статистически значимо чаще встречается среди хакасов и тувинцев по сравнению с русскими, при этом у тувинцев частота встречаемости данного аллеля выше, чем у хакасов. Ранее показано, что аллельный вариант *T* rs2243250 *IL4* ассоциирован с повышенной продукцией гена *IL4*, при этом в исследованиях «случай–контроль» и метаанализе сообщается о более высокой частоте распространенности аллеля *T* и генотипа *TT* у пациентов с

Частота генотипов и аллельных вариантов генов в исследуемых и мировых популяциях, % (n)

Frequencies of genotypes and alleles genes in the studied and global populations, % (n)

| Генотип / аллель              | Русские, n = 293 (1) | Хакасы, n = 73 (2) | Тувинцы, n = 158 (3) | Европейские популяции, n = 503 (4) | Восточноазиатские популяции, n = 504 (5) | Южноазиатские популяции, n = 489 (6) | p   | $\chi^2$  |
|-------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|------------------------------------|--|--------------------------------------|---|---|
| 1                             | 2                    | 3                  | 4                    | 5                                  | 6  | 7                                    | 8   | 9   |
| <b><i>IL4</i> (rs2243250)</b> |                      |                    |                      |                                    |  |                                      |   |   |
| <b>CC</b>                     | 57,7 (169)           | 34,3 (25)          | 17,1 (27)            | 70,2 (353)                         | 4,2 (21)                                 | 68,1 (333)                           | $p_{1,2} < 0,001$   | $p_{1,2} = 19,856$  |
| <b>CT</b>                     | 35,8 (105)           | 45,2 (33)          | 52,5 (83)            | 26,0 (131)                         | 35,9 (181)                               | 27,0 (132)                           | $p_{1,3} < 0,001$<br>$p_{2,3} = 0,013$  | $p_{1,3} = 85,231$<br>$p_{2,3} = 8,833$   |
| <b>TT</b>                     | 6,5 (19)             | 20,5 (15)          | 30,4 (48)            | 3,8(19)                            | 59,9 (302)                               | 4,9 (24)                             | $p_{1,4} = 0,002$<br>$p_{1,5} < 0,001$<br>$p_{1,6} = 0,014$<br>$p_{2,4} < 0,001$<br>$p_{2,5} < 0,001$<br>$p_{2,c} < 0,001$<br>$p_{3,4} < 0,001$<br>$p_{3,5} < 0,001$<br>$p_{3,6} < 0,001$ | $p_{1,4} = 13,242$<br>$p_{1,5} = 353,924$<br>$p_{1,6} = 8,653$<br>$p_{2,4} = 51,137$<br>$p_{2,5} = 91,845$<br>$p_{2,c} = 40,991$<br>$p_{3,4} = 9,21$<br>$p_{3,5} = 55,887$<br>$p_{3,6} = 148,902$ |

| 1                       | 2             | 3             | 4             | 5          | 6          | 7          | 8  | 9  |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|------------|------------|------------|--|--|
| <b>C</b>                | 75,6<br>(443) | 56,9<br>(83)  | 43,4<br>(137) | 83,2 (837) | 22,1 (223) | 81,6 (798) | $p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} < 0,001$   | $p_{1,2} = 20,315$<br>$p_{1,3} = 92,977$   |
| <b>T</b>                | 24,4<br>(143) | 43,1<br>(63)  | 56,6<br>(179) | 16,8 (169) | 77,9 (785) | 18,4 (180) | $p_{2,3} = 0,007$<br>$p_{1,4} < 0,001$<br>$p_{1,5} < 0,001$<br>$p_{1,6} = 0,005$<br>$p_{2,4} < 0,001$<br>$p_{2,5} < 0,001$<br>$p_{2,c} < 0,001$<br>$p_{3,4} < 0,001$<br>$p_{3,5} < 0,001$<br>$p_{3,6} < 0,001$ | $p_{2,3} = 7,291$<br>$p_{1,4} = 13,586$<br>$p_{1,5} = 435,626$<br>$p_{1,6} = 8,044$<br>$p_{2,4} = 55,047$<br>$p_{2,5} = 78,926$<br>$p_{2,c} = 45,907$<br>$p_{3,4} = 196,859$<br>$p_{3,5} = 54,779$<br>$p_{3,6} = 174,223$  |
| <b>IL4 (rs2070874)</b>  |               |               |               |            |            |            |  |  |
| <b>CC</b>               | 54,3<br>(159) | 37,0<br>(27)  | 18,4<br>(29)  | 70,2 (353) | 4,2 (21)   | 67,9 (332) | $p_{1,2} = 0,003$<br>$p_{1,3} < 0,001$   | $p_{1,2} = 11,38$<br>$p_{1,3} = 65,37$   |
| <b>CT</b>               | 37,9<br>(111) | 43,8<br>(32)  | 53,8<br>(85)  | 26,0 (131) | 35,9 (181) | 27,0 (132) | $p_{2,3} = 0,008$<br>$p_{1,4} < 0,001$<br>$p_{1,5} < 0,001$<br>$p_{1,6} < 0,001$<br>$p_{2,4} < 0,001$<br>$p_{2,5} < 0,001$<br>$p_{2,c} < 0,001$<br>$p_{3,4} < 0,001$<br>$p_{3,5} < 0,001$<br>$p_{3,6} < 0,001$ | $p_{2,3} = 9,62$<br>$p_{1,4} = 21,646$<br>$p_{1,5} = 329,312$<br>$p_{1,6} = 14,648$<br>$p_{2,4} = 44,168$<br>$p_{2,5} = 102,973$<br>$p_{2,c} = 33,781$<br>$p_{3,4} = 157,309$<br>$p_{3,5} = 65,309$<br>$p_{3,6} = 135,984$ |
| <b>TT</b>               | 7,8<br>(23)   | 19,2<br>(14)  | 27,8<br>(44)  | 3,8 (19)   | 59,9 (302) | 5,1 (25)   |  |  |
| <b>C</b>                | 73,2<br>(429) | 58,9<br>(86)  | 45,3<br>(143) | 83,2 (837) | 21,1 (223) | 81,4 (796) | $p_{1,2} = 0,0007$<br>$p_{1,3} < 0,001$  | $p_{1,2} = 11,47$<br>$p_{1,3} = 69,15$   |
| <b>T</b>                | 26,8<br>(157) | 41,1<br>(60)  | 54,7<br>(173) | 16,8 (169) | 77,9 (785) | 18,6 (182) | $p_{2,3} = 0,006$<br>$p_{1,4} < 0,001$<br>$p_{1,5} < 0,001$<br>$p_{1,6} < 0,001$<br>$p_{2,4} < 0,001$<br>$p_{2,5} < 0,001$<br>$p_{2,c} < 0,001$<br>$p_{3,4} < 0,001$<br>$p_{3,5} < 0,001$<br>$p_{3,6} < 0,001$ | $p_{2,3} = 7,44$<br>$p_{1,4} = 22,706$<br>$p_{1,5} = 400,072$<br>$p_{1,6} = 14,451$<br>$p_{2,4} = 47,256$<br>$p_{2,5} = 87,994$<br>$p_{2,c} = 38,020$<br>$p_{3,4} = 180,565$<br>$p_{3,5} = 64,350$<br>$p_{3,6} = 156,668$  |
| <b>IL13 (rs1800925)</b> |               |               |               |            |            |            |  |  |
| <b>CC</b>               | 55,0<br>(161) | 67,1<br>(49)  | 81,6<br>(129) | 68,4 (344) | 66,3 (334) | 63,8 (312) | $p_{1,3} < 0,001$<br>$p_{2,3} = 0,034$   | $p_{1,3} = 31,887$<br>$p_{2,3} = 6,780$  |
| <b>CT</b>               | 39,9<br>(117) | 31,5<br>(23)  | 16,5<br>(26)  | 27,6 (139) | 31,9 (161) | 32,3 (158) | $p_{1,4} < 0,001$<br>$p_{1,5} < 0,001$<br>$p_{1,6} = 0,049$<br>$p_{3,4} = 0,006$<br>$p_{3,5} < 0,001$<br>$p_{3,6} < 0,001$   | $p_{1,4} = 14,529$<br>$p_{1,5} = 14,051$<br>$p_{1,6} = 6,043$<br>$p_{3,4} = 10,462$<br>$p_{3,5} = 14,291$<br>$p_{3,6} = 17,519$  |
| <b>TT</b>               | 5,1<br>(15)   | 1,4 (1)       | 1,9 (3)       | 4,0 (20)   | 1,8 (9)    | 3,9 (19)   |  |  |
| <b>C</b>                | 74,9<br>(439) | 82,9<br>(121) | 89,9<br>(284) | 82,2 (827) | 82,2 (829) | 80,0 (782) | $p_{1,2} = 0,043$<br>$p_{1,3} < 0,001$<br>$p_{2,3} = 0,034$  | $p_{1,2} = 4,122$<br>$p_{1,3} = 28,880$<br>$p_{2,3} = 4,520$   |
| <b>T</b>                | 25,1<br>(147) | 17,1<br>(25)  | 10,1<br>(32)  | 17,8 (179) | 17,8 (179) | 20,0 (196) | $p_{1,4} < 0,001$<br>$p_{1,5} < 0,001$<br>$p_{1,6} = 0,020$<br>$p_{3,4} = 0,002$<br>$p_{3,5} = 0,002$<br>$p_{3,6} < 0,001$   | $p_{1,4} = 12,092$<br>$p_{1,5} = 12,229$<br>$p_{1,6} = 5,446$<br>$p_{3,4} = 10,537$<br>$p_{3,5} = 10,458$<br>$p_{3,6} = 16,173$  |

**Примечание.** Знаками (1), (2), (3) обозначены группы сравнения настоящего исследования – соответственно русские, хакасы, тувинцы, знаками (4), (5), (6) – группы сравнения мировых популяций по данным ресурса ensembl.org – соответственно европейских, восточноазиатских, южноазиатских. Показаны результаты со значением  $p < 0,05$ .

бронхиальной астмой [7, 22, 23]. В базах данных о распределении вариантов генов в популяциях указано, что аллельные варианты T изучаемых нами однонуклеотидных полиморфизмов у европеоидов обнаруживаются реже, чем у азиатов [24, 25]. Также известно, что азиатские популяции, к которым относятся хакасы и тувинцы, потенциально склонны к аллергическим заболеваниям и БА [26]. Таким образом, высокая частота распространенности редкого аллеля данных полиморфизмов у хакасов и тувинцев может указывать на предрасположенность данных этнических групп к развитию БА.

Частота встречаемости аллеля T rs18009254 *IL13* достоверно выше у русских по сравнению с хакасами и тувинцами, при этом у хакасов этот аллельный вариант обнаруживается чаще, чем у тувинцев. Известно, что аллельный вариант T rs1800925 *IL13* обуславливает избыточную продукцию цитокина IL-13, что играет роль в том числе в развитии аллергических реакций и хронических воспалительных заболеваний. Сообщается об ассоциации rs1800925 *IL13* с тяжестью астмы и изменениями в уровне сывороточного IL-13 в азиатской и некоторых европейских популяциях [27]. Таким образом, преобладание у русских и хакасов аллеля T rs1800925 *IL13* может указывать на высокую вероятность развития БА у представителей этих этнических групп.

## Заключение

Установлена частота распространения полиморфных вариантов rs2243250 и rs2070874 *IL4*, а также rs1800925 *IL13*. Показано, что редкие аллельные варианты T полиморфизмов rs2243250 и rs2070874 гена *IL4*, ассоциированные с астмой, чаще встречаются у тувинцев и хакасов относительно русских. Гомозиготный генотип TT полиморфизма rs1800925 гена *IL13*, ассоциированный с гиперчувствительностью бронхов и повышением уровня общего IgE, у русских выявляется чаще, чем у тувинцев. Результаты настоящего исследования соответствуют полученным ранее данным о распределении изучаемых полиморфизмов в европеоидных и азиатских популяциях мира, что подчеркивает актуальность анализа частоты распространенности генетических полиморфизмов в разных этнических группах с целью получения точных генетических маркеров наследственной предрасположенности к развитию бронхолегочных заболеваний, в том числе БА.

## Список литературы / References

1. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской

Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022;32(5):651–660. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660

Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2022;32(5):651–660. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660

2. Министерство Здравоохранения Красноярского края. Государственный доклад за 2023 год. Режим доступа: clck.ru/3M5LsH

Ministry of Health of Krasnoyarsk region. State report for 2023. Available at: clck.ru/3M5LsH [In Russian].

3. Врачи Хакасии рассказали о бронхиальной астме. Режим доступа: clck.ru/3M5Lum

Doctors of Khakassia told about bronchial asthma. Available at: clck.ru/3M5Lum [In Russian].

4. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Республики Тыва за 2022 год. Режим доступа: clck.ru/3M5LvV

State report on the state of health of the population of the Republic of Tyva for 2022. Available at: clck.ru/3M5LvV [In Russian].

5. Yang M., Hogan S.P., Henry P.J., Matthaei K.I., McKenzie A.N., Young I.G., Rothenberg M.E., Foster P.S. Interleukin-13 mediates airways hyperreactivity through the IL-4 receptor-alpha chain and STAT-6 independently of IL-5 and eotaxin. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001;25(4):522–530. doi: 10.1165/ajrcmb.25.4.4620

6. Nakagome K., Nagata M. The Possible roles of IL-4/IL-13 in the development of eosinophil-predominant severe asthma. *Biomolecules*. 2024;14(5):546. doi: 10.3390/biom14050546

7. Zhang J.H., Zhang M., Wang Y.N., Zhang X.Y. Correlation between IL-4 and IL-13 gene polymorphisms and asthma in Uygur children in Xinjiang. *Exp. Ther. Med.* 2019;17(2):1374–1382. doi: 10.3892/etm.2018.7096

8. Просекова Е.В., Долгополов М.С., Сабыныч В.А. Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферической крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей. *РМЖ. Мед. обоз.* 2020;4(1):10–14. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-10-14

Prosekova E.V., Dolgoplov M.S., Sabynych V.A. Gene polymorphism, spontaneous and induced production of interleukin 4 and interferon gamma by peripheral blood cells in children with asthma. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2020;4(1):10–14. [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-10-14

9. Nie W., Zhu Z., Pan X., Xiu Q. The interleukin-4 – 589C/T polymorphism and the risk of asth-

- ma: a meta-analysis including 7345 cases and 7819 controls. *Gene*. 2013;520(1):22–29. doi: 10.1016/j.gene.2013.02.027
10. Yang X.X., Li F.X., Wu Y.S., Wu D., Tan J.Y., Li M. Association of TGF-beta1, IL-4 and IL-13 gene polymorphisms with asthma in a Chinese population. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2011;29(3):273–277.
11. Pelaia C., Heffler E., Crimi C., Maglio A., Vatrella A., Pelaia G., Canonica G.W. Interleukins 4 and 13 in asthma: key pathophysiologic cytokines and druggable molecular targets. *Front. Pharmacol.* 2022;13:851940. doi: 10.3389/fphar.2022.851940
12. Kim B.S., Park S.M., Uhm T.G., Kang J.H., Park J.S., Jang A.S., Uh S.T., Kim M.K., Choi I.S., Cho S.H., ... Park C.S. Effect of single nucleotide polymorphisms within the interleukin-4 promoter on aspirin intolerance in asthmatics and interleukin-4 promoter activity. *Pharmacogenet. Genom.* 2010;20(12):748–758. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283402155
13. Tang L., Lin H.G., Chen B.F. Association of IL-4 promoter polymorphisms with asthma: a meta-analysis. *Genet. Mol. Res.* 2014;13(1):1383–1394. doi: 10.4238/2014.February.28.11
14. Ambrocio-Ortiz E., Galicia-Negrete G., Pérez-Rubio G., Escobar-Morales A.J., Abarca-Rojano E., Del Angel-Pablo A.D., Castillejos-López M.D.J., Falfán-Valencia R. Single nucleotide and copy-number variants in IL4 and IL13 are not associated with asthma susceptibility or inflammatory markers: a case-control study in a Mexican-mestizo population. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(5):273. doi: 10.3390/diagnostics10050273
15. Marone G., Granata F., Pucino V., Pecoraro A., Heffler E., Loffredo S., Scadding G.W., Varricchi G. The intriguing role of Interleukin 13 in the pathophysiology of asthma. *Front. Pharmacol.* 2019;10:1387. doi: 10.3389/fphar.2019.01387
16. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Каспаров Э.В., Шахтшнейдер Е.В., Малинчик М.А., Коноплева О.С., Смирнова С.В. Роль генетического полиморфизма IL13 в развитии бронхиальной астмы у детей. *Мед. иммунол.* 2020;22(5):907–914. doi: 10.15789/1563-0625-ROI-1986
- Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V., Kasparov E.V., Shakhtshneider E.V., Malinchik M.A., Konopleva O.S., Smirnova S.V. Role of IL13 genetic polymorphism in the development of bronchial asthma in children. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2020;22(5):907–914. [In Russian]. doi:10.15789/1563-0625-ROI-1986
17. Howard T.D., Whittaker P.A., Zaiman A.L., Koppelman G.H., Xu J., Hanley M.T., Meyers D.A., Postma D.S., Bleeker E.R. Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001;25(3):377–384. doi: 10.1165/ajrcmb.25.3.4483
18. Omraninava M., Eslami M.M., Aslani S., Razi B., Imani D., Feyzinia S. Interleukin 13 gene polymorphism and susceptibility to asthma: a meta-regression and meta-analysis. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2022;54(4):50–167. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.180
19. Micheal S., Minhas K., Ishaque M., Ahmed F., Ahmed A. IL-4 gene polymorphisms and their association with atopic asthma and allergic rhinitis in Pakistani patients. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2013;23(2):107–111.
20. Gaceja K.V., Ancheta Z.F.R., Buna A.C.A., Clarencio S.M.S., Garrido M.A.R., Ramos J.D.A. Association of interleukin-13 gene single nucleotide polymorphism rs1800925 with allergic asthma in Asian population: a meta-analysis. *Asia Pac. Allergy*. 2023;13(4):148–157. doi: 10.5415/apallergy.0000000000000119
21. Liu Z., Li P., Wang J., Fan Q., Yan P., Zhang X., Han B. A meta-analysis of IL-13 polymorphisms and pediatric asthma risk. *Med. Sci. Monit.* 2014;20:2617–2623. doi: 10.12659/MSM.891017
22. Razaghian A., Parvaneh N., Amirzargar A.A., Nirouei M., Gharagozlou M. Association between IL-10 (at position -592) and IL-4 (at position -589) genotype polymorphism with atopic and non-atopic asthma in children. *Am. J. Clin. Exp. Immuno.* 2023;12(5):98–106.
23. Kousha A., Mahdavi Gorabi A., Forouzes M., Hosseini M., Alexander M., Imani D., Razi B., Mousavi M.J., Aslani S., Mikaeili H. Interleukin 4 gene polymorphism (–589C/T) and the risk of asthma: a meta-analysis and met-regression based on 55 studies. *BMC Immunology*. 2020;21(1):55. doi: 10.1186/s12865-020-00384-7
24. Ensembl – a genome browser for vertebrate genomes. Available at: [clck.ru/3M5LyL](http://clck.ru/3M5LyL)
25. Genome Aggregation Database Consortium. The Genome Aggregation Database (gnomAD). Available at: [clck.ru/3M5LzJ](http://clck.ru/3M5LzJ)
26. Ramphul K., Lv J., Hua L., Liu Q.H., Fang D.Z., Ji R.X., Bao Y.X. Single nucleotide polymorphisms predisposing to asthma in children of Mauritian Indian and Chinese Han ethnicity. *Braz. J. Med. Biol.* 2014;47(5):394–397. doi: 10.1590/1414-431x20143751
27. Li J., Lin L., Wang J., Peng X., Dai H., Xiao H., Li F., Wang Y., Yang Z., Li L. Interleukin-4 and interleukin-13 pathway genetics affect disease susceptibility, serum immunoglobulin E levels, and gene expression in asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(2):173–179.e1. doi: 10.1016/j.anai.2014.05.004

**Сведения об авторах:**

**Афоничева Ксения Васильевна**, ORCID: 0000-0002-5006-0429, e-mail: kseniya.kopylova@yandex.ru  
**Милейко Александра Геннадьевна**, ORCID: 0009-0003-2623-0074, e-mail: sashamileiko@mail.ru  
**Терещенко Сергей Юрьевич**, д.м.н, проф., ORCID: 0000-0002-1605-7859, e-mail: legise@mail.ru  
**Смольникова Марина Викторовна**, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9984-2029, e-mail: smarinv@ya.ru

**Information about the authors:**

**Kseniya V. Afonicheva**, ORCID: 0000-0002-5006-0429, e-mail: kseniya.kopylova@yandex.ru  
**Alexandra G. Mileiko**, ORCID: 0009-0003-2623-0074, e-mail: sashamileiko@mail.ru  
**Sergey Yu. Tereshchenko**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1605-7859, e-mail: legise@mail.ru  
**Marina V. Smolnikova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9984-2029, e-mail: smarinv@ya.ru

*Поступила в редакцию 27.12.2024*

*После доработки 16.03.2025*

*Принята к публикации 26.04.2025*

*Received 27.12.2024*

*Revision received 16.03.2025*

*Accepted 26.04.2025*

## Гендерные отличия плода и антропометрии матери: анализ влияния на массу новорожденного

Э.М. Иутинский, Л.М. Железнов, С.А. Дворянский

*Кировский государственный медицинский университет Минздрава России  
610027, г. Киров, ул., Карла Маркса, 112*

### Резюме

Антропометрические и фетометрические показатели плода, в том числе масса тела при рождении, тесно связаны с исходами беременности и состоянием здоровья новорожденного. Индекс массы тела (ИМТ) матери до зачатия существенно влияет на внутриутробное развитие, однако дифференциальные особенности роста мужских и женских плодов нередко остаются в стороне при анализе подобных данных. В то же время пол ребенка может вносить значимые коррективы в темпы роста, распределение мышечной и жировой ткани, а также в реакции на внешние факторы. Цель исследования – установить закономерности влияния пола плода на фетометрические показатели, включая массу новорожденного, с учетом антропометрических характеристик (ИМТ, рост) и региональных особенностей матери, для оптимизации перинатальной помощи и улучшения исходов беременности. **Материал и методы.** Проанализированы истории родов 5161 беременной, наблюдавшейся в Кировском областном клиническом перинатальном центре, оценены антропометрические показатели матерей (масса тела, рост, ИМТ до беременности) и фетометрические данные новорожденных (окружность головки, окружность груди, масса при рождении). Исследование было сплошным ретроспективным, с периодом наблюдения с 2016 по 2022 г. С учетом критериев включения и исключения женщины были разделены на три группы по ИМТ до беременности: ниже нормы ( $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>), нормальный (18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>) и повышенный (25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>). Исключены беременные с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Дополнительно произведено стратифицированное разделение новорожденных по полу, чтобы оценить влияние пола ребенка на темпы внутриутробного роста. **Результаты.** Установлено, что в целом мальчики превосходят девочек по массе тела при рождении, окружности головки и окружности плеча, независимо от группы по ИМТ матери. При этом у женщин с ИМТ ниже нормы чаще рождались дети с меньшими фетометрическими показателями, но различия между мальчиками и девочками сохранялись и в этой категории. В группе нормального ИМТ у детей обоих полов отмечались оптимальные средние значения массы при рождении (около  $3300 \pm 400$  г), но мальчики чаще превышали медианные значения. В группе матерей с повышенным ИМТ доля детей с массой тела  $> 4000$  г возрастала, и тут мальчики демонстрировали еще более высокие показатели. Статистически значимая разница в темпах роста между полами проявлялась как в различии средних значений массы, так и в более высокой доле крупных плодов среди мальчиков. Корреляционный анализ показал, что пол ребенка в совокупности с ИМТ матери до беременности и ростом матери существенно влияет на конечные фетометрические параметры. **Заключение.** Наряду с ИМТ женщины и ее ростом пол новорожденного влияет на фетометрические показатели, включая массу при рождении. Следовательно, при оказании перинатальной помощи, назначении диетических рекомендаций и планировании ведения беременности целесообразно учитывать не только антропометрию матери, но и потенциальные различия между мальчиками и девочками в темпах внутриутробного роста.

**Ключевые слова:** беременность, индекс массы тела, пол ребенка, масса при рождении, внутриутробный рост, фетометрия, перинатальные исходы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Иутинский Э.М., e-mail: iutinskiy@ya.ru

**Для цитирования.** Иутинский Э.М., Железнов Л.М., Дворянский С.А. Гендерные отличия плода и антропометрии матери: анализ влияния на массу новорожденного. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):61–68. doi: 10.18699/SSMJ20250306

## Gender differences in fetal growth and maternal anthropometry: an analysis of their impact on newborn weight

E.M. Iutinsky, L.M. Zheleznov, S.A. Dvoryansky

*Kirov State Medical University of Minzdrav of Russia  
10027, Kirov, Karla Marksa st., 11*

## Abstract

Anthropometric and fetometric parameters of the fetus, including birth weight, are closely related to pregnancy outcomes and the health status of the newborn. The maternal preconception body mass index (BMI) significantly influences on intrauterine development; however, differential growth characteristics between male and female fetuses are often overlooked in such analyses. At the same time, the child's sex may significantly modify growth rates, the distribution of muscle and adipose tissue, as well as the response to external factors. **Aim of the study was to** determine the patterns of the influence of fetal sex on fetometric parameters, including birth weight, taking into account maternal anthropometric characteristics (BMI and height) and regional peculiarities, in order to optimize perinatal care and improve pregnancy outcomes. **Material and methods.** Medical records of 5161 pregnant women treated at the Kirov Regional Clinical Perinatal Center were analyzed. The study considered maternal anthropometric data (body weight, height, preconception BMI) and fetometric data of the newborns (head circumference, abdominal circumference, birth weight). This retrospective study covered the period from 2016 to 2022. Based on predefined inclusion and exclusion criteria, the women were divided into three groups according to their preconception BMI: below normal ( $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ ), normal ( $18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$ ), and elevated ( $25.0\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$ ). Pregnant women with obesity ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) were excluded. Additionally, a stratified analysis of the newborns by sex was conducted to assess the influence of fetal sex on intrauterine growth. **Results.** It was found that, overall, male newborns exhibited higher birth weight, head circumference, and shoulder circumference compared to female newborns, regardless of the maternal BMI group. In the underweight group, infants with lower fetometric parameters were more frequently born; however, the differences between males and females persisted even in this category. In the normal BMI group, children of both sexes had optimal mean birth weights (approximately  $3300 \pm 400 \text{ g}$ ), yet male newborns more frequently exceeded the median values. In a group of mothers with elevated BMI group ( $25.0\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$ ), the proportion of infants with a birth weight  $> 4000 \text{ g}$  increased, with male newborns showing even higher values. The statistically significant differences in growth rates between the sexes were evident both in the mean birth weight and in the higher proportion of large-for-gestational-age infants among males. Correlation analysis demonstrated that the combination of fetal sex with maternal preconception BMI and height significantly influences the final fetometric parameters. **Conclusions.** In addition to the maternal BMI and height, the newborn's sex influences on fetometric parameters, including birth weight. Therefore, in perinatal care, in the formulation of dietary recommendations, and in planning the management of pregnancy, it is advisable to consider not only the maternal anthropometry but also the potential differences between male and female fetuses in intrauterine growth patterns.

**Key words:** pregnancy, body mass index, fetal sex, birth weight, intrauterine growth, fetometry, perinatal outcomes.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Iutinsky E.M., e-mail: iutinskiy@ya.ru

**Citation.** Iutinsky E.M., Zheleznov L.M., Dvoryansky S.A. Gender differences in fetal growth and maternal anthropometry: an analysis of their impact on newborn weight. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):61–68. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250306

## Введение

Непрерывное развитие перинатальной медицины и демографической политики стимулирует исследователей к поиску факторов, определяющих здоровье будущего поколения. Среди множества переменных, способных оказывать влияние на внутриутробный рост плода, особый интерес представляют антропометрические параметры матери, такие как масса тела, рост и индекс массы тела (ИМТ) до беременности [1–4]. Многочисленные исследования подтверждают, что избыточная масса матери [3] или, напротив, выраженный дефицит веса увеличивают вероятность неблагоприятных исходов: макросомии, низкой массы

тела при рождении, осложнений во время родов, перинатальной заболеваемости и др. [4]

Однако большинство работ останавливается лишь на сравнении «женщина – плод» без подробного учета половых различий внутри изучаемой группы новорожденных. Между тем нередко приводятся данные, что мальчики имеют несколько более высокие темпы внутриутробного развития, что может приводить к более крупным показателям массы тела, длины и окружности головки уже на момент рождения. Такие различия имеют не только фундаментальный интерес, но и практическое значение: повышенная масса тела мужских плодов ассоциируется с большим

риском травматизма во время родов, оперативных вмешательств, а также может предопределять некоторые особенности постнатального развития [5–7]. С другой стороны, в группу риска по низкому весу чаще попадают девочки, если мать имеет выраженный дефицит массы тела и недостаточное потребление калорий или микроэлементов. Учитывая эти закономерности, представляется важным рассмотреть влияние пола ребенка в совокупности с материнским ИМТ на фетометрические показатели, чтобы представить более детализированную картину внутриутробного развития [8–10].

Настоящее исследование, проведенное на основе ретроспективного анализа 5161 беременности и родов, направлено на то, чтобы восполнить данный пробел и дать более целостное понимание, каким образом ИМТ матери, ее рост и пол ребенка взаимосвязаны с итоговой массой плода и другими показателями фетометрии (окружность головки и окружность груди). Полученные выводы могут иметь прикладное значение для планирования акушерско-гинекологической помощи, ранней диагностики отклонений в развитии плода, а также для профилактики осложнений во время родов [11, 12]. Таким образом, цель нашего исследования состоит в том, чтобы проанализировать и статистически обосновать различия фетометрических показателей между мальчиками и девочками в зависимости от ИМТ матери перед зачатием. Подобные данные востребованы как в научно-медицинском, так и в клиническом аспекте, отражая комплексный подход к управлению здоровьем матери и ребенка [13–15].

## **Материал и методы**

Исследование выполнено в формате сплошного ретроспективного одноцентрового анализа историй родов за период с 2016 по 2022 г. Все данные собраны на базе Кировского областного клинического перинатального центра и кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 21/24 от 23.10.2024). При поступлении каждая женщина подписывала форму информированного согласия, а также согласие на обработку персональных данных. Все использованные данные были деперсонифицированы, что гарантировало анонимность участников.

Критериями включения в исследование были одноплодная беременность, наличие достоверных данных об ИМТ матери до зачатия (масса тела и рост матери получены из амбулаторных

карт) и отсутствие выраженных хронических заболеваний, способных существенно повлиять на рост плода (гестационный диабет, тяжелая анемия, тяжелая экстрагенитальная патология), а также срочные роды в сроке 37–42 недели. Критериями исключения из исследования стали многоплодная беременность, ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), подтвержденные патологии развития плода (врожденные аномалии, генетические синдромы), неполные или недостоверные данные в истории родов, случаи невынашивания (преждевременные роды до 37 недель) или перенашивания (свыше 42 недель) и отказ от участия в исследовании или несогласие на обработку персональных данных. Первоначально рассмотрен 7831 случай родоразрешения за указанный период. С учетом описанных критериев в финальную выборку включена 5161 женщина и ее новорожденный ребенок, что составляет 65,9 % от первоначального массива данных.

Все участницы были разделены на три группы по величине ИМТ до беременности: группа 1 – 483 женщины (8,2 %) с ИМТ ниже нормы согласно рекомендациям ВОЗ ( $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>), группа 2 – 3845 женщин (74,5 %) с нормальным ИМТ (18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>) и группа 3 – 893 женщины (17,3 %) с повышенным ИМТ (25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>). Как сказано выше, женщины с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) в исследование не включались, дабы минимизировать влияние крайних значений, способных существенно исказить структуру групп и требующих отдельного анализа. Каждая из трех групп (по ИМТ матери) была дополнительно стратифицирована по полу новорожденного: мальчик или девочка. Таким образом, фактически в исследовании анализировалось шесть подгрупп: ИМТ  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>, мальчики; ИМТ  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>, девочки; ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>, мальчики; ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>, девочки; ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, мальчики; ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, девочки. Для расчета ИМТ применялась формула Кетле (ИМТ = масса (кг) / (рост (м))<sup>2</sup>). Данные о массе и росте до беременности брали из амбулаторных карт. У новорожденных определяли следующие фетометрические показатели: масса тела при рождении (измерение стандартными педиатрическими весами), длина тела, окружность головки, окружность плеча и окружность груди (оценка акушерами и неонатологами согласно протоколам перинатальной диагностики).

Статистический анализ включал в себя использование методов описательной статистики (среднее, стандартное отклонение, медиана), однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для проверки различий между группами. При выявлении статистически значимых различий

количественных данных использовался апостериорный тест Тьюки, для номинальных данных – критерий  $\chi^2$ . Для выявления связи между массой матери, ростом матери, полом ребенка и массой новорожденного проводили корреляционный анализ Пирсона (коэффициент  $r$ ). Выполняли множественный линейный регрессионный анализ, в качестве зависимой переменной выступала масса новорожденного, а в качестве независимых – ИМТ матери, рост матери, пол ребенка (учитывался как бинарный фактор: мальчик = 1, девочка = 0), а также возраст матери как возможная ковариата. Для прогноза вероятности рождения крупного плода ( $\geq 4000$  г) применена логистическая регрессия, учитывающая аналогичные факторы. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05. Обработка данных велась с использованием пакета SPSS Statistics 25.0 (IBM).

### Результаты

В исследование включены 5161 женщина и их новорожденные. Возраст матерей составил  $27,4 \pm 4,2$  года (от 18 до 42 лет). Распределение по ИМТ представлено выше; наиболее многочисленной оказалась группа с нормальным ИМТ (74,5 %). Из 5161 новорожденного мальчиков было 2613 (50,7 %), девочек – 2548 (49,3 %) ( $p = 0,5313$ ), выборка по полу распределена достаточно равномерно.

Как видно из табл. 1, в каждой группе по ИМТ мальчики весят больше, чем девочки ( $p < 0,05$ ),

**Таблица 1.** Масса тела и окружность головки новорожденного в шести подгруппах

**Table 1.** Newborn body weight and head circumference in six subgroups

| Группа по ИМТ                          | <i>n</i> | Масса тела, г | Окружность головки, см |
|--|----------|---------------|------------------------|
| < 18,5 кг/м <sup>2</sup> , мальчики    | 197      | 3070 ± 370    | 33,5 ± 1,2             |
| < 18,5 кг/м <sup>2</sup> , девочки     | 226      | 2990 ± 390    | 33,1 ± 1,1             |
| 18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> , мальчики | 1913     | 3340 ± 410    | 34,2 ± 1,3             |
| 18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> , девочки  | 1932     | 3260 ± 390    | 33,8 ± 1,2             |
| 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> , мальчики | 503      | 3580 ± 430    | 34,8 ± 1,4             |
| 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> , девочки  | 390      | 3480 ± 410    | 34,4 ± 1,3             |

**Примечание.** Данные стратифицированы по ИМТ матери и полу ребенка.

при этом максимальная масса тела новорожденных зафиксирована у мальчиков из группы повышенного ИМТ ( $3580 \pm 430$  г). Окружность головки у мальчиков также несколько больше, чем у девочек, в соответствующих подгруппах. Наибольшая разница (около 0,4 см) наблюдалась в группе нормального ИМТ и в группе повышенного ИМТ. Статистические тесты показали, что указанные различия достигают статистической значимости ( $p < 0,05$ ) в каждой группе ИМТ. При оценке окружности груди также зафиксировано преимущество мальчиков. Так, в группе нормального ИМТ матери у мальчиков она составила  $31,6 \pm 2,1$  см, а у девочек –  $31,0 \pm 2,0$  см ( $p = 0,001$ ). Аналогичные различия отмечены в группе низкого и повышенного ИМТ, во всех случаях – статистически значимые.

С практической точки зрения важно оценить, как пол ребенка влияет на вероятность рождения плода с массой тела < 2500 г или  $\geq 4000$  г. Из табл. 2 следует, что у матерей с ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup> риск рождения ребенка с массой < 2500 г выше, чем в других группах ( $p = 0,0000$ ), и встречается у девочек чаще, чем у мальчиков ( $p = 0,0406$ ), в группе с нормальным ИМТ доля детей с низкой массой тела заметно уменьшается, а доля новорожденных с массой тела  $\geq 4000$  г возрастает. При этом среди мальчиков крупные плоды встречаются чаще, чем среди девочек ( $p = 0,0001$ ), так же как и в группе с повышенным ИМТ ( $p = 0,0096$ ). Данные различия подтверждают, что мальчики чаще достигают категорий крупного веса, а девочки чаще находятся в зоне риска низкой массы тела, особенно в условиях дефицита массы матери.

Для более детального понимания факторов, влияющих на массу тела новорожденного, во

**Таблица 2.** Распределение по категориям массы тела новорожденных, %

**Table 2.** Distribution by body weight category of newborns, %

| Группа по ИМТ                          | < 2500 г | 2500–3999 г | $\geq 4000$ г |
|--|----------|-------------|---------------|
| < 18,5 кг/м <sup>2</sup> , мальчики    | 10,2     | 87,3        | 2,5           |
| < 18,5 кг/м <sup>2</sup> , девочки     | 12,0     | 86,2        | 1,8           |
| 18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> , мальчики | 3,5      | 91,0        | 5,5           |
| 18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> , девочки  | 4,6      | 92,1        | 3,3           |
| 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> , мальчики | 2,0      | 89,8        | 8,2           |
| 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> , девочки  | 3,1      | 90,6        | 6,3           |

всех шести подгруппах рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Основным интерес представляло сопоставление между массой тела матери до беременности (кг), ростом матери (см), полом ребенка (дихотомический фактор), итоговой массой новорожденного (г). В совокупности по всей выборке ( $n = 5161$ ) выявлены следующие значения:  $r = 0,34$  ( $p < 0,001$ ) между массой тела матери и массой тела новорожденного,  $r = 0,22$  ( $p < 0,001$ ) между ростом матери и массой тела новорожденного. Коэффициент корреляции Пирсона с бинарным признаком пола (мальчик = 1, девочка = 0) составил  $r = 0,18$  ( $p < 0,001$ ), что говорит о слабой, но статистически значимой положительной связи наличия мужского пола у плода с массой при рождении. Таким образом, хотя пол ребенка и показывает меньшую силу корреляции, чем материнская масса тела или рост, он, тем не менее, вносит значимый вклад в итоговые фетометрические показатели.

Чтобы совместно учесть несколько факторов (ИМТ, рост, пол ребенка, возраст матери), выполнена множественная линейная регрессия. В общей модели (при  $p < 0,001$ ) итоговое уравнение в стандартизованном виде выглядело так (упрощенно):

$$\text{Масса новорожденного (г)} = \beta_0 + \beta_1 (\text{масса матери}) + \beta_2 (\text{рост матери}) + \beta_3 (\text{пол ребенка}) + \beta_4 (\text{возраст матери}),$$

где пол ребенка кодировался следующим образом: «мальчик» = 1, «девочка» = 0. Все значения  $\beta$  были все статистически значимы ( $p < 0,05$ ), причем  $\beta_3$  (соответствующий полу ребенка) составлял около +160 г, что подтверждает факт более высокой массы новорожденного, если плод мужской.

Помимо линейной регрессии выполнен логистический регрессионный анализ (с использованием модели logit), где зависимая переменная – факт рождения ребенка с массой  $\geq 4000$  г (1) или  $< 4000$  г (0). Опять же учитывались факторы: ИМТ матери, рост, пол ребенка, возраст матери. Пол ребенка в данной модели имел коэффициент, свидетельствующий об увеличении шансов родить крупного ребенка при мужском поле (отношение шансов 1,39, 95%-й доверительный интервал 1,25–1,55,  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Полученные результаты согласуются с известной тенденцией более высоких темпов роста мужских плодов по сравнению с женскими. В литературе часто упоминается, что мальчики в среднем имеют большую массу и длину тела на момент рождения, и эта разница может объ-

ясняться как генетическими факторами, так и отличиями в гормональном статусе беременной при вынашивании плода разного пола. Согласно данным M. Ruis et al. [16], при нормальном течении беременности масса мальчиков может быть на 50–150 г больше, чем девочек, в зависимости от этнических и социальных факторов. Наша работа показывает разницу 80–100 г, что укладывается в диапазон, описанный в литературе. При повышенном ИМТ матери эта разница может возрасти, поскольку у мальчиков выше активность анаболизма, и в условиях лучшей нутритивной обеспеченности они набирают дополнительную массу.

Что касается риска низкой массы тела при рождении, разница между мальчиками и девочками также проявляется, но уже с несколько иным вектором: девочки при дефиците ресурсов адаптируются лучше благодаря более экономному «расходоанию» питательных веществ, однако в крайних условиях (когда у матери низкий ИМТ) у них чаще встречается масса тела  $< 2500$  г [17]. Наши данные подтверждают, что в группе с низким ИМТ (менее  $18,5$  кг/м<sup>2</sup>) риск гипотрофии у девочек на 1,8 % больше, чем у мальчиков. Это согласуется с теорией «беременность в неблагоприятных условиях», когда женские плоды могут «дольше выживать», но при этом и сильнее страдает масса тела [18]. Таким образом, как указывают многие исследователи [16–18], учет пола новорожденного важен при анализе популяционных норм фетометрических показателей. Игнорирование этого может привести к неточностям в прогнозе и интерпретации данных.

Наши результаты подтверждают общие выводы о том, что ИМТ матери – ключевой модифицируемый фактор, влияющий на массу плода и прочие фетометрические параметры [19, 20]. При этом, если ранее внимание сосредотачивалось в основном на экстремальном ожирении, то в данном исследовании мы фокусируемся на сравнении дефицита массы, нормы и избыточной массы, но не ожирения. Оказалось, что даже у женщин без ожирения, но с предожирением ( $25,0$ – $29,9$  кг/м<sup>2</sup>) вероятность рождения более крупного плода ( $\geq 4000$  г) выше по сравнению с нормой, причем при вынашивании мальчика риск увеличивается еще больше [21].

## Практические выводы

Необходимо учитывать пол плода при оценке рисков, связанных с дефицитом или избыточной массой тела матери.

Мальчики более подвержены макросомии, если у матери имеется предожирение, и, напротив, девочки более склонны к недостаточной массе тела, если у матери низкий ИМТ.

В клинической практике целесообразно дифференцировать акушерские подходы в зависимости от пола ребенка, особенно в пограничных состояниях (низкая масса тела, подозрение на крупный плод), учитывая при этом, разумеется, и все прочие факторы, влияющие на течение беременности.

Планирование родовых консультаций с беременными может включать индивидуальный расчет рисков с учетом ИМТ, возраста, роста и ожидаемого пола ребенка (по данным неинвазивной пренатальной диагностики либо УЗИ).

Ограничения исследования обусловлены ретроспективным дизайном: данные собраны из медицинской документации, что не позволяет комплексно контролировать все возможные факторы (рацион питания, физическая активность, социально-экономический статус, вредные привычки); исключением женщин с ожирением: результаты не могут быть экстраполированы на всю популяцию, поскольку в реальной практике ожирение матери играет очень существенную роль, необходимы отдельные исследования, фокусирующиеся на группе женщин с ожирением; региональной спецификой (Кировская область): полученные данные могут отличаться в других регионах с иным составом населения, климатом, культурно-бытовыми особенностями; ограниченностью учета пола отца: в исследовании не учитывалась антропометрия отцов, тогда как известно, что генетические факторы со стороны отца также могут влиять на массу плода [22, 23]; отсутствием динамики внутриутробных измерений: в исследовании рассмотрены конечные показатели при рождении, без анализа данных УЗИ на разных сроках гестации, что могло бы еще более полно отразить динамику различий в темпах роста мальчиков и девочек.

## **Заключение**

Представленное ретроспективное исследование, охватывающее более пяти тысяч случаев одноплодной беременности, дает основание утверждать, что пол ребенка в совокупности с материнским ИМТ влияет на фетометрические показатели новорожденного. Мальчики демонстрируют статистически значимо более высокие показатели массы тела и окружности головки, а также чаще относятся к категории «крупный плод», особенно при условии повышенного ИМТ матери. Девочки,

напротив, в условиях низкого ИМТ матери с большей вероятностью могут попадать в категорию «низкая масса при рождении». Данные факты указывают на необходимость более внимательной оценки внутриутробного развития плода, в том числе на этапах дородовой диагностики, с учетом пола ребенка, и подчеркивают важность индивидуализированного подхода в акушерско-гинекологической практике, а также разработки профилактических мер, направленных на оптимизацию массы тела женщины еще до зачатия.

## **Список литературы / References**

1. Li T., He Y., Wang N., Feng C., Zhou P., Qi Y., Wang Z., Lin X., Mao D., Sun Z., ... Zong G. Maternal dietary patterns during pregnancy and birth weight: a prospective cohort study. *Nutr. J.* 2024;23(1):100. doi: 10.1186/s12937-024-01001-8
2. Ugwudike B., Kwok M. Update on gestational diabetes and adverse pregnancy outcomes. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2023;35(5):453–459. doi: 10.1097/GCO.0000000000000901
3. Казанкина А.С., Ушанова Ф.О. Оценка влияния массы тела матери на течение беременности и исходы родов крупным плодом. *Эндокринолог.: новости, мнения, обуч.* 2023;12(3):20–25. doi: 10.33029/2304-9529-2023-12-3-20-25  
Kazankina A.S., Ushanova F.O. Evaluation of the influence of maternal weight on the course of pregnancy and birth outcomes of fetuses with macrosomia. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2023;12(3):20–25. [In Russian]. doi: 10.33029/2304-9529-2023-12-3-20-25
4. Усина А.А., Постоев В.А., Одланд И.О., Гржибовский А.М. Исходы одноплодной беременности у женщин с низкой массой тела. *Акушерство и гинекол.* 2019;(12):90–95. doi: 10.18565/aig.2019.12.90-95  
Usinina A.A., Postoyev V.A., Odland I.O., Grzhibovskiy A.M. Pregnancy outcome in low-weight women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;(12):90–95. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2019.12.90-95
5. Perumal N., Wang D., Darling A.M., Liu E., Wang M., Ahmed T., Christian P., Dewey K.G., Kac G., Kennedy S.H., ... GWG Pooling Project Consortium. Suboptimal gestational weight gain and neonatal outcomes in low and middle income countries: individual participant data meta-analysis. *BMJ.* 2023;382:e072249. doi: 10.1136/bmj-2022-072249
6. Mackeen A.D., Boyd V.E., Schuster M., Young A.J., Gray C., Angras K. The impact of prepregnancy body mass index on pregnancy and neonatal out-

- comes. *J. Osteopath. Med.* 2024;124(10):447–453. doi: 10.1515/jom-2024-0025
7. Hietalati S., Pham D., Arora H., Mochizuki M., Santiago G., Vaught J., Lin E.T., Mestan K.K., Parast M., Jacobs M.B. Placental pathology and fetal growth outcomes in pregnancies complicated by maternal obesity. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2024;48(9):1248–1257. doi: 10.1038/s41366-024-01546-y
8. Talmo M.S.A., Fløysand I.S., Nilsen G.Ø., Løvik T.S., Ødegård R., Juliusson P.B., Vanky E., Simpson M.R. Growth restriction in the offspring of mothers with polycystic ovary syndrome. *JAMA Netw. Open.* 2024;7(8):e2430543. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.30543
9. Zhu Y., Zheng Q., Pan Y., Jiang X., Li J., Liu R., Huang L. Association between prepregnancy body mass index or gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes among Chinese women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2024;14(2): e075226. doi: 10.1136/bmjopen-2023-075226
10. Ishitsuka K., Piedvache A., Kobayashi S., Iwama N., Nishimura T., Watanabe M., Metoki H., Iwata H., Miyashita C., Ishikuro M., ... Morisaki N. The population-attributable fractions of small-for-gestational-age births: Results from the Japan Birth Cohort Consortium. *Nutrients.* 2024;16(2):186. doi: 10.3390/nu16020186
11. Allotey J., Archer L., Coomar D., Snell K.I., Smuk M., Oakey L., Haqnawaz S., Betrán A.P., Chappell L.C., Ganzevoort W., ... Thangaratinam S. Development and validation of prediction models for fetal growth restriction and birthweight: an individual participant data meta-analysis. *Health Technol. Assess.* 2024;28(47):1–119. doi: 10.3310/DABW4814
12. Cao W., Li N., Zhang R., Li W., Gao M., Wang H., Wang L., Qiao Y., Li J., Yu Z., ... Yang X. Interactive effects of gestational diabetes and high pre-pregnancy body mass index on adverse growth patterns of offspring. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2024;40(3):e3759. doi: 10.1002/dmrr.3759
13. Borges M.C., Clayton G.L., Freathy R.M., Felix J.F., Fernández-Sanlés A., Soares A.G., Kilpi F., Yang Q., McEachan R.R.C., Richmond R.C. ... Lawlor D.A. Integrating multiple lines of evidence to assess the effects of maternal BMI on pregnancy and perinatal outcomes. *BMC Med.* 2024;22(1):32. doi: 10.1186/s12916-023-03167-0
14. Steffen H.A., Swartz S.R., Kenne K.A., Wendt L.H., Jackson J.B., Rysavy M.B. Increased maternal BMI at time of delivery associated with poor maternal and neonatal outcomes. *Am. J. Perinatol.* 2024;41(14):1908–1917. doi: 10.1055/a-2274-0463
15. Lin L., Lin J., Yan J. Association of maternal body mass index change with risk of large for gestational age among pregnant women with and without gestational diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2024;37(1):2316732. doi: 10.1080/14767058.2024.2316732
16. Ruis M., Hoffman K., Stapleton H.M. Brominated flame retardants and legacy organochlorines in archived human placenta samples: Sex differences, temporal analysis and associations with infant birth weight. *Chemosphere.* 2023;322:138170. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.138170
17. Hercus J.C., Metcalfe K.X., Christians J.K. Sex differences in growth and mortality in pregnancy-associated hypertension. *PLoS One.* 2024;19(1):e0296853. doi: 10.1371/journal.pone.0296853
18. Chatterjee S., Zeng X., Ouidir M., Tesfaye M., Zhang C., Tekola-Ayele F. Sex-specific placental gene expression signatures of small for gestational age at birth. *Placenta.* 2022;121:82–90. doi: 10.1016/j.placenta.2022.03.004
19. Paschou S.A., Shalit A., Gerontiti E., Athanasiadou K.I., Kalampokas T., Psaltopoulou T., Lambrinoudaki I., Anastasiou E., Wolffenbuttel B.H.R., Goulis D.G. Efficacy and safety of metformin during pregnancy: an update. *Endocrine.* 2024;83(2):259–269. doi: 10.1007/s12020-023-03550-0
20. Bramsved R., Mårild S., Bygdell M., Kindblom J.M., Lindh I. Impact of BMI and smoking in adolescence and at the start of pregnancy on birth weight. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):206. doi: 10.1186/s12884-023-05529-1
21. Боташева Т.Л., Рымашевский А.Н., Фабрикант А.Д., Петров Ю.А., Палиева Н.В., Андреева В.О., Лебеденко Е.Ю., Хлопонина А.В. Особенности гликемического статуса, про- и контринсулярных факторов у беременных с гестационным сахарным диабетом в зависимости от половой принадлежности плода. *Главный врач Юга России.* 2022;(1):6–9.
- Botasheva T.L., Rymashevsky A.N., Fabrikant A.D., Petrov Yu.A., Palieva N.V., Andreeva V.O., Lebedenko E.Yu., Khloponina A.V. Features of glycaemic status, pro- and contrinsular factors in pregnant women with gestational diabetes mellitus depending on the gender of the fetus. *Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia.* 2022;(1):6–9. [In Russian].
22. Rasmussen S., Carlsen E.Ø., Linde L.E., Morken N.H., Håberg S.E., Ebbing C. Paternal and maternal birthweight and offspring risk of macrosomia at term gestations: A nationwide population study. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2024;38(3):183–192. doi: 10.1111/ppe.13005
23. Santos M.D., Ferrari G., Drenowatz C., Estivaleti J.M., de Victo E.R., de Oliveira L.C., Matsudo V. Association between breastfeeding, parents' body mass index and birth weight with obesity indicators in children. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):604. doi: 10.1186/s12887-022-03641-3

**Информация об авторах:**

**Иутинский Эдуард Михайлович**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5641-0269, e-mail: iutinskiy@ya.ru

**Железнов Лев Михайлович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8195-0996, e-mail: rector@kirovgma.ru

**Дворянский Сергей Афанасьевич**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5632-0447, e-mail: Kf1@kirovgma.ru

**Information about the authors:**

**Eduard M. Iutinsky**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5641-0269, e-mail: iutinskiy@ya.ru

**Lev M. Zheleznov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8195-0996, e-mail: rector@kirovgma.ru

**Sergey A. Dvoryansky**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5632-0447, e-mail: Kf1@kirovgma.ru

*Поступила в редакцию 15.01.2025*

*После доработки 28.01.2025*

*Принята к публикации 01.05.2025*

*Received 15.01.2025*

*Revision received 28.01.2025*

*Accepted 01.05.2025*

## Аллели и гаплотипы доноров костного мозга, рекрутированных на территории Оренбургской области

Д.Н. Смирнова<sup>1</sup>, М.А. Логинова<sup>1,2</sup>, О.А. Махова<sup>1</sup>, И.П. Обухов<sup>1</sup>, Ю.И. Дудина<sup>1</sup>,  
Н.А. Морозова<sup>1</sup>, И.В. Парамонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России  
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

<sup>2</sup> Вятский государственный университет  
610000, г. Киров, ул. Московская, 36

### Резюме

Цель исследования – изучить частоты встречаемости HLA-аллелей и пятилокусных гаплотипов у доноров гемопоэтических стволовых клеток – жителей Оренбургской области. **Материал и методы.** Проведено HLA-типирование 5529 доноров Оренбургской области Российской Федерации по технологии NGS в разрешении 2-поля по локусам *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1* и *HLA-DQB1*. **Результаты и их обсуждение.** Выявлены 74 аллели по локусу *HLA-A*, 108 – по локусу *HLA-B*, 68 – по локусу *HLA-C*, 65 – по локусу *HLA-DRB1* и 37 – по локусу *HLA-DQB1*. Наиболее распространенными аллелями являются *HLA-A\*02:01* (25,85 %), *HLA-A\*03:01* (12,96 %), *HLA-A\*01:01* (11,66 %), *HLA-B\*07:02* (10,70 %), *HLA-B\*18:01* (7,40 %), *HLA-B\*08:01* (6,39 %), *HLA-C\*04:01* (13,22 %), *HLA-C\*07:02* (12,43 %), *HLA-C\*07:01* (11,70 %), *HLA-DRB1\*07:01* (13,75 %), *HLA-DRB1\*15:01* (10,93 %), *HLA-DRB1\*01:01* (10,55 %), *HLA-DQB1\*03:01* (21,23 %), *HLA-DQB1\*05:01* (13,23 %), *HLA-DQB1\*02:02* (11,02 %). Среди пятилокусных гаплотипов в изученной популяции наиболее часто встречается *HLA-A\*01:01~HLA-C\*07:01~HLA-B\*08:01~HLA-DRB1\*03:01~HLA-DQB1\*02:01* (3,66 %). Описано 26 новых аллелей. **Заключение.** Обследованная популяция доноров, рекрутированных в Оренбургской области, по распределению наиболее распространенных аллелей и гаплотипов имеет большое сходство с изученными популяциями европейской части России, однако большое количество выявленных редких и новых аллелей свидетельствуют об актуальности дальнейшего исследования и рекрутирования доноров в этом регионе с целью увеличения генетического разнообразия Федерального регистра, что будет способствовать повышению вероятности подбора совместимого донора для любого пациента, нуждающегося в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

**Ключевые слова:** HLA-типирование, NGS, аллели, гаплотипы, частота встречаемости, Оренбургская область.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Логинова М.А., e-mail: loginova@niigpk.ru

**Для цитирования.** Смирнова Д.Н., Логинова М.А., Махова О.А., Обухов И.П., Дудина Ю.И., Морозова Н.А., Парамонов И.В. Аллели и гаплотипы доноров костного мозга, рекрутированных на территории Оренбургской области. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):69–80. doi: doi: 10.18699/SSMJ20250307

## Alleles and haplotypes of bone marrow donors recruited in the Orenburg region

D.N. Smirnova<sup>1</sup>, M.A. Loginova<sup>1,2</sup>, O.A. Makhova<sup>1</sup>, I.P. Obukhov<sup>1</sup>, J.I. Dudina<sup>1</sup>,  
N.A. Morozova<sup>1</sup>, I.V. Paramonov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia  
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya st., 72

<sup>2</sup> Vyatka State University  
610000, Kirov, Moskovskaya st., 36

## Abstract

Aim of the study was to investigate the frequency of occurrence of HLA alleles and five-locus haplotypes in hematopoietic stem cell donors - residents of the Orenburg region. **Material and methods.** HLA typing of 5529 potential donors of the Orenburg region of the Russian Federation using NGS technology in 2-field resolution at the *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1* and *HLA-DQB1* loci was performed. **Results and discussion.** 74 alleles were identified at the *HLA-A* locus, 108 at the *HLA-B* locus, 68 at the *HLA-C* locus, 65 at the *HLA-DRB1* locus, and 37 at the *HLA-DQB1* locus. The most common alleles are *HLA-A\*02:01* (25.85 %), *HLA-A\*03:01* (12.96 %), *HLA-A\*01:01* (11.66 %), *HLA-B\*07:02* (10.70 %), *HLA-B\*18:01* (7.40 %), *HLA-B\*08:01* (6.39 %), *HLA-C\*04:01* (13.22 %), *HLA-C\*07:02* (12.43 %), *HLA-C\*07:01* (11.70 %), *HLA-DRB1\*07:01* (13.75 %), *HLA-DRB1\*15:01* (10.93 %), *HLA-DRB1\*01:01* (10.55 %), *HLA-DQB1\*03:01* (21.23 %), *HLA-DQB1\*05:01* (13.23 %), *HLA-DQB1\*02:02* (11.02 %). Among five-locus haplotype in the studied population the most common is *HLA-A\*01:01~HLA-C\*07:01~HLA-B\*08:01~HLA-DRB1\*03:01~HLA-DQB1\*02:01* (3.66 %). 26 new alleles have been described. **Conclusions.** The examined population of donors recruited in the Orenburg region, according to the distribution of the most common alleles and haplotypes, has great similarity with the studied populations of the European part of Russia, however, a large number of identified rare and new alleles indicates the relevance of further research and recruitment of donors in this region in order to increase the genetic diversity of the Federal Register, which will increase the likelihood of matching a donor for any patient in need of hematopoietic stem cell transplantation.

**Key words:** HLA typing, NGS, alleles, haplotypes, frequency of occurrence, Orenburg region.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Loginova M.A., e-mail: loginova@niigpk.ru

**Citation.** Smirnova D.N., Loginova M.A., Makhova O.A., Obukhov I.P., Dudina J.I., Morozova N.A., Paramonov I.V. Alleles and haplotypes of bone marrow donors recruited in the Orenburg region. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):69–80. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250307

## Введение

Гены, кодирующие молекулы HLA, демонстрируют экстремально высокий уровень полиморфизма. Согласно Immuno Polymorphism Database-ImMunoGeneTics/HLA (IPD-IMGT/HLA) Database version 3.58 (2024-10), на ноябрь 2024 г. зарегистрировано 40437 HLA-аллелей, при этом постоянно выявляются новые [1]. Вероятность успешного поиска неродственного донора для пациентов, нуждающихся в аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и его продолжительность напрямую зависят от распространенности HLA-гаплотипов [2, 3]. Установлено, что распределение HLA-аллелей и гаплотипов отличается у различных этносов. Даже между представителями одной этнической группы, проживающими в разных географических регионах, наблюдаются отличия в частотах HLA-аллелей и HLA-гаплотипов [4, 5]. Совпадение реципиента и неродственного донора для выполнения алло-ТГСК не только по HLA-генам, но и по HLA-гаплотипам снижает вероятность развития острой реакции «трансплантат против хозяина» [6].

Северо-восточный регион Европы, к которому относится Россия, недостаточно исследован и представлен в международных базах данных, аккумулирующих информацию о частотах HLA-аллелей [7, 8], не определены возможные

отклонения в частоте некоторых HLA-аллелей и HLA-гаплотипов, характерных для русских, по сравнению с другими популяциями Европы. Вероятно, из-за относительно низкой частоты встречаемости HLA-аллелей и HLA-гаплотипов, характерных для российских популяций, для пациентов из России не всегда удастся подобрать совместимого донора в международных регистрах [9, 10].

Большинство работ по изучению распределения HLA-аллелей и гаплотипов HLA-A\*-C\*-B\*-DRB1\*-DQB1\* потенциальных доноров ГСК в России основано на результатах HLA-типирования, выполненного в низком разрешении [11–13]. В настоящее время существует ряд публикаций, посвященных распределению HLA-аллелей и гаплотипов потенциальных доноров ГСК в России, установленному на основании данных высокоразрешающего HLA-типирования [14–16]. Однако с внедрением в рутинную практику типизирующих лабораторий метода Next Generation Sequencing (NGS, секвенирование нового поколения) появилась возможность получения результатов HLA-типирования в высоком (2-поля) и даже аллельном разрешении (4-поля) без увеличения стоимости исследования. В связи с этим изучение иммуногенетических особенностей доноров, рекрутированных в различных регионах страны, является актуальным направлением исследования.

Оренбургская область располагается как в европейской, так и в азиатской части России, историческая граница между которыми в пределах области проводится по реке Урал, а физико-географическая – по линии контакта материковых платформ Европы и Азии [17, 18]. Согласно данным переписи населения от 2020 г., в Оренбургской области проживает 2,18 млн человек. Наиболее многочисленным народом считаются русские (79,3 % от числа указавших национальную принадлежность), в связи с географическим положением области многочисленной этнической группой являются татары (116,6 тыс. человек (6,7 %)), общая численность казахского населения составляет 107,7 тыс. человек. Представители этих трех этнических общностей в совокупности формируют 92,2 % населения области. На территории Оренбургской области также проживают украинцы, башкиры, мордва, чуваша и другие национальности [19].

Цель работы – изучить частоты встречаемости HLA-аллелей и пятилокусных гаплотипов у доноров ГСК – жителей Оренбургской области.

## Материал и методы

Образцы крови получены от 5529 доноров ГСК, рекрутированных в Оренбургской области в период с февраля 2022 г. по июль 2024 г., из них 45 % являются мужчинами, 55 % – женщинами. Распределение обследованных доноров по возрасту выглядит следующим образом: 20–29 лет – 25 %, 30–39 лет – 50 %, 40–49 лет – 25 %. В соответствии с инструкцией производителя геномную ДНК выделяли из 200 мкл периферической крови, смешанной с этилендиаминтетрауксусной кислотой, с использованием набора реагентов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, ФРГ). Все доноры подписали добровольное информированное согласие на участие в генетическом исследовании.

HLA-типирование по локусам *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1* проводили в разрешении 2-поля по технологии NGS с использованием реагентов PARAllele HLA solution v3 (ООО «ПАРСЕК ЛАБ», Россия). Амплификация всего гена для локусов I класса *HLA-A* (3,2 Kb), *HLA-B* (4,6 Kb) и *HLA-C* (3 Kb), а также участков с 1 по 5 экзон локуса *HLA-DQB1* (6,1 Kb) и со 2 по 4 экзон локуса *HLA-DRB1* (4,3 Kb) осуществлялась в формате мультиплексной ПЦР длинных фрагментов. Массовое параллельное секвенирование проводили на приборе MiSeq™ System (Illumina Inc., США). Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения PARAllele HLA software (ООО «ПАРСЕК ЛАБ») в автоматическом режиме.

Методом SBT (sequence based typing, ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру) подтвердили 14 аллелей с использованием набора реагентов LAssure SE SBT Kit (TBG Corp., New Taipei City, Тайвань), который позволяет в ходе реакции ПЦР амплифицировать 1-5 экзоны локусов *HLA-A* и *HLA-B*, 1-7 экзоны локуса *HLA-C*, 1-3 экзоны локуса *HLA-DRB1* и 2-3 экзоны локуса *HLA-DQB1*. Секвенирование осуществляли с помощью генетического анализатора ABI 3500xl Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США). Результаты анализировали с использованием программного обеспечения AccuType software (TBG Corp., New Taipei City, Taiwan). Методом SBT подтвердили 8 аллелей с использованием набора реагентов AlleleSEQR HLA Kit (GenDx, Нидерланды), позволяющего амплифицировать 2-4 экзоны локусов *HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C* и 2-3 экзоны локуса *HLA-DRB1*. Последовательности новых аллелей отправлены в GenBank и в базу данных IPD-IMGT/HLA [20]. Названия аллелей официально присвоены Комитетом по номенклатуре факторов системы HLA ВОЗ [21]. Статистический анализ генетических характеристик выполнен с использованием программного обеспечения Arlequin v.3.5.2.2 (University of Bern, Швейцария).

Все выявленные HLA-аллели классифицированы на три категории в соответствии с каталогом распространенных и хорошо документированных аллелей Европейской Федерации Иммуногенетики (EFI) [22] 2017 г.: распространенные (common, C), хорошо документированные (well-documented, WD) и редкие (rare, R).

## Результаты

Основные генетические характеристики анализируемых локусов, выявленных в изученной популяции, и количество аллелей, идентифицированных как распространенные (C), хорошо документированные (WD), редкие (R) и новые (N), представлены в табл. 1. Обнаружено 74, 108, 68, 65 и 37 аллелей, относящихся к локусам *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1* и *-DQB1* соответственно. Распределение генотипов по всем локусам, кроме локуса *HLA-C*, соответствует закону Харди – Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Ранжирование аллелей по каждому анализируемому локусу с указанием частоты встречаемости и CWD-статуса (common and well-documented – статус аллели в каталоге распространенных и хорошо документированных аллелей) показано в табл. 2. Наиболее распространенными аллелями, выявленными в популяции доноров Оренбургской области, являются HLA-A\*02:01 (25,85 %),

**Таблица 1.** Генетические характеристики локусов HLA-A, -B, -C, -DRB1 и -DQB1, выявленных у доноров Оренбургской области (n = 5529)

**Table 1.** Genetic characteristics of HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 loci identified in donors of the Orenburg region (n = 5529)

| Локус | Количество аллелей (разрешение 2-поля) |    |    |   | Гетерозиготность |                   | p       |
|-------|--|----|----|---|------------------|-------------------|---------|
|       | C                                      | WD | R  | N | ожидаемая        | экспериментальная |         |
| A     | 32                                     | 11 | 28 | 3 | 0,87669          | 0,87789           | 0,14094 |
| B     | 52                                     | 23 | 29 | 4 | 0,95100          | 0,95492           | 0,07164 |
| C     | 29                                     | 10 | 23 | 6 | 0,91123          | 0,91720           | 0,01277 |
| DQB1  | 18                                     | 2  | 13 | 4 | 0,88338          | 0,88966           | 0,05102 |
| DRB1  | 37                                     | 11 | 13 | 4 | 0,92370          | 0,93026           | 0,11319 |

**Таблица 2.** Частота распространения HLA-аллелей у доноров Оренбургской области (n = 5529)

**Table 2.** Frequency of distribution of HLA alleles in the donor population of the Orenburg region (n = 5529)

| HLA-аллель     | Частота, % | CWD-статус | HLA-аллель | Частота, % | CWD-статус | HLA-аллель | Частота, % | CWD-статус |
|----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Локус А</b> |            |            |            |            |            |            |            |            |
| A*02:01        | 25,85      | C          | A*24:03    | 0,13       | C          | A*02:190   | <0,01      | R          |
| A*03:01        | 12,96      | C          | A*02:17    | 0,12       | WD         | A*02:35    | <0,01      | R          |
| A*01:01        | 11,66      | C          | A*02:11    | 0,11       | WD         | A*02:474   | <0,01      | R          |
| A*24:02        | 11,04      | C          | A*68:24    | 0,09       | C          | A*02:629   | <0,01      | R          |
| A*11:01        | 6,29       | C          | A*02:02    | 0,08       | C          | A*02:81    | <0,01      | R          |
| A*26:01        | 4,93       | C          | A*26:08    | 0,07       | C          | A*02:974   | <0,01      | R          |
| A*25:01        | 4,67       | C          | A*01:02    | 0,05       | C          | A*03:182   | <0,01      | R          |
| A*32:01        | 3,04       | C          | A*02:03    | 0,05       | WD         | A*03:218   | <0,01      | R          |
| A*68:01        | 2,99       | C          | A*11:02    | 0,04       | WD         | A*03:22    | <0,01      | WD         |
| A*31:01        | 2,54       | C          | A*02:09    | 0,03       | R          | A*03:497   | <0,01      | N          |
| A*23:01        | 2,31       | C          | A*02:704   | 0,03       | R          | A*11:112   | <0,01      | R          |
| A*30:01        | 2,02       | C          | A*31:08    | 0,03       | C          | A*11:454   | <0,01      | R          |
| A*33:01        | 1,45       | C          | A*02:20    | 0,02       | WD         | A*11:83    | <0,01      | R          |
| A*33:03        | 1,33       | C          | A*02:22    | 0,02       | R          | A*24:07    | <0,01      | C          |
| A*02:05        | 0,95       | C          | A*02:30    | 0,02       | R          | A*24:17    | <0,01      | R          |
| A*02:06        | 0,91       | WD         | A*24:314   | 0,02       | R          | A*24:20    | <0,01      | R          |
| A*29:02        | 0,78       | C          | A*29:10    | 0,02       | C          | A*24:56    | <0,01      | R          |
| A*66:01        | 0,77       | C          | A*34:02    | 0,02       | C          | A*25:92    | <0,01      | N          |
| A*68:02        | 0,47       | C          | A*68:12    | 0,02       | WD         | A*26:03    | <0,01      | WD         |
| A*29:01        | 0,40       | C          | A*01:288   | <0,01      | R          | A*29:77    | <0,01      | R          |
| A*30:04        | 0,38       | C          | A*02:08    | <0,01      | R          | A*30:201   | <0,01      | R          |
| A*03:02        | 0,33       | C          | A*02:10    | <0,01      | R          | A*66:17    | <0,01      | R          |
| A*02:07        | 0,29       | WD         | A*02:110   | <0,01      | R          | A*74:02    | <0,01      | R          |
| A*30:02        | 0,25       | C          | A*02:1188  | <0,01      | N          | A*80:01    | <0,01      | WD         |
| A*69:01        | 0,15       | C          | A*02:12    | <0,01      | R          |            |            |            |
| <b>Локус В</b> |            |            |            |            |            |            |            |            |
| B*07:02        | 10,70      | C          | B*46:01    | 0,26       | WD         | B*15:32    | 0,02       | R          |
| B*18:01        | 7,40       | C          | B*27:14    | 0,25       | R          | B*39:05    | 0,02       | C          |
| B*08:01        | 6,39       | C          | B*39:06    | 0,25       | C          | B*51:02    | 0,02       | WD         |
| B*35:01        | 6,31       | C          | B*14:01    | 0,20       | C          | B*57:03    | 0,02       | C          |
| B*13:02        | 5,44       | C          | B*15:18    | 0,19       | C          | B*67:01    | 0,02       | WD         |
| B*51:01        | 5,16       | C          | B*45:01    | 0,19       | C          | B*07:458   | <0,01      | R          |
| B*15:01        | 4,70       | C          | B*54:01    | 0,19       | R          | B*07:48    | <0,01      | WD         |
| B*38:01        | 4,14       | C          | B*51:07    | 0,16       | C          | B*08:138   | <0,01      | R          |
| B*44:02        | 4,11       | C          | B*07:04    | 0,14       | C          | B*13:150   | <0,01      | R          |

| HLA-аллель        | Частота, % | CWD-статус | HLA-аллель | Частота, % | CWD-статус | HLA-аллель | Частота, % | CWD-статус |
|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| B*27:05           | 3,95       | C          | B*53:01    | 0,14       | C          | B*13:154   | <0,01      | R          |
| B*44:03           | 3,09       | C          | B*13:01    | 0,12       | C          | B*15:03    | <0,01      | WD         |
| B*35:03           | 2,83       | C          | B*15:08    | 0,12       | R          | B*15:10    | <0,01      | C          |
| B*40:02           | 2,66       | C          | B*27:07    | 0,12       | WD         | B*15:29    | <0,01      | R          |
| B*40:01           | 2,58       | C          | B*73:01    | 0,12       | C          | B*15:696   | <0,01      | N          |
| B*14:02           | 2,54       | C          | B*55:02    | 0,11       | WD         | B*18:176   | <0,01      | R          |
| B*57:01           | 2,35       | C          | B*47:01    | 0,08       | C          | B*18:18    | <0,01      | C          |
| B*52:01           | 2,17       | C          | B*15:11    | 0,07       | WD         | B*18:248N  | <0,01      | N          |
| B*39:01           | 1,85       | C          | B*27:04    | 0,07       | WD         | B*35:100   | <0,01      | R          |
| B*41:02           | 1,85       | C          | B*39:24    | 0,07       | WD         | B*35:15    | <0,01      | WD         |
| B*49:01           | 1,67       | C          | B*15:16    | 0,05       | WD         | B*35:23    | <0,01      | R          |
| B*58:01           | 1,53       | C          | B*15:220   | 0,05       | R          | B*35:337   | <0,01      | R          |
| B*35:02           | 1,46       | C          | B*38:02    | 0,05       | WD         | B*37:02    | <0,01      | R          |
| B*56:01           | 1,26       | C          | B*51:08    | 0,05       | C          | B*37:113   | <0,01      | N          |
| B*50:01           | 1,25       | C          | B*15:24    | 0,04       | WD         | B*40:32    | <0,01      | WD         |
| B*55:01           | 1,16       | C          | B*51:05    | 0,04       | C          | B*44:04    | <0,01      | WD         |
| B*27:02           | 1,15       | C          | B*58:34    | 0,04       | R          | B*44:212   | <0,01      | R          |
| B*37:01           | 1,13       | C          | B*07:06    | 0,03       | WD         | B*44:29    | <0,01      | R          |
| B*44:27           | 1,03       | R          | B*07:07    | 0,02       | WD         | B*44:344   | <0,01      | R          |
| B*48:01           | 0,83       | WD         | B*15:125   | 0,02       | R          | B*44:481   | <0,01      | R          |
| B*41:01           | 0,80       | C          | B*40:03    | 0,02       | R          | B*47:02    | <0,01      | WD         |
| B*44:05           | 0,74       | C          | B*07:09    | 0,02       | WD         | B*51:09    | <0,01      | WD         |
| B*35:08           | 0,60       | C          | B*07:510   | 0,02       | N          | B*51:193   | <0,01      | R          |
| B*15:17           | 0,42       | C          | B*13:03    | 0,02       | R          | B*52:19    | <0,01      | R          |
| B*40:06           | 0,33       | C          | B*15:02    | 0,02       | C          | B*56:55    | <0,01      | R          |
| B*07:05           | 0,32       | C          | B*15:09    | 0,02       | WD         | B*57:02    | <0,01      | C          |
| B*18:03           | 0,26       | C          | B*15:27    | 0,02       | R          | B*58:124   | <0,01      | R          |
| <b>Локус C</b>    |            |            |            |            |            |            |            |            |
| C*04:01           | 13,22      | C          | C*15:13    | 0,32       | WD         | C*03:500   | <0,01      | R          |
| C*07:02           | 12,43      | C          | C*16:04    | 0,23       | C          | C*03:638   | <0,01      | N          |
| C*07:01           | 11,70      | C          | C*07:18    | 0,23       | C          | C*04:09N   | <0,01      | WD         |
| C*06:02           | 10,69      | C          | C*15:04    | 0,17       | WD         | C*04:105N  | <0,01      | R          |
| C*12:03           | 10,44      | C          | C*07:06    | 0,14       | WD         | C*05:298   | <0,01      | N          |
| C*02:02           | 5,89       | C          | C*08:22    | 0,08       | R          | C*06:03    | <0,01      | R          |
| C*03:04           | 5,20       | C          | C*02:151   | 0,06       | R          | C*06:06    | <0,01      | R          |
| C*01:02           | 4,45       | C          | C*14:03    | 0,04       | C          | C*06:54    | <0,01      | R          |
| C*03:03           | 3,84       | C          | C*01:03    | 0,03       | WD         | C*07:03    | <0,01      | R          |
| C*05:01           | 3,45       | C          | C*07:783   | 0,03       | R          | C*07:1054N | <0,01      | N          |
| C*08:02           | 2,70       | C          | C*02:29    | 0,02       | R          | C*07:1166  | <0,01      | N          |
| C*15:02           | 2,33       | C          | C*04:03    | 0,02       | C          | C*07:17    | <0,01      | WD         |
| C*12:02           | 2,17       | C          | C*04:524   | 0,02       | N          | C*07:24    | <0,01      | WD         |
| C*07:04           | 2,08       | C          | C*04:82    | 0,02       | R          | C*07:308   | <0,01      | R          |
| C*17:03           | 1,86       | C          | C*07:68    | 0,02       | R          | C*08:04    | <0,01      | WD         |
| C*03:02           | 1,32       | C          | C*12:290   | 0,02       | R          | C*08:202   | <0,01      | R          |
| C*14:02           | 1,27       | C          | C*15:06    | 0,02       | C          | C*12:05    | <0,01      | R          |
| C*16:01           | 0,76       | C          | C*15:11    | 0,02       | C          | C*12:304   | <0,01      | R          |
| C*16:02           | 0,52       | C          | C*02:06    | <0,01      | WD         | C*12:346   | <0,01      | R          |
| C*08:01           | 0,51       | C          | C*02:10    | <0,01      | C          | C*15:194   | <0,01      | R          |
| C*15:05           | 0,48       | C          | C*02:149   | <0,01      | R          | C*17:38    | <0,01      | R          |
| C*08:03           | 0,44       | R          | C*02:16    | <0,01      | R          | C*18:02    | <0,01      | WD         |
| C*17:01           | 0,44       | C          | C*02:243   | <0,01      | N          |            |            |            |
| <b>Локус DRB1</b> |            |            |            |            |            |            |            |            |
| DRB1*07:01        | 13,75      | C          | DRB1*04:05 | 0,55       | C          | DRB1*11:16 | 0,02       | WD         |
| DRB1*15:01        | 10,93      | C          | DRB1*04:08 | 0,53       | C          | DRB1*11:28 | 0,02       | R          |

| HLA-аллель        | Частота, % | CWD-статус | HLA-аллель  | Частота, % | CWD-статус | HLA-аллель   | Частота, % | CWD-статус |
|-------------------|------------|------------|-------------|------------|------------|--------------|------------|------------|
| DRB1*01:01        | 10,55      | C          | DRB1*14:01  | 0,48       | C          | DRB1*14:02   | 0,02       | C          |
| DRB1*03:01        | 8,31       | C          | DRB1*04:07  | 0,47       | C          | DRB1*15:04   | 0,02       | WD         |
| DRB1*13:01        | 7,23       | C          | DRB1*08:03  | 0,46       | C          | DRB1*15:06   | 0,02       | R          |
| DRB1*11:01        | 6,32       | C          | DRB1*08:02  | 0,35       | C          | DRB1*03:04   | <0,01      | WD         |
| DRB1*11:04        | 5,26       | C          | DRB1*12:02  | 0,21       | C          | DRB1*03:05   | <0,01      | R          |
| DRB1*16:01        | 4,21       | C          | DRB1*14:04  | 0,20       | C          | DRB1*04:13   | <0,01      | WD         |
| DRB1*04:01        | 4,02       | C          | DRB1*16:02  | 0,20       | C          | DRB1*07:145  | <0,01      | N          |
| DRB1*08:01        | 3,08       | C          | DRB1*01:03  | 0,14       | C          | DRB1*07:150  | <0,01      | N          |
| DRB1*13:03        | 3,08       | C          | DRB1*08:04  | 0,14       | C          | DRB1*11:06   | <0,01      | WD         |
| DRB1*13:02        | 2,76       | C          | DRB1*14:03  | 0,14       | WD         | DRB1*11:15   | <0,01      | WD         |
| DRB1*04:04        | 2,52       | C          | DRB1*13:05  | 0,13       | R          | DRB1*11:29   | <0,01      | WD         |
| DRB1*12:01        | 2,38       | C          | DRB1*14:05  | 0,08       | WD         | DRB1*12:107  | <0,01      | N          |
| DRB1*01:02        | 1,70       | C          | DRB1*14:12  | 0,07       | R          | DRB1*13:21   | <0,01      | R          |
| DRB1*15:02        | 1,62       | C          | DRB1*11:02  | 0,06       | C          | DRB1*13:322N | <0,01      | R          |
| DRB1*09:01        | 1,61       | C          | DRB1*14:07  | 0,06       | WD         | DRB1*14:89   | <0,01      | R          |
| DRB1*14:54        | 1,49       | C          | DRB1*14:06  | 0,05       | R          | DRB1*15:07   | <0,01      | R          |
| DRB1*04:02        | 1,39       | C          | DRB1*04:10  | 0,04       | WD         | DRB1*15:11   | <0,01      | R          |
| DRB1*10:01        | 1,08       | C          | DRB1*13:15  | 0,03       | C          | DRB1*15:216  | <0,01      | N          |
| DRB1*11:03        | 0,99       | C          | DRB1*04:06  | 0,02       | C          | DRB1*16:05   | <0,01      | R          |
| DRB1*04:03        | 0,96       | C          | DRB1*11:137 | 0,02       | R          |              |            |            |
| <b>Локус DQB1</b> |            |            |             |            |            |              |            |            |
| DQB1*03:01        | 21,23      | C          | DQB1*06:09  | 0,70       | C          | DQB1*04:100  | <0,01      | N          |
| DQB1*05:01        | 13,23      | C          | DQB1*03:04  | 0,42       | C          | DQB1*05:05   | <0,01      | R          |
| DQB1*02:02        | 11,02      | C          | DQB1*05:04  | 0,36       | C          | DQB1*05:231  | <0,01      | R          |
| DQB1*06:02        | 10,16      | C          | DQB1*03:05  | 0,21       | C          | DQB1*06:210  | <0,01      | R          |
| DQB1*02:01        | 8,31       | C          | DQB1*04:01  | 0,18       | C          | DQB1*06:272  | <0,01      | R          |
| DQB1*03:02        | 7,55       | C          | DQB1*03:19  | 0,03       | R          | DQB1*06:28   | <0,01      | WD         |
| DQB1*06:03        | 7,51       | C          | DQB1*06:41  | 0,02       | WD         | DQB1*06:293  | <0,01      | R          |
| DQB1*05:02        | 5,27       | C          | DQB1*18:01  | 0,02       | R          | DQB1*06:421  | <0,01      | R          |
| DQB1*03:03        | 4,53       | C          | DQB1*02:120 | <0,01      | R          | DQB1*06:467  | <0,01      | N          |
| DQB1*04:02        | 3,41       | C          | DQB1*02:17  | <0,01      | R          | DQB1*06:476  | <0,01      | N          |
| DQB1*06:04        | 1,98       | C          | DQB1*03:22  | <0,01      | R          | DQB1*24:02   | <0,01      | R          |
| DQB1*05:03        | 1,89       | C          | DQB1*03:29  | <0,01      | R          |              |            |            |
| DQB1*06:01        | 1,81       | C          | DQB1*03:519 | <0,01      | N          |              |            |            |

HLA-A\*03:01 (12,96 %), HLA-A\*01:01 (11,66 %), HLA-B\*07:02 (10,70 %), HLA-B\*18:01 (7,40 %), HLA-B\*08:01 (6,39 %), HLA-C\*04:01 (13,22 %), HLA-C\*07:02 (12,43 %), HLA-C\*07:01 (11,70 %), HLA-DRB1\*07:01 (13,75 %), HLA-DRB1\*15:01 (10,93 %), HLA-DRB1\*01:01 (10,55 %), HLA-DQB1\*03:01 (21,23 %), HLA-DQB1\*05:01 (13,23 %), HLA-DQB1\*02:02 (11,02 %).

В ходе исследования популяции Оренбургских потенциальных доноров обнаружено 26 новых аллелей: 3 в локусе *HLA-A*, 6 в локусе *HLA-B*, 8 в локусе *HLA-C*, 4 в локусе *HLA-DRB1*, 5 в локусе *HLA-DQB1* (табл. 3). Указаны все новые аллели, включая те, которые имеют замену на уровне 3-поля; аллель В\*44:481:02 относится на уровне 2-го поля к группе аллелей В\*44:481, которые имеют статус R, аллель В\*41:02:12 – к группе В\*41:02 (статус C), аллель С\*07:02:150 – к группе

С\*07:02 (статус C), аллель С\*12:02:89 – к группе С\*12:02 (статус C), аллель DQB1\*06:01:35 – к группе DQB1\*06:01 (статус C). Гаплотипы *HLA-A-C-B-DRB1-DQB1*, обладающие частотой встречаемости более 0,5 %, представлены в табл. 4; 7 из 19 гаплотипов имеют частоту более 1,0 %.

### Обсуждение

Изучение иммуногенетических особенностей жителей Российской Федерации является актуальным направлением исследований. Популяционные отличия в распределении *HLA*-генов в различных регионах России необходимо учитывать при формировании Федерального регистра доноров костного мозга и ГСК, донорского костного мозга и ГСК, реципиентов костного мозга и ГСК (далее – Федеральный регистр) для обеспечения репрезентативности гаплотипов в регистре и оп-

Таблица 3. Характеристика новых зарегистрированных аллелей, выявленных у доноров Оренбургской области

Table 3. Characteristics of newly registered alleles identified in the donor population of the Orenburg region

| Новая аллель  | Референсная аллель | Регион           | Нуклеотидная замена        | Аминокислотная замена | Описание замены |
|---------------|--------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------|
| A*02:1188     | A*02:01:01:01      | Экзон-3          | 542_543delinsTT            | R157I                 | Кодирующая      |
| A*03:497      | A*03:01:01:01      | Экзон-2          | 229G>C                     | E53Q                  | «               |
| A*25:92       | A*25:01:01:01      | Экзон-5          | 899C>G                     | P276R                 | «               |
| B*07:510      | B*07:02:01:01      | Экзон-3          | 578G>C                     | R169P                 | «               |
| B*15:696      | B*15:01:01:01      | Экзон-5          | 982G>A                     | A304T                 | «               |
| B*18:248N     | B*18:01:01:01      | Инtron-3         | 1127T>C                    | –                     | Некодирующая    |
|               |                    | Инtron-5         | 2180A>G                    | –                     | «               |
|               |                    | Экзон-1          | 3delG                      | M-24fs                | Кодирующая      |
| B*37:113      | B*37:01:01:01      | Экзон-1          | 67T>C                      | W-2R                  | «               |
| B*41:02:12    | B*41:02:01         | Экзон-4          | 645C>T                     | H191H                 | «               |
| B*44:481:02   | B*44:481           | Экзон-3          | 387G>C                     | P105P                 | «               |
| C*02:243      | C*02:02:02:01      | Экзон -5         | 931A>G                     | I287V                 | «               |
| C*03:638      | C*03:02:02:01      | Экзон-4          | 861C>G                     | H263Q                 | «               |
| C*04:524      | C*04:103:02        | Инtron-1         | 107G>C                     | –                     | Некодирующая    |
|               |                    | Инtron-1         | 189A>C                     | –                     | «               |
|               |                    | Инtron-1         | 197T>C                     | –                     | «               |
|               |                    | Экзон-1          | 73G>T                      | G1C                   | Кодирующая      |
|               |                    | Экзон-2          | 218A>C                     | E49A                  | «               |
| C*05:298      | C*05:01:01:01      | Инtron-3         | 1137C>T                    | –                     | Некодирующая    |
|               |                    | Экзон-2          | 284C>T                     | A71V                  | Кодирующая      |
| C*07:02:150   | C*07:02:01:01      | Инtron-3         | 1477G>C                    | –                     | Некодирующая    |
|               |                    | Экзон-1          | 34C>T                      | L-13L                 | Кодирующая      |
| C*07:1054N    | C*07:02:01:01      | Инtron-3         | 1477G>C                    | –                     | Некодирующая    |
|               |                    | Экзон-1          | 47delG                     | G-9fs                 | Кодирующая      |
| C*07:1166     | C*07:02:01:01      | Инtron-3         | 1477G>C                    | –                     | Некодирующая    |
|               |                    | Экзон-2          | 106G>A                     | V12M                  | Кодирующая      |
|               |                    | Экзон-5 (псевдо) | 5855A>G                    | –                     | Некодирующая    |
| C*12:03:89    | C*12:03:01:01      | Экзон-2          | 207G>A                     | G45G                  | Кодирующая      |
| DRB1*07:145   | DRB1*07:01:01:01   | Экзон-3          | 610G>A                     | V175M                 | «               |
| DRB1*07:150   | DRB1*07:01:01:01   | Экзон-4          | 736T>G                     | L217V                 | «               |
| DRB1*12:107   | DRB1*12:01:01:01   | Экзон-3          | 509G>C                     | G141A                 | «               |
| DRB1*15:216   | DRB1*15:01:01:01   | Экзон-3          | 517T>C                     | S144P                 | «               |
| DQB1*03:519   | DQB1*03:01:01:01   | Инtron-1         | 744C>T                     | –                     | Некодирующая    |
|               |                    | Инtron-2         | 2486C>T                    | –                     | «               |
|               |                    | Инtron-2         | 3363G>A                    | –                     | «               |
|               |                    | Экзон-4          | 728T>A                     | I211N                 | Кодирующая      |
| DQB1*04:100   | DQB1*04:02:01:01   | Инtron-1         | 1386_1387ins<br>GGGCAGGGCT | –                     | Некодирующая    |
|               |                    | Экзон-1          | 106C>A                     | P4T                   | Кодирующая      |
| DQB1*06:01:35 | DQB1*06:01:01:01   | Экзон-2          | 237T>C                     | Y47Y                  | «               |
|               |                    | Экзон-2          | 243G>A                     | A49A                  | «               |
| DQB1*06:467   | DQB1*06:04:01:01   | Экзон-4          | 754C>T                     | R220C                 | «               |
| DQB1*06:476   | DQB1*06:02:01:01   | Экзон-2          | 301G>A                     | E69K                  | «               |

Таблица 4. Гаплотипы HLA-A-C-B-DRB1-DQB1 в порядке уменьшения частоты встречаемости, выявленные у доноров Оренбурга

Table 4. Haplotypes HLA-A-C-B-DRB1-DQB1 in order of decreasing frequency of occurrence, identified in the Orenburg donor population

| Пятилокусный гаплотип                         | Частота встречаемости, % |
|---|--------------------------|
| A*01:01-C*07:01-B*08:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01 | 3,6626                   |
| A*03:01-C*07:02-B*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02 | 1,9418                   |
| A*03:01-C*04:01-B*35:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01 | 1,9186                   |
| A*02:01-C*06:02-B*13:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02 | 1,6220                   |
| A*02:01-C*07:02-B*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02 | 1,5617                   |
| A*30:01-C*06:02-B*13:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02 | 1,1403                   |
| A*25:01-C*12:03-B*18:01-DRB1*15:01-DQB1*06:02 | 1,1122                   |
| A*33:01-C*08:02-B*14:02-DRB1*01:02-DQB1*05:01 | 0,9831                   |
| A*23:01-C*04:01-B*44:03-DRB1*07:01-DQB1*02:02 | 0,8716                   |
| A*24:02-C*07:02-B*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02 | 0,8695                   |
| A*02:01-C*07:01-B*18:01-DRB1*11:04-DQB1*03:01 | 0,8040                   |
| A*02:01-C*17:03-B*41:02-DRB1*13:03-DQB1*03:01 | 0,6980                   |
| A*11:01-C*04:01-B*35:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01 | 0,6134                   |
| A*02:01-C*07:04-B*44:27-DRB1*16:01-DQB1*05:02 | 0,5748                   |
| A*24:02-C*06:02-B*13:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02 | 0,5661                   |
| A*66:01-C*17:03-B*41:02-DRB1*13:03-DQB1*03:01 | 0,5226                   |
| A*02:01-C*02:02-B*27:02-DRB1*16:01-DQB1*05:02 | 0,5129                   |
| A*02:01-C*12:03-B*38:01-DRB1*13:01-DQB1*06:03 | 0,5102                   |
| A*02:01-C*03:04-B*15:01-DRB1*04:01-DQB1*03:02 | 0,5091                   |

тимизации поиска донора для пациентов, нуждающихся в аллоТГСК. Нами при исследовании доноров Оренбургской области выявлено 74 аллели по локусу *HLA-A*, 108 – по локусу *HLA-B*, 68 – по локусу *HLA-C*, 65 – по локусу *HLA-DRB1* и 37 – по локусу *HLA-DQB1*. Наибольшим показателем гетерозиготности характеризуется локус *HLA-B*, наименьшим – локус *HLA-A*. Частотой встречаемости более 10 % характеризуются 17 аллелей.

Тройка наиболее распространенных аллелей по локусу *HLA-A* в популяции доноров Оренбургской области доноров выглядит следующим образом: HLA-A\*02:01 (25,85 %), HLA-A\*03:01 (12,96 %), HLA-A\*01:01 (11,66 %). Аллель HLA-A\*02:01 встречается также с большой частотой у доноров из Карелии (29,6 %), Белгорода (29,1 %), Вологды (28,1 %), Нижнего Новгорода (27,0 %) [23]. Аллель HLA-A\*03:01 распространен с частотой, близкой к изученной популяции, среди доноров Вологды (18,9 %), Карелии (16,4 %), Нижнего Новгорода (13,0 %), алеутов острова Беринга (13,0 %) [23]. Аллель HLA-A\*02:01 определяется также среди татар Башкортостана (12,8 %), доноров Нижнего Новгорода (11,6 %) и Карелии (10,1 %) [23]. Среди всех аллелей, выявленных в изученной популяции потенциальных доноров, 40,5 % имеют частоту встречаемости менее 0,01 %.

В локусе *HLA-B* наиболее часто обнаруживаются следующие аллели: HLA-B\*07:02 (10,70 %), HLA-B\*18:01 (7,40 %), HLA-B\*08:01 (6,39 %). Аллель HLA-B\*07:02 также распространен среди доноров Вологды (18,1 %), Нижнего Новгорода (13,3 %), Карелии (12,9 %) [23]. Аллель HLA-B\*18:01 встречается среди доноров Белгорода (12,8 %) и Нижнего Новгорода (6,8 %) [23]. Аллель HLA-B\*08:01, находящаяся на третьем месте по частоте встречаемости в изученной популяции, также представлена у доноров Нижнего Новгорода (6,9 %), татар Башкортостана (6,8 %) и Вологды (6,7 %) [23]. Частотой обнаружения менее 0,01 % характеризуются 28,7 % выявленных аллелей.

При анализе локуса *HLA-C* установлена следующая тройка наиболее часто встречающихся аллелей: HLA-C\*04:01 (13,22 %), HLA-C\*07:02 (12,43 %), HLA-C\*07:01 (11,70 %). Аллель HLA-C\*04:01 обнаруживается также у доноров из Вологды (16,8 %), Карелии (14,8 %), среди татар Башкортостана (14,6 %) [23]. Аллель HLA-C\*07:02, находящаяся в изученной популяции на втором месте, распространена с высокой частотой в популяции Архангельских поморов (26,0 %) [23, 24], жителей Ненецкого автономного округа (23,8 %) [23, 24], Вологды (21,4 %) [23].

Частотой встречаемости менее 0,01 % характеризуются 39,7 % аллелей.

Наиболее распространенными аллелями в локусе *HLA-DRB1* оказались DRB1\*07:01 (13,75 %), DRB1\*15:01 (10,93 %), DRB1\*01:01 (10,55 %). Аллель *HLA-DRB1\*07:01* имеет наибольшую частоту обнаружения среди доноров Ханты-Мансийска (17,6 %), алеутов острова Беринг (15,4 %), среди жителей Бурятии (14,7%), Чувашии (14,7%) [23, 25]. Аллель *HLA-DRB1\*15:01* встречается в популяции доноров из Карелии (13,6 %), Тывы (12,2 %) [23]. Аллель *HLA-DRB1\*01:01* распространена в популяции доноров Чувашии (18,3 %) [25] и Карелии (12,8 %) [23]. Частотой встречаемости менее 0,01 % характеризуются 26,6 % аллелей.

Первое место по распространенности среди аллелей локуса *HLA-DQB1* занимает DQB1\*03:01 (21,23 %), второе – *HLA-DQB1\*05:01* (13,23 %), третье – *HLA-DQB1\*02:02* (11,02 %). Аллель *HLA-DQB1\*03:01* наиболее распространена среди доноров Республики Тыва (28,4 %) [23, 26], среди башкир Южного Урала (21,9 %), доноров Нижнего Новгорода (20,5 %) [23]. Аллель *HLA-DQB1\*05:01* обнаружен в популяциях татар Башкортостана (18,2 %), доноров Южного Урала (18,1 %) и Белгорода (15,4 %) [23]. Аллель *HLA-DQB1\*02:02* распространена среди доноров Башкортостана (18,8 %), Южного Урала (14,7 %), Белгорода (10,1 %) [23]. Частотой встречаемости менее 0,01 % обладают 43,2 % аллелей.

Ранее мы провели исследование иммуногенетических характеристик 3341 донора, рекрутированного в европейской части России [27], они характеризуются аналогичными профилями наиболее распространенных аллелей: *HLA-A\*02:01:01* (26,74 %), *HLA-A\*03:01:01* (15,57 %), *HLA-A\*01:01:01* (11,28 %), *HLA-B\*07:02:01* (13,18 %), *HLA-B\*35:01:01* (7,45 %), *HLA-B\*18:01:01* (6,78 %), *HLA-C\*07:02:01* (14,98 %), *HLA-C\*07:02:01* (14,98 %), *HLA-C\*04:01:01* (13,32 %), *HLA-DRB1\*07:01:01* (14,13 %), *HLA-DRB1\*01:01:01* (13,08 %), *HLA-DRB1\*15:01:01* (12,84 %), *HLA-DQB1\*03:01:01* (19,08 %), *HLA-DQB1\*05:01:01* (15,32 %), *HLA-DQB1\*06:02:01* (12,24 %).

В ходе исследования выявлено 26 новых аллелей. Следует отметить, что аллели *HLA-B\*07:510* и *HLA-C\*04:524* обнаружены дважды у доноров, являющихся родственниками. Всего у доноров из Оренбургской области выявлено 352 аллели, т.е. частота встречаемости новых аллелей составляет 7,39 %. Все выявленные новые аллели характеризуются кодирующими заменами.

Информация о частотах распространения *HLA*-аллелей широко используется в мировой практике для создания каталогов распространенных и хорошо документированных аллелей или CWD-каталогов [22, 28–31]. Для изучения иммуногенетических особенностей русских доноров наибольший интерес представляет сравнение с популяциями доноров из Европы. Поэтому для нашего исследования в качестве референсного CWD-каталога выбран каталог Европейской федерации иммуногенетики (EFI), в котором данные представлены на уровне 2-полей [22].

Среди всех выявленных в изученной популяции аллелей в CWD-каталог включены 58,1, 69,4, 57,4, 72,3 и 54,1 %, относящихся к локусам *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1* и *HLA-DQB1* соответственно. Всего CWD-аллелями являются 224 (63,6 %) из 352. Аллели, обладающие наибольшей частотой встречаемости у доноров Оренбургской области, имеют статус «С» и «WD» в Европейском каталоге распространенных и хорошо документированных аллелей. Важно отметить, что ряд из них, имеющих статус «С» и «WD» в CWD-каталоге, в изученной популяции встречается один-два раза, к таким относятся: *HLA-A\*02:20*, *HLA-A\*29:10*, *HLA-A\*34:02*, *HLA-A\*68:12*, *HLA-A\*03:22*, *HLA-A\*24:07*, *HLA-A\*26:03*, *HLA-A\*80:01*, *HLA-B\*07:48*, *HLA-B\*15:03*, *HLA-B\*15:10*, *HLA-B\*18:18*, *HLA-B\*35:15*, *HLA-B\*40:32*, *HLA-B\*44:04*, *HLA-B\*47:02*, *HLA-B\*51:09*, *HLA-B\*57:02*, *HLA-C\*04:03*, *HLA-C\*15:06*, *HLA-C\*15:11*, *HLA-C\*02:06*, *HLA-C\*02:10*, *HLA-C\*04:09N*, *HLA-C\*07:17*, *HLA-C\*07:24*, *HLA-C\*08:04*, *HLA-C\*18:02*, *HLA-DRB1\*04:06*, *HLA-DRB1\*11:16*, *HLA-DRB1\*14:02*, *HLA-DRB1\*15:04*, *HLA-DRB1\*03:04*, *HLA-DRB1\*04:13*, *HLA-DRB1\*11:15*, *HLA-DRB1\*11:29*, *HLA-DQB1\*06:41*, *HLA-DQB1\*06:28*. Кроме того, обнаружены аллели, не включенные в CWD-каталог, однако являющиеся распространенными в изученной популяции. В локусе *HLA-B* обнаружены два аллеля, имеющие статус редких, однако для изученной популяции их можно отнести к категориям распространенных и хорошо документированных: *HLA-B\*44:27* (установлен у 113 человек), *HLA-B\*27:14* (выявлен у 28 человек); в локусе *HLA-C* и *HLA-DRB1* таких аллелей по одному – соответственно *HLA-C\*08:03* (49 человек) и *HLA-DRB1\*13:05* (15 человек).

Наиболее распространенный в изученной популяции гаплотип *HLA-A\*01:01-C\*07:01-B\*08:01-DRB1\*03:01-DQB1\*02:01* также обнаружен с высокой частотой встречаемости у доноров Нижнего Новгорода (4,3 %), татар Башкортостана (3,4 %), Карелии (2,1 %) [18]. Гаплотип *HLA-A\*03:01-C\*07:02-B\*07:02-DRB1\*15:01-*

DQB1\*06:02, находящийся среди доноров Оренбурга на втором месте, распространен с высокой частотой в популяциях доноров Карелии (3,5 %), Нижнего Новгорода (2,5 %), среди татар Башкортостана (1,1 %) [18]. Третий по распространенности гаплотип HLA-A\*03:01-C\*04:01-B\*35:01-DRB1\*01:01-DQB1\*05:01 выявлен с высокой частотой в популяциях татар Башкортостана (4,0 %), доноров Нижнего Новгорода (2,6 %), Вологды (2,5 %) [23]. При сравнении с распределением наиболее распространенных гаплотипов доноров европейской части России [27] установлены те же наиболее распространенные гаплотипы, однако поменялись позициями второе и третье места: HLA-A\*01:01:01-C\*07:01:01-B\*08:01:01-DRB1\*03:01:01-DQB1\*02:01:01 (3,53 %); HLA-A\*03:01:01-C\*04:01:01-B\*35:01:01-DRB1\*01:01:01-DQB1\*05:01:01 (3,21 %); HLA-A\*03:01:01-C\*07:02:01-B\*07:02:01-DRB1\*15:01:01-DQB1\*06:02:01 (3,1 %).

### Заключение

Обследованная популяция доноров, рекрутированных в Оренбургской области, по распределению наиболее распространенных аллелей и гаплотипов имеет большое сходство с изученными популяциями европейской части России, однако большое количество выявленных редких и новых аллелей свидетельствует об актуальности дальнейшего исследования и рекрутирования доноров в этом регионе с целью увеличения генетического разнообразия Федерального регистра, что будет способствовать повышению вероятности подбора совместимого донора для любого нуждающегося в ТГСК пациента.

### Список литературы / References

1. Barcer D.J., Maccari G., Georgiou X., Cooper M.A., Flicek P., Robinson J., Marsh S.G.E. The IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):1053–1060. doi: 10.1093/nar/gkac1011
2. Jöris M.M., Lankester A.C., Borne P.V., Kuball J., Bierings M., Cornelissen J.J., Groenendijk-Sijmke M.E., Holt B., Haasnoot G.W., Zanden H.G., ... Oudshoorn M. The impact of frequent HLA haplotypes in high linkage disequilibrium on donor search and clinical outcome after unrelated haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantat.* 2013;48(4):483–490. doi: 10.1038/bmt.2012.189
3. Petersdorf E.W., Malkki M., Gooley T.A., Martin P.J., Guo Z. MHC haplotype matching for unrelated hematopoietic cell transplantation. *PLoS Med.* 2007;4(1):e8. doi: 10.1371/journal.pmed.0040008
4. Sacchi N., Castagnetta M., Miotti V., Garbarino L., Gallina A. High-resolution analysis of the

HLA-A, -B, -C and -DRB1 alleles and national and regional haplotype frequencies based on 120 926 volunteers from the Italian Bone Marrow Donor Registry. *HLA.* 2019;94(3):285–295. doi: 10.1111/tan.13613

5. Schmidt A.H., Solloch U.V., Pingel J., Sauter J., Böhme I., Cereb N., Dubicka K., Schumacher S., Wachowiak J., Ehninger G. Regional HLA differences in Poland and their effect on stem cell donor registry planning. *PLOS One.* 2013;9(9):1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0073835

6. Petersdorf E.W., Malkki M., Horowitz M.M., Spellman S.R., Haagenson M.D., Wang T. Mapping MHC haplotype effects in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2013;121(10):1896–1905. doi: 10.1182/blood-2012-11-465161

7. Gonzalez-Galarza F.F., Takeshita L.Y., Santos E.J., Kempson F., Maia M.H., da Silva A.L., Teles e Silva A.L., Ghattaoraya G.S., Alfrevic A., Jones A.R., Middleton D. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Research.* 2015;43:784–788. doi: 10.1093/nar/gku1166

8. The Allele Frequency Net Database. Available at: <http://www.allele-frequencies.net/>

9. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Кучер М.А., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Певцов Д.Э., Головачева А.А., Кузьмич Е.В., Афанасьев Б.В. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Клин. онкогематол.* 2017;10(1):39–44. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-39-44

Макаренко О.А., Алыанский А.Л., Иванова Н.Е., Кучер М.А., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Певцов Д.Э., Головачева А.А., Кузьмич Е.В., Афанасьев Б.В. Effectiveness of search for an unrelated donor of hematopoietic stem cells using Russian date base “Bone marrow donor search”: experience of Raisa Gorbacheva Memorial Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology.* 2017;10(1):39–44. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-39-44

10. Логинова М.А., Мальшева Н.А., Минаева Н.В., Парамонов И.В. Оценка эффективности деятельности регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. *Гематол. и трансфузиол.* 2020;65(3):291–298. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-291-298

Loginova M.A., Malysheva N.A., Minaeva N.V., Paramonov I.V. Evaluation of the efficiency of the activity of the register of potential donors of hematopoietic stem cells. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology.* 2020;65(3):291–298. [In Russian]. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-291-298

11. Бубнова Л.Н., Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Беляева Е.В., Терентьева М.А. Сравнительный

- анализ иммуногенетических характеристик потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток регистров двух российских мегаполисов. *Мед. иммунол.* 2022;24(5):1047–1056. doi: 10.15789/1563-0625-CAO-2539
- Bubnova L.N., Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Belyaeva E.V., Terentyeva M.A. Comparative analysis of immunogenetic characteristics of potential hematopoietic stem cell donors from registries of two Russian megacities. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2022;24(5):1047–1056. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-CAO-2539
12. Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Беркос А.С., Моисеева Л.М., Ерохина Л.В., Бакай В.В., Беляева Е.В., Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Чубукина Ж.В., Рыжевнина Ю.Е., Четчин А.В. Иммуногенетическая характеристика доноров гемопоэтических стволовых клеток Северо-западного региона России. *Вестн. гематол.* 2016;11(2):11–12.
- Bubnova L.N., Pavlova I.E., Berkos A.S., Moiseeva L.M., Erokhina L.V., Bakai V.V., Belyaeva E.V., Glazanova T.V., Rozanova O.E., Chubukina Zh.V., Ryzhevnikina Yu.E., Chechetkin A.V. Immunogenetic characteristics of hematopoietic stem cell donors from the Northwestern region of Russia. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology.* 2016;11(2):11–12. [In Russian].
13. Трусова Л.М., Ключников Д.Ю., Вавилов М.Н., Сулова Т.А., Тюмина О.В. Частота встречаемости HLA-аллелей и гаплотипов у русского населения Самарской и Челябинской областей. *Вестн. гематол.* 2018;14(2):47.
- Trusova L.M., Klyuchnikov D.Yu., Vavilov M.N., Suslova T.A., Tyumina O.V. The frequency of occurrence of HLA alleles and haplotypes in the Russian population of the Samara and Chelyabinsk regions. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology.* 2018;14(2):47. [In Russian].
14. Дудина Ю.И., Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Обухов И.П., Махова О.А., Морозова Н.А., Парамонов И.В. Оценка иммуногенетических особенностей доноров, проживающих на территории Кировской области. *Актуальные вопросы трансфузиологии и онкогематологии: сб. тр. конф.*, Киров, 7–8 ноября 2024 года. Киров: О-Краткое, 2024. С. 5–18.
- Dudina Yu.I., Loginova M.A., Smirnova D.N., Obukhov I.P., Makhova O.A., Morozova N.A., Paramonov I.V. Assessment of immunogenetic characteristics of donors located in the Kirov region. *Current issues in transfusiology and oncohematology: proc. conf.*, Kirov, November 7–8, 2024. Kirov: O-Kratkoe, 2024. P. 5–18. [In Russian].
15. Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Кутявина С.С., Махова О.А., Парамонов И.В., Татаева З.М., Танкаева Х.С., Кабардиева А.И. Особенности распределения HLA-аллелей и HLA-гаплотипов у жителей Северного Кавказа. *Трансфузиология.* 2020;21(1):57–67.
- Loginova M.A., Smirnova D.N., Kutyavina S.S., Makhova O.A., Paramonov I.V., Tataeva Z.M., Tankayeva Kh.S., Kabardieva A.I. Distribution of HLA alleles and haplotypes in the population of the North Caucasus. *Transfuziologiya = Transfusiology.* 2020;21(1):57–67. [In Russian].
16. Абдрахимова А.Р., Леонов Е.А., Хамаганова Е.Г. HLA-гены и гаплотипы у башкир-доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, типированных методом NGS. *Вестн. гематол.* 2019;15(4):28.
- Abdrakhimova A.R., Leonov E.A., Khamaganova E.G. HLA genes and haplotypes in bashkirs-donors of hematopoietic stem cells from the registry of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Hematology” of the Ministry of Health of Russia, typed by NGS. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology.* 2019;15(4):28. [In Russian].
17. Географическое положение. Оренбургская область. Режим доступа: clck.ru/3M768z
- Orenburg region. Available at: clck.ru/3M768z [In Russian].
18. Чибилев А.А. Природа Оренбургской области (Часть I. Физико-географический и историко-географический очерк). Оренбург, 1995. 76 с.
- Chibilev A.A. Nature of the Orenburg region (Part I. Physical-geographical and historical-geographical essay). Orenburg, 1995. 76 p. [In Russian].
19. Национальный состав населения Оренбургской области по результатам Всероссийской переписи населения 2020 года. Режим доступа: clck.ru/3M76CF
- National composition of the population of the Orenburg region according to the results of the 2020 All-Russian Population Census Available at: clck.ru/3M76CF [In Russian].
20. Robinson J., Barker D.J., Georgiou X., Cooper M.A., Flicer P., Marsh S.G.E. IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Research.* 2020;48(D1):948–955. doi: 10.1093/nar/gkz950
21. Marsh S.G.E., Albert E.D., Bodmer W.F., Bontrop R.E., Dupont B., Erlich H.A., Fernández-Viña M., Geraghty D.E., Holdsworth R., Hurley C.K., ... Trowsdale J. Nomenclature for factors of the HLA system. *Tissue Antigens.* 2010;75(4):291–455. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x
22. Sanchez-Mazas A., Nunes J.M., Middleton D., Sauter J., Buhler S., McCabe A., Hofmann J., Baier D.M., Schmidt A.H., Nicoloso G., ... Fleischhauer K. Common and Well-documented HLA alleles over all of Europe and within European sub-regions: a catalogue from European Federation of Immunogenetics. *HLA.* 2017;89(2):104–113. doi: 10.1111/tan.12956

23. Allele Frequency Net Database. Available at: <http://www.allelefrequencies.net>
24. Evseeva I., Spurkland A., Thorsby E., Smerdel A., Tranebjaerg L., Boldyreva M., Groudakova E., Gouskova I., Alexeev L.L. HLA profile of three ethnic groups living in the North-Western region of Russia. *Tissue Antigens*. 2002;59(1):38–43. doi: 10.1034/j.1399-0039.2002.590107.x
25. Arnaiz-Villena A., Martinez-Laso J., Moscoso J., Livshits G., Zamora J., Gomez-Casado E., Silvera-Redondo C., Melvin K., Crawford M.H. HLA alleles of Chuvash from European Russia: admixture of Central European and Mediterranean populations. *Human Biology*. 2003;75(3):375–392. doi: 10.1353/hub.2003.0040
26. Martinez-Laso J., Sartakova M., Allende L., Kononkov V., Moscoso J., Silvera-Redondo C., Pacho A., Trapaga J., Gomez-Casado E., Arnaiz-Villena A. HLA molecular markers in Tuvinians: a population with both Oriental and Caucasoid characteristics. *Ann. Hum. Genet.* 2001;65(Pt 3):245–261. doi: 10.1017/S0003480001008624
27. Smirnova D., Loginova M., Druzhinina S., Paramonov I., Abramova A., Simakova T. Distributions of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles typed by next generation sequencing in russian volunteer donors. *HLA*. 2023;101(6):623–633. doi: 10.1111/tan.15007
28. Cano P., Klitz W., Mask S.J., Maiers M., Marsh S.G., Noreen H., Reed E.F., Senitzer D., Setterholm M., Smith A., Fernández-Viña M. Common and well-documented HLA alleles: report of the Ad-Hoc committee of the American Society for Histocompatibility and Immunogenetics. *Hum. Immunol.* 2007;68(5):392–417. doi: 10.1016/j.humimm.2007.01.014
29. He Y., Li J., Mao W., Zhang D., Liu M., Shan X., Zhang B., Zhu C., Shen J., Deng Z., ... Du D. HLA common and well-documented alleles in China. *HLA* 2018;92(4):199–205. doi: 10.1111/tan.13358
30. Hurley C.K., Kempenich J., Wadsworth K., Sauter J., Hofmann J.A., Schefzyk D., Schmidt A.H., Galarza P., Cardozo M.B.R., Dudkiewicz M., ... Dehn J. Common, intermediate and well-documented HLA alleles in world populations: CIWD version 3.0.0. *HLA*. 2020;95(6):516–531. doi: 10.1111/tan.13811
31. Mack S.J., Cano P., Hollenbach J.A., He J., Hurley C.K., Middleton D., Moraes M.E., Pereira S.E., Kempenich J.H., Reed E.F., ... Fernandez-Viña M. Common and well-documented HLA alleles: 2012 update to the CWD catalogue. *Tissue Antigens*. 2013;81(4):194–203. doi: 10.1111/tan.12093

#### Сведения об авторах:

Смирнова Дарья Николаевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0090-1891, e-mail: [smirnovad@niigpk.ru](mailto:smirnovad@niigpk.ru)  
Логинава Мария Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0001-7088-3986, e-mail: [loginova@niigpk.ru](mailto:loginova@niigpk.ru)  
Махова Ольга Александровна, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: [mahova@niigpk.ru](mailto:mahova@niigpk.ru)  
Обухов Иван Павлович, ORCID: 0000-0001-8782-6419, e-mail: [van-obukhov@yandex.ru](mailto:van-obukhov@yandex.ru)  
Дудина Юлия Игоревна, ORCID: 0009-0008-3107-5634, e-mail: [dudina@niigpk.ru](mailto:dudina@niigpk.ru)  
Морозова Надежда Александровна, ORCID: 0009-0009-4827-3888, e-mail: [morozovana@niigpk.ru](mailto:morozovana@niigpk.ru)  
Парамонов Игорь Владимирович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: [iparamon@gmail.com](mailto:iparamon@gmail.com)

#### Information about the authors:

Darya N. Smirnova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0090-1891, e-mail: [smirnovad@niigpk.ru](mailto:smirnovad@niigpk.ru)  
Maria A. Loginova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-7088-3986, e-mail: [loginova@niigpk.ru](mailto:loginova@niigpk.ru)  
Olga A. Makhova, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: [mahova@niigpk.ru](mailto:mahova@niigpk.ru)  
Ivan P. Obukhov, ORCID: 0000-0001-8782-6419, e-mail: [van-obukhov@yandex.ru](mailto:van-obukhov@yandex.ru)  
Julia I. Dudina, ORCID: 0009-0008-3107-5634, e-mail: [dudina@niigpk.ru](mailto:dudina@niigpk.ru)  
Nadezhda A. Morozova, ORCID: 0009-0009-4827-3888, e-mail: [morozovana@niigpk.ru](mailto:morozovana@niigpk.ru)  
Igor V. Paramonov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: [iparamon@gmail.com](mailto:iparamon@gmail.com)

Поступила в редакцию 30.01.2025

После доработки 27.02.2025

После повторной доработки 14.05.2025

Принята к публикации 15.05.2025

Received 30.01.2025

Revision received 27.02.2025

Second revision received 14.05.2025

Accepted 15.05.2025

## Оценка психофизиологических показателей нервной системы китайских и российских студентов медицинского университета в зависимости от сезона года

Н.В. Турбасова<sup>1</sup>, А.М. Биктимирова<sup>1</sup>, Н.Г. Елманова<sup>2</sup>, А.Е. Баянова<sup>2</sup>, Е.В. Жданова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный университет

625043, г. Тюмень, ул. Пирогова, 3

<sup>2</sup> Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

### Резюме

В настоящее время наблюдается тенденция к интернационализации высшего образования. В то же время учебные заведения должны удовлетворять индивидуальные особенности иностранных студентов, предлагая широкий спектр образовательных услуг с учетом этнических и межкультурных различий для успешной адаптации к новым условиям окружающей среды и системе образования. Целью исследования являлась оценка психофизиологических показателей нервной системы российских и китайских студентов медицинского университета в зависимости от сезона года. **Материал и методы.** В исследовании приняло участие 203 студента первого курса, разделенных на группы по полу и национальности. Замеры проводились весной и осенью. Ситуативную и личностную тревожность оценивали по Спилбергеру – Ханину, функциональную асимметрию полушарий и психоэмоциональное состояние регистрировали на аппаратно-программном комплексе «Активациометр б». **Результаты и их обсуждение.** У всех обучающихся за весь период наблюдения преобладал умеренный уровень личностной и ситуативной тревожности. Однако осенью количество китайцев с высоким уровнем личностной тревожности, а весной – ситуативной было больше по сравнению с россиянами. Среди китайских юношей за весь период исследования чаще встречались студенты с правополушарной асимметрией. У китайцев же весной было незначительное левополушарное смещение асимметрии, а осенью – межполушарная уравновешенность. Весной у китайских студентов значения психоэмоционального состояния были выше по сравнению с осенним периодом. **Заключение.** Высокий уровень ситуативной тревожности и психоэмоционального состояния у китайцев весной обусловлен адаптацией к процессу обучения и эколого-климатическим условиям. Особенности распределения функциональной асимметрии полушарий у китайских и российских студентов объясняются различием восприятия и обработки информации.

**Ключевые слова:** адаптация, китайские студенты, личностная тревожность, психоэмоциональное состояние, ситуативная тревожность, функциональная асимметрия полушарий.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Турбасова Н.В., e-mail: turbasowa@mail.ru

**Для цитирования.** Турбасова Н.В., Биктимирова А.М., Елманова Н.Г., Баянова А.Е., Жданова Е.В. Оценка психофизиологических показателей нервной системы китайских и российских студентов медицинского университета в зависимости от сезона года. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):81–88. doi: 10.18699/SSMJ20250308

## Assessment of psychophysiological parameters of the nervous system of Chinese and Russian medical university students depending on the season of the year

N.V. Turbasova<sup>1</sup>, A.M. Biktimirova<sup>1</sup>, N.G. Elmanova<sup>2</sup>, A.E. Bayanova<sup>2</sup>, E.V. Zhdanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State University

625043, Tyumen, Pirogova st., 3

<sup>2</sup> Tyumen State Medical University of Minzdrav of Russia

625023, Tyumen, Odesskaya st., 54

## Abstract

Currently, there is a trend towards the internationalization of higher education. At the same time, educational institutions need to meet the individual characteristics of international students by offering a wide range of educational services, taking into account ethnic and intercultural differences, in order to successfully adapt to new environmental conditions and the education system. The aim of the study was to evaluate the psychophysiological parameters of the nervous system of Russian and Chinese medical university students depending on the season of the year. **Material and methods.** The study involved 203 first-year students, divided into groups by gender and nationality. The measurements were carried out in spring and autumn. Situational and personal anxiety was assessed according to Spielberger – Khanin, the functional asymmetry of the hemispheres and the psycho-emotional state was registered using the hardware-software complex “Activationometer 6”. **Results and discussion.** During the entire observation period, all students had a moderate level of personal and situational anxiety. However, in the fall, the number of Chinese with a high level of personal anxiety, and in the spring, situational anxiety was higher compared to Russians. During the entire study period, students with right-hemisphere asymmetry were more common among Chinese youths. Chinese women had a slight left-hemisphere shift in asymmetry in the spring, and interhemispheric balance in the fall. In the spring, the values of the Chinese students’ psychoemotional state were higher compared to the autumn period. **Conclusions.** The high level of situational anxiety and psychoemotional state among Chinese people in spring is due to adaptation to the learning process and environmental and climatic conditions. The peculiarities of the distribution of the functional asymmetry of the hemispheres in Chinese and Russian students are explained by the difference in information perception and processing.

**Key words:** adaptation, Chinese students, personal anxiety, psycho-emotional state, situational anxiety, functional asymmetry of the hemispheres.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Correspondence author.** Turbasova N.V., e-mail: turbasowa@mail.ru

**Citation.** Turbasova N.V., Biktimirova A.M., Elmanova N.G., Bayanova A.E., Zhdanova E.V. Assessment of psychophysiological parameters of the nervous system of Chinese and Russian medical university students depending on the season of the year. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):81–88. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250308

## Введение

В настоящее время наблюдается тенденция к интернационализации высшего образования. В результате интеграционных процессов Российская Федерация присоединилась к процессу формирования единого образовательного пространства. В связи с этим у учебных заведений возникает необходимость удовлетворять индивидуальные особенности иностранных студентов, планируя учебный процесс с учетом этнических, национальных и межкультурных различий для успешной адаптации к новым условиям окружающей среды [1]. Современная образовательная среда предполагает тесное сотрудничество России со странами Азии. В этом процессе лидирующее место по количеству обучающихся в России занимает Китай [2, 3].

Эффективность обучения иностранного студента зависит от степени его адаптированности к новой среде. Обучающийся должен привыкнуть к новым климатическим условиям, новой системе образования и социокультурной среде. Именно поэтому вопросы адаптации иностранных студентов находятся в сфере научных интересов широкого круга специалистов: медиков, педагогов,

психологов, психофизиологов [4]. Комплексное использование психофизиологических показателей позволяет объективно оценить функционирование ЦНС, в том числе и в условиях учебного процесса [4]. Таким образом, мониторинг психоэмоционального состояния иностранных студентов с целью разработки мер психолого-педагогической поддержки для повышения эффективности обучения и предотвращения процессов дезадаптации являются актуальными для современного российского образования [1].

Цель исследования – оценка психофизиологических показателей нервной системы русских и китайских студентов медицинского университета в зависимости от сезона года.

## Материал и методы

Исследование проведено на базе кафедры патологической физиологии Тюменского государственного медицинского университета в два этапа: с марта по май и с сентября по ноябрь 2023 г. Обследовано 203 студента-первокурсника в возрасте от 17 до 24 лет, которые были разделены на четыре группы по полу и национальной принадлежности. Критерии включения: отсутствие

жалоб на состояние здоровья в период проведения обследований, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерием исключения являлась болезнь студента. Обследование проходило в первой половине дня в тихом помещении с оптимальными гигиеническими условиями (температура воздуха – 18–22 °С, относительная влажность – 40–60 %); для формирования позитивной установки испытуемых им предварительно разъяснялись смысл и значение исследований, проводился инструктаж по выполнению тестов. Эксперимент выполнялся в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации, его проведение одобрено комитетом по этике Тюменского государственного медицинского университета (протокол № 16 от 07.11.2024).

Степень личностной (ЛТ) и ситуативной (СТ) тревожности студентов определяли по методике измерения уровня тревожности Ч.Д. Спилберге-ра, адаптированной Ю.Л. Ханиным [5, 6]. При интерпретации полученные результаты оценивались следующим образом: до 30 баллов – низкая тревожность, 31–45 – умеренная тревожность, 46 и более – высокая тревожность. Уровень функциональной асимметрии полушарий (ФАП) головного мозга и психоэмоционального состояния (ПС) измеряли с помощью аппаратно-программного комплекса «Активациометр 6К» [7]. В основе его работы лежит идея о взаимосвязи реакции кожного потенциала ладоней и уровня активации полушарий головного мозга [8, 9].

Нормальность распределения полученных данных оценивали с использованием W-теста Шапиро – Уилка. При нормальном распределении изучаемые количественные признаки представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней арифметической ( $M \pm m$ ), при

отличном от нормального – в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q25; Q75]). Статистическую значимость различий уровня СТ и ЛТ, ФАП при нормальном распределении для независимых групп оценивали по t-критерию Стьюдента. При сравнении значений параметров ПС в случае неравномерности распределения данных использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Тревожность, как свойство личности, разделяют на два типа – СТ и ЛТ [10, 11]. Как видно из табл. 1, ее уровень у студентов-медиков 1 курса был умеренным. Осенью у китайских студентов ЛТ была выше, а СТ – ниже, чем у россиян. Для каждого человека существует свой оптимальный уровень тревоги, то есть полезная (желательная) тревожность – необходимое условие развития личности, однако существует и повышенная (патологическая) тревожность, которая зачастую является реакцией на перенесенные физические или эмоциональные стрессы [11]. В связи с отсутствием проявлений симптоматики повышенной тревожности, можно предположить, что для китайских студентов вследствие культурных особенностей оптимумом тревожного состояния служат более высокие показатели по данной шкале [12].

У китайских студентов (табл. 2) наблюдалась большая частота встречаемости высокого уровня ЛТ в отличие от россиян. Это может быть обусловлено комплексом факторов, включающих завышенные ожидания, страх неудачи, переживания, связанные с социальной оценкой и стремлением соответствовать общественным нормам,

**Таблица 1.** ЛТ и СТ студентов первого курса Тюменского государственного медицинского университета, баллы

**Table 1.** Personal and situational anxiety of first-year students of Tyumen State Medical University, score

| Показатель              | Сезон | Группа                                   |   |  |   |
|-------------------------|-------|--|---|--|---|
|                         |       | Юноши-китайцы                            | Девушки-китайки                           | Юноши РФ                                 | Девушки РФ                                |
| Личностная тревожность  | Весна | 40,89±1,47<br><i>n</i> = 29              | 44,15±1,92<br><i>n</i> = 19               | 35,62±1,71 <sup>^</sup><br><i>n</i> = 27 | 43,21±1,85*<br><i>n</i> = 23              |
|                         | Осень | 47,82±0,89 <sup>#</sup><br><i>n</i> = 35 | 46,50±1,14<br><i>n</i> = 18               | 31,37±2,04 <sup>^</sup><br><i>n</i> = 17 | 41,08±1,61* <sup>†</sup><br><i>n</i> = 36 |
| Ситуативная тревожность | Весна | 35,58±1,75<br><i>n</i> = 29              | 42,26±2,25*<br><i>n</i> = 19              | 30,74±1,37 <sup>^</sup><br><i>n</i> = 27 | 37,82±2,24*<br><i>n</i> = 23              |
|                         | Осень | 28,91±1,26 <sup>#</sup><br><i>n</i> = 35 | 24,11±1,99* <sup>#</sup><br><i>n</i> = 18 | 32,00±1,76<br><i>n</i> = 17              | 39,63±1,86* <sup>†</sup><br><i>n</i> = 36 |

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей:

\* – юношей, # – весеннего сезона, <sup>^</sup> – юношей-китайцев, <sup>†</sup> – девушек-китайок.

**Таблица 2.** Встречаемость различных вариантов тревожности среди студентов первого курса Тюменского государственного медицинского университета, %

**Table 2.** The occurrence of various anxiety variants among first-year students of the Tyumen State Medical University, %

| Уровень тревожности     | Сезон | Группа        |                 |          |            |
|-------------------------|-------|---------------|-----------------|----------|------------|
|                         |       | Юноши-китайцы | Девушки-китайки | Юноши РФ | Девушки РФ |
| Личностная тревожность  |       |               |                 |          |            |
| Низкий                  | Весна | 6,90          | 5,26            | 18,52    | 8,70       |
|                         | Осень | 2,86          | –               | 62,50    | 16,67      |
| Умеренный               | Весна | 62,07         | 52,63           | 70,37    | 47,83      |
|                         | Осень | 25,71         | 55,56           | 25,00    | 50,00      |
| Высокий                 | Весна | 31,03         | 42,11           | 11,11    | 43,48      |
|                         | Осень | 71,43         | 44,44           | 12,50    | 33,33      |
| Ситуативная тревожность |       |               |                 |          |            |
| Низкий                  | Весна | 20,69         | 10,53           | 51,85    | 30,43      |
|                         | Осень | 45,71         | 66,67           | 43,75    | 33,33      |
| Умеренный               | Весна | 58,62         | 47,37           | 40,74    | 43,48      |
|                         | Осень | 54,29         | 33,33           | 43,75    | 38,89      |
| Высокий                 | Весна | 20,69         | 42,11           | 7,41     | 26,09      |
|                         | Осень | –             | –               | 12,50    | 27,78      |

что может указывать на напряжение адаптационных механизмов в психосоциальной сфере.

Полученные данные по этническим различиям СТ неоднозначны. С одной стороны, китайские студенты могут обладать большим терпением по отношению к трудностям и стрессогенным ситуациям вследствие социокультурных особенностей нации [12]. С другой стороны, первый год обучения связан с адаптацией к новой среде и новым требованиям, а также с личной ответственностью за успеваемость и поведение, что естественным образом приводит к повышению уровня стресса и тревожности [12]. Более высокие показатели уровня СТ у китайских студентов весной могут быть вызваны окончанием учебного семестра и увеличением объема учебной нагрузки, что приводит к росту общего стрессового состояния. Весной также могут наблюдаться изменения в биологических ритмах в организме, вызванные климатическими факторами, что оказывает непосредственное влияние на уровень тревожности. Данным процессам наиболее подвержены иностранные студенты вследствие неадаптированности к нетипичным условиям среды. Среди китайцев по данным параметрам половые различия были слабо выражены, а у российских девушек высокий уровень как ЛТ, так и СТ встречался чаще, нежели у юношей. Это можно объяснить половыми различиями в реакциях на разные ситуации [13, 14].

ФАП представляет собой различное по характеру и неравное по значимости участие левого и правого полушарий головного мозга в осуществ-

лении психических функций [15, 16]. В рассмотренных группах отсутствует ярко выраженная доминантность какого-либо полушария, однако отмечается частая встречаемость небольшого смещения работы мозга в сторону правого полушария у китайских студентов и левого – у российских студентов (табл. 3). Заметное преобладание активности одного из полушарий встречалось редко. Обнаруженные различия можно объяснить тем, что способы и стратегии переработки информации обладают значительными различиями в исторически сложившихся культурах западного и восточного типа [17–19]. Исследователи отмечают функциональные различия между правым и левым полушариями головного мозга у китайцев и европейцев. Показано, что левое полушарие у китайцев развито слабее, чем правое [19]. Лица с доминированием правого полушария лучше адаптируются, но характеризуются более высокой тревожностью. Напротив, доминирование левого полушария показывает, что человеку свойственны низкие показатели степени адаптации и высокая самооценка здоровья [20].

Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий, можно заметить, что соотношение значений ФАП за весенний и осенний семестры во всех группах различается. Полученные данные можно объяснить подвижностью и изменчивостью функциональных асимметрий. При действии экстремальных факторов возможно нарастание асимметрии и инверсии полушарного доминирования в отношении как моторных, так и высших психических функций [21–24]. В данном

**Таблица 3.** Встречаемость различных типов ФАП у студентов первого курса Тюменского государственного медицинского университета, %

**Table 3.** The occurrence of various types of functional asymmetry of the hemispheres in first-year students of the Tyumen State Medical University, %

| Функциональная асимметрия полушарий      | Сезон | Группа        |                 |          |            |
|--|-------|---------------|-----------------|----------|------------|
|  |       | Юноши-китайцы | Девушки-китайки | Юноши РФ | Девушки РФ |
| Межполушарная уравновешенность           | Весна | 31,03         | 10,53           | 44,44    | 21,74      |
|  | Осень | 40,00         | 44,44           | 12,50    | 30,56      |
| Небольшое преобладание левого полушария  | Весна | 24,14         | 52,63           | 14,81    | 26,09      |
|  | Осень | 11,43         | 11,11           | 50,00    | 41,67      |
| Небольшое преобладание правого полушария | Весна | 41,38         | 26,32           | 33,33    | 30,43      |
|  | Осень | 34,29         | 27,78           | 25,00    | 11,11      |
| Заметное преобладание левого полушария   | Весна | –             | –               | 3,70     | 13,04      |
|  | Осень | 2,86          | –               | 6,25     | 8,33       |
| Заметное преобладание правого полушария  | Весна | 3,45          | 10,53           | 3,70     | 8,70       |
|  | Осень | 11,43         | 16,67           | 6,25     | 8,33       |

случае климатические особенности сезонов года могут являться основной причиной наблюдаемых различий.

Как видно из табл. 4, у всех студентов весной ПС было сильно выражено или выше среднего. Замеры ПС, проведенные осенью, выявили у китайских студентов значения параметра на уровне «мало» и «очень мало», у российских студентов – «средне» и «выше среднего». Осенью у китайских студентов значения ПС у большинства испытуемых находились ниже значений «средне», а у российских студентов имели оптимальные значения и выше среднего (табл. 5). В целом выделение доминирующей по значениям ПС группы являлось затруднительным, так как в весеннем семестре показатели были больше у китайских студентов, а в осеннем – у российских. Высокие показатели ПС, наблюдаемые у большинства испытуемых, свидетельствуют о сильном эмоциональном напряжении. К основным факторам, влияющим на повышение значения ПС у ино-

странных студентов, относятся языковой барьер, который ограничивает социальную активность, а также адаптация к новым социальным, учебным и климатическим условиям, оказывающая существенное влияние на функциональное состояние нервной системы [25–29].

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что большая часть испытуемых обладала умеренным уровнем ЛТ и СТ. Высокий уровень ЛТ чаще встречался у китайских студентов, что связано с особенностями их индивидуальных личностных характеристик. В весеннем семестре у большинства китайских обучающихся отмечен высокий уровень СТ по сравнению с российскими. Среди китайских студентов-юношей за весь период исследования чаще встречались испытуемые с правополушарной асимметрией. У китайянок весной доминирующим было незначительное смещение асимметрии в сторону левого полушария,

**Таблица 4.** ПС студентов первого курса Тюменского государственного медицинского университета, баллы

**Table 4.** Psychoemotional state of first-year students of Tyumen State Medical University, score

| Показатель | Сезон | Группа                              |                                    |                                    |                                     |
|------------|-------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
|            |       | Юноши-китайцы                       | Девушки-китайки                    | Юноши РФ                           | Девушки РФ                          |
| ПС         | Весна | 114,00<br>[78,00; 168,00]<br>n = 29 | 90,00<br>[60,00; 168,00]<br>n = 19 | 90,00<br>[60,00; 156,00]<br>n = 27 | 90,00<br>[60,00; 138,00]<br>n = 23  |
|            |       | ПС                                  | Осень                              | 34,00<br>[24,00; 84,00]<br>n = 35  | 40,50*<br>[31,00; 102,00]<br>n = 18 |

**Примечание.** ^ – обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей юношей-китайцев.

а осенью – межполушарная уравновешенность и правополушарная асимметрия. У российских студентов в целом за все время исследования преобладающим было левополушарное смещение активации полушарий. В весеннем семестре у большинства китайских обучающихся показатель психоэмоционального состояния был выше нормы и по сравнению с параметрами, зарегистрированными осенью, в связи с увеличением мозговой активности в период учебного процесса и изменением климатических условий.

## Список литературы

1. Фаршатов Р.С., Вильданов Т.Р. Психоэмоциональное состояние обучающихся из числа иностранных граждан на первом году обучения. *Международ. научно-исслед. ж.* 2021;(12–2):182–186. doi: /10.23670/IRJ.2021.114.12.069
2. Злобина Ю.И. Социально-культурные техники интеграции иностранных студентов (на примере китайских студентов Алтайского государственного университета). *Социальная интеграция и развитие этнокультур в евразийском пространстве.* 2019;2(8):179–186.
3. Гаврилов П.С. Иностранные студенты в российских вузах: проблемы адаптации (на примере китайских студентов). *Поиск: Политика. Обществоведение. Искусство. Социология. Культура.* 2021;(3):47–56.
4. Григорьев П.Е., Хорсева Н.И., Овсянникова Н.М. Возможность использования компьютерной программы «Локальный универсальный мониторинг» (lum) для оценки психофизиологической адаптации иностранных студентов к обучению в российских вузах. *Крым. ж. эксперим. и клин. мед.* 2015;4(20):22–25.
5. Spielberger C.D., Gorsuch, R.L., Lushene R.E., Vagg P.R., Jacobs G.A. Manual for the State-Trait-Anxiety Inventory: STAI (Form Y1 – Y2). CA:Consulting Psychologists Press, 1983. 36 p.
6. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера. Л.: ЛНИИФК, 1976. 40 с.
7. Цагарелли Ю.А. Системная диагностика и развитие психических функций с помощью аппаратно-программного комплекса «Активациометр АЦ-9К». Казань: Познание, 2021. 385 с.
8. Мальцева А.С. Изменение уровня функциональной асимметрии полушарий головного мозга у дошкольников при выполнении заданий на интерактивном цифровом оборудовании. *Научный результат. Педагогика и психология образования.* 2023;9(2):68–82. doi: 10.18413/2313-8971-2023-9-2-0-6
9. Цаплина А.О. Исследование психоэмоционального состояния подростков, влияющих на процесс самореализации в творческой деятельности (на аппаратно-программном комплексе «Активациометр»). *Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал).* 2017;8(4-2):317–320. doi: 10.12731/2218-7405-2017-4-2-317-320
10. Блейхер Д.О. Личностная тревожность девушек 14–16 лет, занимающихся стрельбой из лука. *Вестник науки.* 2023;4(6):1124–1128.
11. Ибаходжиева Л.А. «Тревожность» как психологическое явление: интерпретация термина, особенности проявления. *Международ. научно-исслед. ж.* 2021;11(4):45–49. doi: 10.23670/IRJ.2021.113.11.128
12. Михайлова О.Б., Фаренникова Е.С. Характеристики тревожности российских и китайских студентов, обучающихся в дистанционном формате. *Психология образования в поликультурном пространстве.* 2021;(3):15–26. doi: 10.24888/2073-8439-2021-55-3-15-26
13. Харламенкова Н.Е. Половые и гендерные различия в представлениях о психологической безопасности. *Социальная психология и общество.* 2015;6(2):51–60.
14. Теняева О.В., Тоболевич О.А. Эмоциональные проявления у людей среднего возраста: половые различия. *Международ. научно-исслед. ж.* 2023;(1):77. doi: 10.23670/IRJ.2023.127.142
15. Самохин М.В. Межполушарная асимметрия головного мозга. *Соврем. терапия в психиатрии и неврол.* 2019;(1):22–25.
16. Сычев В.В., Шатрова Н.В. Половые различия уровня постоянного потенциала мозга в состоянии бодрствования и их патофизиологическая оценка. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2019;(2):153.
17. Джиева А.А. Межполушарная асимметрия мозга в культурологической парадигме. *Психология обучения.* 2018;(1):110–121.
18. Собольников В.В. Менталитет, ментальность и этнопсихологические особенности китайцев. М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2024. 160 с.
19. Алдакимова О.В. Психологические особенности китайских студентов и их учет в организации образовательного процесса в педагогическом вузе. *Вестник Северо-Кавказского федерального университета.* 2020;(2):161–168. doi: 10.37493/2307-907X.2020.2.21
20. Меерзон Т.И., Лутовина Е.Е. Функциональная асимметрия мозга и адаптация студентов к учебному процессу. *Проблемы современного педагогического образования.* 2018;(2):221–224.
21. Мальцева С.А. Адаптация человека к окружающей среде и функциональная асимметрия головного мозга. *Педагогика. Общество. Право.* 2015;(3):48–52.
22. Николаева Е.И., Вергунов Е.Г. Функциональная асимметрия мозга и латеральные предпочтения: перезагрузка. Эволюционный, генетический, психофизиологический и психоло-

гический подходы к анализу. СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2020. 374 с.

23. Маслова Т.М., Покацкая А.В. Соотношение психоэмоционального состояния и уровня стрессоустойчивости личности. *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2020;9(2):351–353. doi: 10.26140/anip-2020-0902-0085

24. Погонишева И.А., Погонишев Д.А. Влияние полушарной организации мозга на процессы адаптации студентов северного вуза. *Вестник Нижневартковского государственного университета*. 2017;(4):100–104.

25. Александров А.Г., Лукьянёнков П.И. Изменение уровней тревожности студентов в условиях учебной деятельности. *Науч. обозрение. Мед. н.* 2016;(6):5–14.

26. Епишкин И.В., Виноградов М.А., Пилюгин В.А., Семенов Д.С. Исследование психоэмоционального напряжения студентов в условиях образовательного процесса. *Актуальные проблемы педагогики и психологии*. 2023;4(1):13–23.

27. Ежова Г.С. Особенности психоэмоционального состояния и уровня тревожности у студентов. *Актуальные проблемы педагогики и психологии*. 2022;3(11):18–24.

28. Зашихина В.В., Цыганок Т.В. Влияние климатогеофизических факторов на адаптационные возможности студентов вузов. *Науч. обозрение. Мед. н.* 2014;(3):532.

29. Макеева В.С., Баркалов С.Н., Герасимов И.В. Адаптация курсантов, обучающихся в образовательных учреждениях МВД России, средствами и методами физической рекреации. *Научный диалог*. 2016;(2):383–392.

## References

1. Farshatov R.S., Vil'danov T.R. On the psychoemotional state among foreign first-year students. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2021;(12–2):182–186. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2021.114.12.069

2. Zlobina Ju.I. Social and cultural techniques of integration of foreign students (on the example of chinese students of Altai State University). *Sotsial'naya integratsiya i razvitiye etnokul'tur v evraziyskom prostranstve = Social Integration and Development of Ethnic Cultures in the Eurasian Space*. 2019;2(8):179–186. [In Russian].

3. Gavrilov P.S. Foreign students in Russian universities: problems of adaptation (on example of Chinese students). *Poisk: Politika. Obshchestvovedeniye. Iskusstvo. Sotsiologiya. Kul'tura = Search: Politics. Social Studies. Art. Sociology. Culture*. 2021;(3):47–56. [In Russian].

4. Grigor'ev P.E., Khorseva N.I., Ovsyannikova N.M. The possibility of using the computer program “Local universal Monitoring” (lum) to assess

the psychophysiological adaptation of foreign students to study at Russian universities. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2015;4(20):22–25. [In Russian].

5. Spielberger C.D., Gorsuch, R.L., Lushene R.E., Vagg P.R., Jacobs G.A. Manual for the State-Trait-Anxiety Inventory: STAI (Form Y1 – Y2). CA: Consulting Psychologists Press, 1983. 36 p.

6. Khanin Ju.L. A brief guide to the application of the Spielberger scale of reactive and personal anxiety. Leningrad: LNIIFK, 1976. 40 p. [In Russian].

7. Tsagarelli Yu.A. System diagnostics and development of mental functions using the hardware and software complex “Activationometer AC-9K”. Kazan: Cognition, 2021. 385 p. [In Russian].

8. Maltseva A.S. Functional brain asymmetry in pre-school children performing analog or interactive augmented-reality tasks. *Nauchnyy rezul'tat. Pedagogika i psikhologiya obrazovaniya = The Scientific Result. Pedagogy and Psychology of Education*. 2023;9(2):68–82. [In Russian]. doi: 10.18413/2313-8971-2023-9-2-0-6

9. Tsaplina A.O. The study of psychoemotional state of adolescents that influence the process of self-realization in creative activity (hardware-software complex “Activaciones”). *Sovremennyye issledovaniya sotsial'nykh problem (elektronnyy nauchnyy zhurnal) = Modern Research on Social Problems (Electronic Scientific Journal)*. 2017;8(4–2):317–320. [In Russian]. doi: 10.12731/2218-7405-2017-4-2-317-320

10. Bleikher D.O. Personal anxiety in female archers aged 14–16. *Vestnik nauki = Bulletin of Science*. 2023;4(6):1124–1128. [In Russian].

11. Ibachadzhieva L.A. Anxiety as a psychological phenomenon: interpretation of the term, features of manifestation. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Scientific Research Journal*. 2021;11(4):45–49. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2021.113.11.128

12. Mikhailova O.B., Farennikova E.S. Anxiety characteristics of Russian and Chinese students studying online. *Psikhologiya obrazovaniya v polikul'turnom prostranstve = Psychology of Education in a Multicultural Space*. 2021;(3):15–26. [In Russian]. doi: 10.24888/2073-8439-2021-55-3-15-26

13. Harlamenkova N.E. Gender and gender differences in perceptions of psychological safety. *Sotsial'naya psikhologiya i obshchestvo = Social Psychology and Society*. 2015;6(2):51–60. [In Russian].

14. Tenjaeva O.V., Tobolevich O.A. Emotional manifestations in middle-aged people: gender differences. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Scientific Research Journal*. 2023;(1):77. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2023.127.142

15. Samokhin M.V. Interhemispheric asymmetry of the brain. *Sovremennaya terapiya v psikhiiatrii i nevrologii = Modern Therapy in Psychiatry and Neurology*. 2019;(1):22–25. [In Russian].

16. Sychev V.V., Shatrova N.V. Sex differences in the level of constant brain potential in the waking state and their pathophysiological assessment. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2019;(2):153. [In Russian].
17. Jioeva A.A. Brain hemispheres asymmetry within culture studies paradigm. *Psihologiya obucheniya = Psychology of Learning*. 2018;(1):110–121. [In Russian].
18. Sobol'nikov V.V. The mentality, mentality and ethnopsychological characteristics of the Chinese. Moscow: University textbook: INFRA-M, 2024. 160 p. [In Russian].
19. Aldakimova O.V. Psychological features of Chinese students and their account in the organization of the educational process at the pedagogical university. *Vestnik Severo-Kavkazskogo federal'nogo universiteta = Bulletin of the North Caucasus Federal University*. 2020;(2):161–168. [In Russian]. doi: 10.37493/2307-907X.2020.2.21
20. Meerzon T.I., Lutovina E.E. Functional asymmetry of the brain and adaptation of students to the educational process. *Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya = Problems of Modern Pedagogical Education*. 2018;(2):221–224. [In Russian].
21. Maltseva S.A. A functional asymmetry of the brain and a person's adaptation to the surrounding world. *Pedagogika. Obshchestvo. Pravo = Pedagogy. Society. Right*. 2015;(3):48–52. [In Russian].
22. Nikolaeva E.I., Vergunov E.G. Functional asymmetry of the brain and lateral preferences: reboot. Evolutionary, genetic, psychophysiological and psychological approaches to analysis. St. Petersburg: Publishing House of A.I. Herzen Russian State Pedagogical University, 2020. 374 p. [In Russian].
23. Maslova T.M., Pokatskaya A.V. Relationship of psychological state and level of personal stress stability of a person. *Azimet nauchnykh issledovaniy: pedagogika i psikhologiya = The Azimuth of Scientific Research: Pedagogy and Psychology*. 2020;9(2):351–353. [In Russian]. doi: 10.26140/anip-2020-0902-0085
24. Pogonysheva I.A., Pogonyshch D.A. Influence of hemispheric nature of the brain on the adaptation of northern university students. *Vestnik Nizhnevar-tovskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Nizhnevar-tovsk State University*. 2017;(4):100–104. In Russian].
25. Aleksandrov A.G., Lukyanenok P.I. Change of levels of anxiety of students in learning activities. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki = Scientific Review. Medical Sciences*. 2016;(6):5–14. In Russian].
26. Epishkin I.V., Vinogradov M.A., Pilyugin V.A., Semenov D.S. Research of the psycho-emotional tension of the students in an educational process. *Aktual'nye problemy pedagogiki i psikhologii = Actual Problems of Pedagogy and Psychology*. 2023;4(1):13–23. [In Russian].
27. Ezhova G.S. Features of the psychoemotional state and the level of anxiety in students. *Aktual'nye problemy pedagogiki i psikhologii = Actual Problems of Pedagogy and Psychology*. 2022;3(11):18–24. [In Russian].
28. Zashikhina V.V., Tsyganok T.V. The impact klimaticheskikh factors on the adaptive capacity of university students. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki = Scientific Review. Medical Sciences*. 2014;(3):532. [In Russian].
29. Makeeva V.S., Barkalov S.N., Gerasimov I.V. Adaptation of students studying in educational institutions of ministry of internal affairs of Russia by means and methods of physical recreation. *Nauchnyy dialog = Scientific Dialogue*. 2016;(2):383–392. [In Russian].

#### Сведения об авторах:

**Турбасова Наталья Вячеславовна**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3982-8908, e-mail: n.v.turbasova@utmn.ru  
**Биктимирова Альбина Маратовна**, ORCID: 0009-0001-8305-4228, e-mail: albina\_bik03@mail.ru  
**Елманова Нина Георгиевна**, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6073-0601, e-mail: elm-nina@yandex.ru  
**Баянова Анна Евгеньевна**, ORCID: 0009-0007-2016-0975, e-mail: b-a-e-84@mail.ru  
**Жданова Екатерина Васильевна**, д.м.н, проф., ORCID: 0000-0002-7938-5470, e-mail: zhdanova.e.v@bk.ru

#### Information about the authors:

**Natal'ja V. Turbasova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3982-8908, e-mail: n.v.turbasova@utmn.ru  
**Albina M. Biktimirova**, ORCID: 0009-0001-8305-4228, e-mail: albina\_bik03@mail.ru  
**Nina G. Elmanova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6073-0601, e-mail: elm-nina@yandex.ru  
**Anna E. Bayanova**, ORCID: 0009-0007-2016-0975, e-mail: b-a-e-84@mail.ru  
**Ekaterina V. Zhdanova**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7938-5470, e-mail: zhdanova.e.v@bk.ru

Поступила в редакцию 15.01.2025  
Принята к публикации 01.05.2025

Received 15.01.2025  
Accepted 01.05.2025

## Сопоставление результатов оценки физического развития с данными биоимпедансного исследования состава тела учащихся средней общеобразовательной школы

И.Е. Штина<sup>1,2</sup>, С.Л. Валина<sup>1</sup>, О.Ю. Устинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Роспотребнадзора  
614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

<sup>2</sup> Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России  
614000, г. Пермь, ул. Петровпавловская, 26

### Резюме

Оценка физического развития ребенка, в том числе состояния питания, по значению индекса массы тела не всегда объективна, так как не учитывает компонентный состав тела. Цель исследования – сопоставление результатов оценки физического развития с данными биоимпедансного исследования состава тела учащихся средней общеобразовательной школы. **Материал и методы.** Группы исследования составили 165 девочек и 170 мальчиков в возрасте 12 [10; 15] лет (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]). Всем детям выполнены оценка физического развития по значениям коэффициентов стандартного отклонения (standard deviation score, SDS) роста и индекса массы тела (ИМТ), биоимпедансный анализ компонентного состава тела. Проведен сравнительный анализ роста, ИМТ, доли жировой массы (ЖМ) и доли скелетно-мышечной массы (СММ) с учетом половой принадлежности и возраста. **Результаты.** Сопоставление SDS роста и SDS ИМТ, структуры отклонений результатов биоимпедансного анализа статистически значимых межгрупповых различий не выявило ( $p = 0,057–0,979$ ). В то же время установлено, что у девочек относительно мальчиков доля ЖМ статистически значимо больше (в 1,3 раза,  $p < 0,001$ ), а доля СММ меньше (в 1,2 раза,  $p < 0,001$ ). У девочек в 1,5 раза реже регистрировали низкие значения доли ЖМ ( $p = 0,024$ ) и в 1,4 раза реже высокие значения доли СММ, чем у мальчиков. Установлена прямая корреляция между величиной SDS ИМТ и долей ЖМ для обоих полов ( $r = 0,71–0,80$ ;  $p < 0,001$ ). **Заключение.** Оценка физического развития по значению SDS ИМТ коррелирует с данными компонентного состава тела. Биоимпедансный анализ состава тела может быть рекомендован как дополнительный метод оценки состояния питания детей и подростков.

**Ключевые слова:** физическое развитие, биоимпедансный анализ состава тела, учащиеся, половой диморфизм, возраст.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Штина И.Е., e-mail: shtina\_irina@fcrisk.ru

**Для цитирования.** Штина И.Е., Валина С.Л., Устинова О.Ю. Сопоставление результатов оценки физического развития с данными биоимпедансного исследования состава тела учащихся средней общеобразовательной школы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):89–96. doi: 10.18699/SSMJ20250309

## Comparison of the results of the assessment of physical development with the data of the bioimpedance study of the body composition of secondary school students

I.E. Shtina<sup>1,2</sup>, S.L. Valina<sup>1</sup>, O.Yu. Ustinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of Rosпотребнадзор  
614000, Perm, Monastyrskaya st., 82

<sup>2</sup> Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of Minzdrav of Russia  
614000, Perm, Petropavlovskaya st., 26

## Abstract

The assessment of a child's physical development, including nutritional status, by the value of the body mass index is not always objective, since it does not take into account the component composition of the body. The aim of the study is to compare the results of the assessment of physical development with the data of the bioimpedance study of the body composition of secondary school students. **Material and methods.** Study groups included 165 girls and 170 boys aged 12 [10; 15] years (median [lower quartile; upper quartile]). All children were assessed for physical development in accordance with height SDS (standard deviation score), body mass index (BMI) SDS and bioimpedance analysis of body component composition. A comparative analysis of growth, BMI, body fat (BF %) and skeletal muscle mass percentage (SMM %) was carried out, taking into account gender and age. **Results.** A comparison of growth SDS and BMI SDS, the structure of results of bioimpedance analysis deviations did not reveal statistically significant intergroup differences ( $p = 0.057-0.979$ ). At the same time, it was found that in girls, compared to boys, the BF% is statistically significantly higher (by 1.3 times,  $p < 0.001$ ), whereas the SMM % is less (1.2 times,  $p < 0.001$ ). Girls were 1.5 times less likely to have low LM values ( $p = 0.024$ ) and 1.4 times less likely to have high SMM values. A direct correlation was established between BMI SDS and the BF% in both sexes ( $r = 0.71-0.80$ ;  $p < 0.001$ ). **Conclusions.** The assessment of physical development by the value of BMI SDS correlates with data on the body component composition. Bioimpedance analysis of body composition can be recommended as an additional method for assessing the nutritional status of children and adolescents.

**Key words:** physical development, bioimpedance analysis of body composition, students, sexual dimorphism, age.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Shtina I.E., e-mail: shtina\_irina@fcrisk.ru

**Citation.** Shtina I.E., Valina S.L., Ustinova O.Yu. Comparison of the results of the assessment of physical development with the data of the bioimpedance study of the body composition of secondary school students. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):89–96. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250309

## Введение

Оценка физического развития является основным компонентом комплексной оценки состояния здоровья детей и подростков. В настоящее время ее осуществляют по значениям коэффициентов стандартного отклонения (standard deviation score, SDS) индекса массы тела (ИМТ) и роста согласно методическим рекомендациям «Оценка физического развития детей и подростков». Своевременное выявление отклонений физического развития позволит снизить риски формирования заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль играют нарушения питания [1–3]. Ученые отмечают актуальность исследований, направленных на выявление как ожирения, так и недостаточности питания [1, 4].

Оценка состояния питания по величине ИМТ не всегда объективна, так как не учитывает компонентный состав тела, особенно у детей пубертатного возраста [5–7], она в большей степени рекомендована при выполнении эпидемиологических исследований, в то время как использование метода биоимпедансного анализа компонентного состава тела является дополнительным, безопасным способом оценки состояния питания, результаты которого можно применять при динамическом контроле компонентного состава тела [3, 5, 8–10].

Цель исследования – сопоставление результатов оценки физического развития с данными

биоимпедансного исследования состава тела учащихся средней общеобразовательной школы.

## Материал и методы

В рамках одноцентрового одномоментного сравнительного исследования обследовано 335 учащихся 1–11-х классов средней общеобразовательной школы, в том числе 165 девочек (группа 1) и 170 мальчиков (группа 2) в возрасте 12 [10; 15] лет для обоих полов ( $p = 0,94$ ). Доля учащихся от каждой параллели классов составила 8–11 % от общего количества обследованных. Критерии включения в исследование: обучение в 1–11-м классе средней общеобразовательной школы, занятия спортом на 1-м и 2-м этапах спортивной подготовки, наличие информированного согласия на медицинское вмешательство, подписанного законными представителями (для детей в возрасте младше 14 лет) или подростком (для детей в возрасте старше 14 лет), отсутствие признаков острого инфекционного заболевания и/или признаков обострения хронического заболевания. Критерии исключения: отсутствие информированного согласия на медицинское вмешательство, наличие признаков острого инфекционного заболевания и/или признаков обострения хронического заболевания, занятие спортом выше 2-го этапа спортивной подготовки.

Всем детям и подросткам, включенным в исследование, проведено стандартное антропоме-

трическое исследование (измерение роста, массы тела, расчет индекса массы тела) с последующей интерпретацией параметров согласно стандартам ВОЗ, изложенным в Письме Минздрава России от 21.11.2017 № 15-2/10/2-8090 с методическими рекомендациями «Оценка физического развития детей и подростков». При оценке физического развития сигмальным методом «средний уровень» констатировали, если отклонение параметра от среднеарифметического значения не превышает  $\pm 1$  SDS, «ниже среднего» – от  $-1$  до  $-2$  SDS, «низкий» – менее  $-2$  SDS, «выше среднего» – от  $+1$  до  $+2$  SDS, «высокий» – более  $+2$  SDS. По стандартной методике выполнен биоимпедансный анализ состава тела при помощи анализатора ABC-01 «Медасс» (Россия) с оценкой содержания доли жировой массы (ЖМ) и доли скелетной мышечной массы (СММ), нормальными считали значения в пределах 25–75 перцентилей, выше нормы – значения более 75-го перцентиля, ниже нормы – значения менее 25-го перцентиля [11].

Исследование проведено с соблюдением действующих принципов медицинской этики, одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 1 от 06.02.2020).

Математическая и статистическая обработка результатов и построение графиков выполнены с применением программы *jamovi*. Межгрупповую разницу между значениями возраста, SDS ИМТ, SDS роста, доли ЖМ, доли СММ определяли путем сопоставления медиан, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Для сравнения частоты регистрации нормальных и отклоненных от нормы значений SDS ИМТ, SDS роста, доли ЖМ, доли СММ применен метод  $\chi^2$  Пирсона. Связь

между количественными и номинальными признаками определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ) и Крамера ( $V$ ) соответственно. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## Результаты

Оценка абсолютного показателя роста показала статистически значимо большее значение у мальчиков относительно девочек при отсутствии разницы между значениями SDS роста (табл. 1). Статистически значимых межгрупповых различий в структуре результатов оценки роста по значению SDS не выявлено; практически у 2/3 школьников он соответствует нормальному значению, среди выявленных отклонений чаще всего регистрировали SDS роста выше среднего, в 1,6 раза чаще встречающееся у лиц мужского пола относительно женского (табл. 2). Сравнение абсолютных значений ИМТ не установило статистически значимых различий между группами исследования при сравнении как абсолютного значения ИМТ ( $p = 0,920$ ), так и SDS ИМТ ( $p = 0,427$ ) (см. табл. 1). Нормальное значение ИМТ регистрировали с близкой частотой у лиц женского и мужского пола; как избыточную массу тела, так и ожирение выявляли у каждого седьмого ребенка, а недостаточность питания установлена в единичных случаях; статистически значимой межгрупповой разницы в структуре выявленных отклонений не обнаружено (см. табл. 1).

Установлено, что у девочек относительно мальчиков доля ЖМ статистически значимо больше (в 1,3 раза), а доля СММ – меньше (в 1,2 раза) (см. табл. 2). Оценка структуры результатов

**Таблица 1.** Показатели физического развития обследованных

**Table 1.** Physical development parameters in the examined subjects

| Показатель                       | Группа 1           | Группа 2           | $p$   |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Рост, см                         | 156 [142; 164]     | 157 [141; 172]     | 0,039 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>           | 18,8 [16,4; 21,4]  | 18,5 [16,5; 22,4]  | 0,920 |
| SDS ИМТ:                         | 0,15 [-0,64; 0,85] | 0,22 [-0,73; 1,11] | 0,427 |
| норма                            | 125 (75,8)         | 114 (67,1)         | 0,101 |
| избыточная масса тела, $n$ (%)   | 22 (13,3)          | 25 (14,7)          | 0,838 |
| ожирение, $n$ (%)                | 14 (8,5)           | 25 (14,7)          | 0,109 |
| недостаточность питания, $n$ (%) | 4 (2,4)            | 6 (3,5)            | 0,785 |
| SDS роста:                       | 0,42 [-0,23; 0,89] | 0,4 [-0,36; 1,12]  | 0,909 |
| норма, $n$ (%)                   | 112 (67,9)         | 104 (61,2)         | 0,243 |
| высокорослость, $n$ (%)          | 10 (6,1)           | 7 (4,1)            | 0,575 |
| рост выше среднего, $n$ (%)      | 26 (15,8)          | 42 (24,7)          | 0,057 |
| рост ниже среднего, $n$ (%)      | 15 (9,1)           | 16 (9,4)           | 0,930 |
| низкорослость, $n$ (%)           | 2 (1,2)            | 1 (0,6)            | 0,979 |

**Таблица 2.** Результаты биоимпедансного анализа состава тела обследованных

**Table 2.** Results of bioelectrical impedance analysis of body composition in the examined subjects

| Показатель                  | Группа 1             | Группа 2             | <i>p</i> |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Доля ЖМ, %:                 | 23,1<br>[18,6; 30,2] | 17,6<br>[12,3; 24,4] | <0,001   |
| выше нормы,<br><i>n</i> (%) | 49 (29,7)            | 40 (23,5)            | 0,248    |
| норма, <i>n</i> (%)         | 79 (47,9)            | 72 (42,4)            | 0,365    |
| ниже нормы,<br><i>n</i> (%) | 37 (22,4)            | 58 (34,1)            | 0,024    |
| Доля СММ, %:                | 46,5<br>[38; 49,7]   | 55,8<br>[50,4; 59]   | <0,001   |
| выше нормы,<br><i>n</i> (%) | 80 (48,5)            | 117 (68,8)           | <0,001   |
| норма, <i>n</i> (%)         | 68 (41,2)            | 33 (19,4)            | <0,001   |
| ниже нормы,<br><i>n</i> (%) | 17 (10,3)            | 20 (11,8)            | 0,801    |

биоимпедансного анализа по значению доли ЖМ показала, что повышенные (более 75-го процента) и нормальные значения встречались с близкой частотой, а низкие (меньше 25-го процента) в 1,5 раза чаще наблюдались у мальчиков ( $p = 0,024$ ) (см. табл. 2). У девочек в 1,4 раза реже регистрировали высокие значения доли СММ, низкие значения выявляли с близкой частотой в обеих группах (см. табл. 2).

В ходе дальнейшего анализа установлено, что при нормальной величине SDS ИМТ повышенное значение доли ЖМ у девочек регистрировали в 4,8 раза чаще, чем у мальчиков (соответственно 14,4 и 4,8 % случаев,  $\chi^2=10,2$ ,  $p = 0,002$ ), между данными показателями установлена прямая корреляционная связь для обоих полов ( $r = 0,71-0,80$ ,  $p < 0,001$ ).

С целью лучшего понимания половозрастного диморфизма физического развития и компонентного состава тела построены графики значений SDS ИМТ, SDS роста, доли ЖМ и доли СММ в различные возрастные периоды в зависимости от пола, которые наглядно демонстрируют половые различия компонентного состава тела в разные возрастные периоды при видимом отсутствии этих различий по значению SDS ИМТ (рисунок).

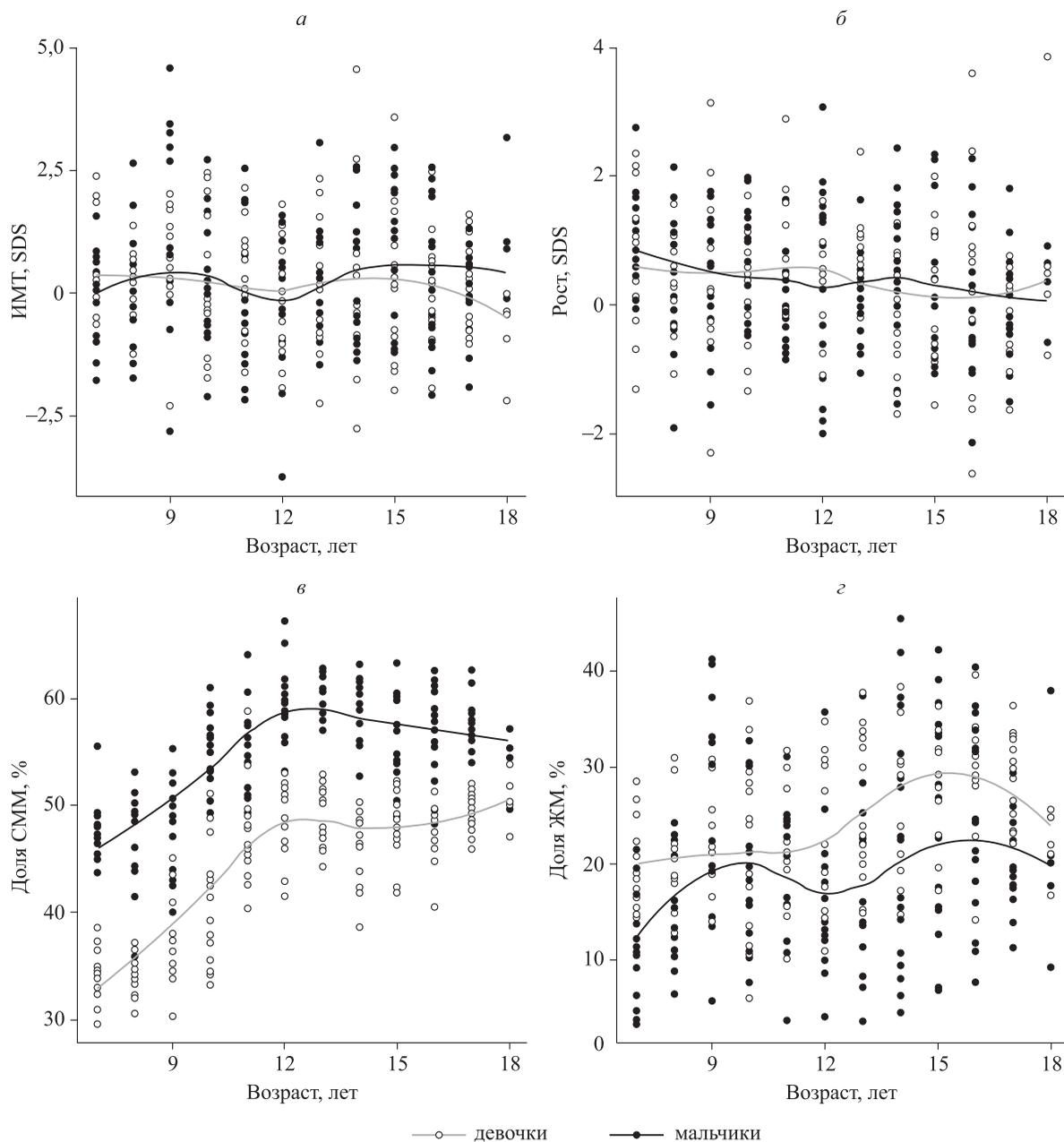
## Обсуждение

При оценке физического развития по значению SDS роста статистически значимых половых различий нами не установлено, что пересекается с результатами других исследований [4]. Аналогично результатам Л.Л. Липановой и соавт., изучавших физическое развитие школьников

Екатеринбурга, в настоящем исследовании выраженных различий в полученной частоте нарушений роста не обнаружено, в обеих работах нормальный рост регистрировали примерно в 60 %, низкие значения – в 10 % случаев [12].

При сопоставлении частоты выявления нарушений физического развития по величине SDS ИМТ нами, как и Л.Л. Липановой и соавт., половых отличий не установлено, однако частоту нормальных значений ИМТ мы регистрировали чаще (соответственно 71,3 и 53,7 % случаев), при этом в работе [12] данные сравнивали с региональными нормативами, а не с международными рекомендациями. Полученные нами результаты оценки питания по значению SDS ИМТ сопоставимы с результатами исследования физического развития школьников, представленными Научным центром здоровья детей, выполненного с учетом требований ВОЗ [13, 14]. Исследователями значения SDS ИМТ больше +1 SDS зарегистрированы у каждого третьего–четвертого ребенка и с большей частотой у лиц мужского пола при единичных случаях выявления SDS ИМТ менее –2 SDS, что коррелирует с результатами настоящей работы. Кроме того, дополнительный анализ оценки физического развития не выявил принципиальных отличий в распределении антропометрических показателей по значению SDS роста. По данным Научного центра здоровья детей, частота встречаемости SDS роста более +1 выше, чем –1, и чаще регистрируется у мальчиков относительно девочек [13, 14].

Сопоставление результатов настоящего исследования с данными других работ показало неоднозначность распространенности недостаточности питания среди детского и подросткового населения от единичных случаев до 26 % [4, 13]. При анализе структуры компонентного состава тела установлено, что избыточное содержание доли ЖМ встречается с близкой частотой у девочек и мальчиков (соответственно 29,7 и 23,5 %) и пересекается с результатами оценки питания по SDS ИМТ (соответственно 21,8 и 29,4 %). Высокая результативность использования показателя SDS ИМТ для оценки питания у детей и подростков подтверждается тесной прямой корреляцией, установленной в рамках настоящего исследования. В то же время следует отметить, что при оценке питания по SDS ИМТ недостаточность питания выявлена в единичных случаях, в то время как по результатам биоимпедансного анализа состава тела недостаточность доли ЖМ установлена у каждой четвертой или пятой девочки и у каждого третьего мальчика, что указывает на важность применения последнего, так как дефи-



Значения SDS ИМТ (а), SDS роста (б), доли СММ (в) и доли ЖМ (г) в зависимости от возраста учащихся  
 Values of body mass index SDS (а), growth SDS(б), skeletal muscle mass (в) and body fat percentage (г) depending on age of school student

цит жирового компонента состава тела имеет негативные последствия для обоих полов [15, 16].

Половозрастной диморфизм компонентного состава тела наглядно иллюстрируют представленные графики (см. рисунок); у мальчиков в возрасте 12–13 лет, соответствующем половому созреванию, зарегистрировано максимальное значение доли СММ при минимальном содержании доли ЖМ. Соотношение графиков, отражающих компонентный состав тела, с графиками

значения SDS ИМТ в различные возрастные периоды у лиц мужского и женского пола, согласно которым половой диморфизм не выражен, указывает на важность применения биоимпедансного анализа состава тела [17–19].

### Ограничение исследования

Исследование выполнено на детях и подростках, проживающих на территории Пермского края,

результаты затруднительно интерполировать на лиц, проживающих на других территориях РФ.

## Заключение

При сопоставлении оценки физического развития по значению SDS роста и SDS ИМТ половых различий не выявлено ( $p = 0,057-0,979$ ). Оценка состояния питания при определении физического развития по значению SDS ИМТ обеспечивает мониторинг распространения избытка массы тела и ожирения. При сопоставлении оценки компонентного состава тела установлено, что у лиц женского пола относительно лиц мужского пола в возрасте 7–18 лет в 1,5 раза реже выявляется недостаточное содержание доли ЖМ и в 1,4 раза реже – высокое содержание доли СММ. Биоимпедансный анализ состава тела может быть применен педиатрами и врачами по медицинской профилактике как дополнительный метод оценки состояния питания у детей и подростков обоих полов.

## Список литературы

1. Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я., Мусаева О.И., Сляпцова Т.Н., Чистякова М.В., Рогозин С.С., Пахомова М.А., Кравцова А.А. Роль конституции человека в формировании дефицита и избытка массы тела у детей различного возраста. *Педиатр.* 2020;11(2):33–42. doi: 10.17816/PED11233-42
2. Чубаров Т.В., Петеркова В.А., Батищева Г.А., Жданова О.А., Шаршова О.Г., Артющенко А.И., Бессонова А.В. Характеристика уровня артериального давления у детей с различной массой тела. *Ожирение и метаболизм.* 2022;19(1):27–34. doi: 10.14341/omet12721
3. Бекезин В.В., Дружинина Т.В., Пересецкая О.В., Цветная И.Н., Олейникова В.М., Волкова Е.А., Козлова Л.В. Некоторые аспекты результатов биоимпедансного анализа в рамках ретроспективного лонгитудинального исследования детей школьного возраста г. Смоленска. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2019;18(3):183–188.
4. Мартинчик А.Н., Лайкам К.Э., Козырева Н.А., Михайлов Н.А., Кешабянц Э.Э., Батурин А.К., Смирнова Е.А. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей. *Вопр. питания.* 2022;91(3):64–72. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-3-64-72
5. Гирш Я.В., Герасимчик О.А. Роль и место биоимпедансного анализа в оценке состава тела детей и подростков с различной массой тела. *Бюл. сиб. мед.* 2018;17(2):121–132. doi: 10.20538/1682-0363-2018-2-121-132
6. Wells J.C., Coward W.A., Cole T.J., Davies P.S. The contribution of fat and fat-free tissue to body mass index in contemporary children and the reference child.

*Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002;26(10):1323–1328. doi: 10.1038/sj.ijo.0802077

7. McCarthy H.D., Ellis S.M., Cole T.J. Central overweight and obesity in British youth aged 11–16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *BMJ.* 2003;326(7390):624. doi: 10.1136/bmj.326.7390.624

8. Герасимчик О.А., Гирш Я.В. Композиционный состав тела у детей и подростков с ожирением. *Трансляц. мед.* 2019;6(1):51–57. doi: 10.18705/2311-4495-2019-6-1-51-57

9. Ахмедова Р.М., Софронова Л.В., Корюкина И.П. Диагностическая значимость клинических и инструментальных показателей при ожирении у детей и подростков. *Перм. мед. ж.* 2013;30(4):67–73.

10. Larsen M.N., Krusturup P., Araújo Póvoas S.C., Castagna C. Accuracy and reliability of the InBody 270 multi-frequency body composition analyser in 10–12-year-old children. *PLoS One.* 2021;16(3):e0247362. doi: 10.1371/journal.pone.0247362

11. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., Николаев Д.В., Старунова О.А., Черных С.П., Ерюкова Т.А., Колесников В.А., Мельниченко О.А., Пономарёва Е.Г. Биоимпедансное исследование состава тела населения России М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 493 с.

12. Липанова Л.Л., Бабилова А.С., Насыбуллина Г.С., Попова О.С. Современные особенности физического развития школьников Екатеринбурга. *Гигиена и сан.* 2019;98(3):301–307. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-3-301-307

13. Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.В., Макарова С.Г. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования. *Педиатр. фармакол.* 2018;15(4):333–342. doi: 10.15690/pf.v15i4.1948

14. Ходжиева М.В., Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Бушуева Т.В., Мельничук О.С., Некрасова С.В. Оценка физического развития детей младшего школьного возраста (7–10 лет): результаты когортного исследования. *Педиатр. фармакол.* 2016;13(4):362–366. doi: 10.15690/pf.v13i4.1608

15. Литвицкий П.Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций щитовидной и паращитовидных желез. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2012;11(1):61–75. doi: 10.15690/vsp.v11i1.134

16. Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Москвичева Ю.Б., Табеева Г.И. Особенности метаболического и пищевого статуса пациенток с функциональной гипоталамической аменореей. *Гинекология.* 2017; 19(2):15–18.

17. Стародубов В.И., Мельников А.А., Руднев С.Г. О половом диморфизме роста-весовых показателей и состава тела российских детей и подростков в возрасте 5–18 лет: результаты

массового популяционного скрининга. *Вестн. ПАМН*. 2017;72(2):134–142. doi: 10.15690/vramn758

18. Shypailo R.J., Wong W.W. Fat and fat-free mass index references in children and young adults: assessments along racial and ethnic lines. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020;112(3):566–575. doi: 10.1093/ajcn/nqaa128

19. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F., Malumbres Chacón M., Moreno González P., Ahmed-Mohamed L., Urretavizcaya-Martínez M. Reference values of fat mass index and fat-free mass index in healthy Spanish adolescents. *Nutr. Hosp.* 2020;37(5):902–908. doi: 10.20960/nh.03161

## References

1. Yerkudov V.O., Pugovkin A.P., Volkov A.Ya., Musayeva O.I., Slyaptsova T.N., Chistyakova M.V., Rogozin S.S., Pakhomova M.A., Kravtsova A.A. The role of human constitutional type in forming of body mass excess and deficit in children of various ages. *Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(2):33–42. [In Russian]. doi: 10.17816/PED11233-42

2. Chubarov T.V., Peterkova V.A., Batishcheva G.A., Zhdanova O.A., Sharshova O.G., Artyushchenko A.I., Bessonova A.V. Characteristics of blood pressure level in children with different body weight. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):27–34. [In Russian]. doi: 10.17816/PED11233-42 10.14341/omet12721

3. Bekezin V.V., Druzhinina T.V., Peresetskaya O.V., Tsvetnaya I.N., Oleinikova V.M., Volkova E.A., Kozlova L.V. Some aspects of results of bioimpedance analysis within the retrospective longitudinal study of children of school agency of Smolensk. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;3:183–188 [In Russian].

4. Martinchik A.N., Laikam K.E., Kozyreva N.A., Mikhailov N.A., Keshabyants E.E., Baturin A.K., Smirnova E.A. Prevalence of overweight and obesity in children. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2022; 91(3):64–72. [In Russian]. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-3-64-72

5. Girsh Ya.V., Gerasimchik O.A. The role and place of bioimpedance analysis assessment of body composition of children and adolescents with different body mass. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(2):121–132. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2018-2-121-132

6. Wells J.C., Coward W.A., Cole T.J., Davies P.S. The contribution of fat and fat-free tissue to body mass index in contemporary children and the reference child. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002;26(10):1323–1328. doi: 10.1038/sj.ijo.0802077

7. McCarthy H.D., Ellis S.M., Cole T.J. Central overweight and obesity in British youth aged 11–16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *BMJ*. 2003;326(7390):624. doi: 10.1136/bmj.326.7390.624

8. Gerasimchik O.A., Girsh Ya.V. Compositional composition of the body in obese children and adolescents. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2019;6(1):51–57. [In Russian]. doi: 10.18705/2311-4495-2019-6-1-51-57

9. Akhmedova R.M., Sofronova L.V., Koryukina I.P. Diagnostic significance of clinical and instrumental indices in children and adolescent obesity. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2013;30(4):67–73. [In Russian].

10. Larsen M.N., Krstrup P., Araújo Póvoas S.C., Castagna C. Accuracy and reliability of the InBody 270 multi-frequency body composition analyser in 10–12-year-old children. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247362. doi: 10.1371/journal.pone.0247362

11. Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A., Nikolaev D.V., Starunova O.A., Chernykh S.P., Eryukova T.A., Kolesnikov V.A., Melnichenko O.A., Ponomareva E.G. Bioimpedance study of body composition in the Russian population. Moscow, 2014. 493 p. [In Russian].

12. Lipanova L.L., Babikova A.S., Nasybullina G.M., Popova O.S. Modern specific features of the physical development of school students of Yekaterinburg. *Gigiya i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2019;98(3):301–307. [In Russian]. doi:10.18821/0016-9900-2019-98-3-301-307

13. Namazova-Baranova L.S., Yeletskaya K.A., Kaytukova E.V., Makarova S.G. Evaluation of the physical development of children of secondary school age: an analysis of the results of a cross-sectional study. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2018;15(4):333–342. [In Russian]. doi: 10.15690/pf.v15i4.1948

14. Khodzhieva M.V., Skvortsova V.A., Borovik T.E., Namazova-Baranova L.S., Margieva T.V., Bushueva T.V., Melnichuk O.S., Nekrasova S.V. Evaluating the physical development of early age schoolchildren (7–10 years): cohort study results. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2016;13(4):362–366. [In Russian]. doi: 10.15690/pf.v13i4.1608

15. Litvitskii P.F. Endocrine pathology. Etiology and pathogenesis of endocrinopathy: dysfunction of thyroid and parathyroid glands. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(1):61–75. [In Russian]. doi: 10.15690/vsp.v11i1.134

16. Chernukha G.E., Gusev D.V., Moskvicheva Yu.B., Tabeeva G.I. Characteristic of the metabolic and nutritional status of patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Ginekologiya = Gynecology*. 2017;19(2):15–18. [In Russian].

17. Starodubov V.I., Melnikov A.A., Rudnev S.G. Sexual dimorphism of height-weight indices and body composition in Russian children and adolescents aged 5–18 years: The results of mass population screening. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*

= *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(2):134–142 [In Russian]. doi: 10.15690/vramn758

18. Shypailo R.J., Wong W.W. Fat and fat-free mass index references in children and young adults: assessments along racial and ethnic lines. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020;112(3):566–575. doi: 10.1093/ajcn/nqaa128

19. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F., Malumbres Chacón M., Moreno González P., Ahmed-Mohamed L., Urretavizcaya-Martínez M. Reference values of fat mass index and fat-free mass index in healthy Spanish adolescents. *Nutr. Hosp.* 2020;37(5):902–908. doi: 10.20960/nh.03161

**Сведения об авторах:**

**Штина Ирина Евгеньевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5017-8232, e-mail: shtina\_irina@fcrisk.ru

**Валина Светлана Леонидовна**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1719-1598, e-mail: doc.valina@yandex.ru

**Устинова Ольга Юрьевна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9916-5491, e-mail: ustinoва@fcrisk.ru

**Information about the authors:**

**Irina E. Shtina**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5017-8232, e-mail: shtina\_irina@fcrisk.ru

**Svetlana L. Valina**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1719-1598, e-mail: doc.valina@yandex.ru

**Olga Yu. Ustinova**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9916-5491, e-mail: ustinoва@fcrisk.ru

*Поступила в редакцию 27.11.2024*

*После доработки 05.02.2025*

*После повторной доработки 22.04.2025*

*Принята к публикации 23.04.2025*

*Received 27.11.2024*

*Revision received 05.02.2025*

*Second revision received 22.04.2025*

*Accepted 23.04.2025*

## Влияние ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 на экспрессию CDH2 и CD24 в опухолевых клетках при раке молочной железы

С.А. Архипов<sup>1,2</sup>, Е.Д. Мангазеева<sup>1,2</sup>, В.В. Архипова<sup>1</sup>, А.П. Богачук<sup>3</sup>, В.М. Липкин<sup>3</sup>,  
А.И. Аутеншлюс<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>2</sup> ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>3</sup> ГНЦ РФ «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН  
117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

### Резюме

Разработка и исследование средств, способных снижать злокачественность опухолей, представляет собой одно из наиболее перспективных направлений в дифференцировочной терапии рака молочной железы (РМЖ). Поскольку полноразмерный фактор дифференцировки HLDF повышает степень дифференцировки клеток инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа, его можно рассматривать в качестве перспективного средства для дифференцировочной терапии РМЖ. Недостатком полноразмерного HLDF является его быстрая биодegradация в организме. Для защиты от гидролиза синтезирована ацетил-амидная форма пептида – HLDF-6. Однако влияние HLDF-6 на дифференцировку клеток РМЖ остается еще не ясным. Цель исследования – изучение влияния ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 на экспрессию кластеров дифференцировки CD24 и CDH2 в клетках РМЖ с учетом различий молекулярно-генетических подтипов опухоли. **Материал и методы.** Исследование проводили на биоптатах РМЖ 33 пациенток с использованием методов культур тканей и иммуногистохимии. **Результаты.** Установлено, что внесение HLDF-6 в культуру приводит к уменьшению доли клеток, экспрессирующих CD24 и CDH2, в образцах РМЖ при люминальных подтипах РМЖ: люминальном А (LA) и люминальном В HER2-негативном (LB). В меньшей степени этот эффект проявлялся при изучении образцов с тройным негативным подтипом РМЖ (TN). Результаты ROC-анализа показали, что молекулы CDH2 и CD24 являются значимыми предикторами для оценки эффекта стимуляции дифференцировки клеток РМЖ различных подтипов. **Заключение.** Исследование указывает на перспективность использования ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 для дифференцирующей терапии у пациенток с LA и LB HER2-негативными подтипами РМЖ.

**Ключевые слова:** молекулярно-генетические подтипы рака молочной железы, экспрессия CD24 и CDH2, ацетил-амидная форма синтетического пептида HLDF-6.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 125031203556-7) с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ» ФИЦ ФТМ.

**Автор для переписки.** Архипов С.А., e-mail: arhipowsergei@yandex.ru

**Для цитирования.** Архипов С.А., Мангазеева Е.Д., Архипова В.В., Богачук А.П., Липкин В.М., Аутеншлюс А.И. Влияние ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 на экспрессию CDH2 и CD24 в опухолевых клетках при раке молочной железы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):97–103. doi: 10.18699/SSMJ20250310

## The effect of the acetyl-amide form of the synthetic peptide HLDF-6 on the CDH2 and CD24 expression in breast cancer

S.A. Arkhipov<sup>1,2</sup>, E.D. Mangazeeva<sup>1,2</sup>, V.V. Arkhipova<sup>1</sup>, A.P. Bogachuk<sup>3</sup>, V.M. Lipkin<sup>3</sup>,  
A.I. Autenshlyus<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

<sup>2</sup> Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine  
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

<sup>3</sup> Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS  
117997, Moscow, Miklukho-Maklaya sr., 16/10

## Abstract

The development and research of drugs capable of reducing the malignancy of tumors is one of the most promising areas in the differentiation therapy of breast cancer (BC). As the full-size differentiation factor (HLDF) significantly contributes to enhancing the differentiation level of invasive breast carcinoma cells of a non-specific type, it can be considered as a promising tool for differentiating therapy of BC. The disadvantage of full-size HLDF is its rapid biodegradation in the body. In this regard, the acetyl-amide form of the peptide (HLDF-6) was synthesized to protect against hydrolysis. However, the effect of this HLDF-6 on breast cancer cell differentiation remains unclear. Aim of the study was to investigate the effect of the acetyl-amide form of the synthetic peptide HLDF-6 on the expression of CD24 and CDH2 clusters of differentiation in BC cells, taking into account differences in molecular genetic subtypes of the tumor. **Material and methods.** The study was conducted on BC biopsies of 33 patients using the methods of tissue cultures and immunohistochemistry. **Results.** It was found that the use of the acetyl-amide form of the synthetic peptide HLDF-6 leads to a decrease in the proportion of cells expressing CD24 and CDH2 in BC samples with luminal subtypes of breast cancer: luminal A (LA) and luminal B HER2-negative (LB). To a lesser extent, this effect was manifested in the study of samples of patients with triple negative subtype of breast cancer (TN). The results of the ROC analysis showed that CDH2 and CD24 molecules are significant predictors for evaluating the effect of stimulating the differentiation of low-grade breast cancer cells within various subtypes of BC. **Conclusions.** The study indicates the prospects of using the acetyl-amide form of the synthetic peptide HLDF-6 for differentiating therapy in patients with LA and LB HER2-negative subtypes of BC.

**Key words:** molecular genetic subtypes of breast cancer, expression of CD24 and CDH2, acetyl-amide form of synthetic peptide HLDF-6.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The work was carried out within the framework of the state assignment (No. 125031203556-7) using the equipment of the Proteomic Analysis Collective Use Center of FTM.

**Correspondence author.** Arkhipov S.A., e-mail: arhipowsergei@yandex.ru

**Citation.** Arkhipov S.A., Mangazeeva E.D., Arkhipova V.V., Bogachuk A.P., Lipkin V.M., Autenshlyus A.I. The effect of the acetyl-amide form of the synthetic peptide HLDF-6 on the CDH2 and CD24 expression in breast cancer. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):97–103. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250310

## Введение

Низкодифференцированные опухоли молочной железы характеризуются более агрессивным течением и менее благоприятным прогнозом. В этой связи в последние десятилетия активно ведутся исследования по созданию и изучению средств дифференцировочной терапии рака молочной железы (РМЖ). Исследователи предлагают разные методические подходы, основанные на использовании веществ, различных по своей природе и механизмах действия [1–4]: производные ретиноевой кислоты; ингибиторы ДНК-метилтрансфераз (DNMTi), способствующие восстановлению экспрессии генов-супрессоров опухолей; ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi); молекулы, воздействующие на сигнальные пути Hedgehog, Notch и Wnt и индуцирующие дифференцировку через модуляцию микроРНК и

активацию других факторов, участвующих в эпигенетической регуляции активности генов [5]. В своей экспериментальной работе S. Mukherjee et al. [6] показали важную роль белка ZMYND8 в индукции дифференцировки клеток РМЖ через его способность связывать гистоны H4K16Ac и H3K36Me2. Другими авторами получены обнадеживающие результаты применения селективной дифференцированной терапии некоторыми ингибиторами HDAC при РМЖ и раке печени [7, 8]. Таким образом, дифференцировочная терапия предполагает использование лекарственных средств, которые воздействуют на различные механизмы, отвечающие за клеточную пролиферацию, миграцию и агрессивность опухолевых клеток, что в итоге может способствовать улучшению ответа на стандартные методы лечения, такие как химиотерапия или лучевая терапия [9,

10]. Однако практически все исследования, проводящиеся в этом направлении, находятся еще на стадии предварительной разработки. К настоящему времени достаточно убедительная доказательная база использования дифференцировочной терапии при РМЖ получена только в отношении полностью транс-ретиноевой кислоты и ее производных, таких как 9-цис- и 13-цис-ретиноевая кислота, которые связываются с гетеродимером RAR-RXR, индуцируя дифференцировку опухолевых клеток [5, 10].

Известен фактор дифференцировки HLDF (human leukemia differentiation factor), выделенный из культуральной среды клеток линии HL-60 (линия клеток промиелоцитарного лейкоза человека), обработанных ретиноевой кислотой. Показано, что этот полноразмерный фактор HLDF способствует повышению степени дифференцировки клеток РМЖ (инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа) [11]. Его существенным недостатком, выявленным в дальнейших исследованиях, является быстрая биодegradация в организме. По этой причине была синтезирована ацетил-амидная форма пептида – HLDF-6, лишенная данного недостатка, но обладающая аналогичной дифференцировочной активностью в отношении клеток РМЖ [12]. Однако механизмы влияния HLDF-6 на РМЖ до сих пор остаются неясными и требуют дальнейшего исследования.

При РМЖ наблюдается повышенная экспрессия N-кадгерина (CDH2), которая способствует нарушению межклеточной адгезии и инвазии опухолевых клеток в окружающие ткани [13, 14]. Увеличение экспрессии CDH2 часто свидетельствует о более агрессивных формах рака, ассоциируется со степенью злокачественности опухоли, что делает его важным прогностическим маркером [15]. Повышенный уровень экспрессии кластера дифференцировки CD24 ассоциирован с метастазированием и со стволовыми клетками РМЖ, что потенциально указывает на формирование и развитие более рецидивирующих и устойчивых к терапии злокачественных опухолей [16–19]. Возможность применения модуляции экспрессии CDH2 и CD24 в качестве терапевтической стратегии дифференцировочной терапии рака ранее не исследовалась. В связи с вышесказанным нами изучено влияние ацетил-амидной формы синтетического HLDF-6 на дифференцировочный потенциал клеток РМЖ, который оценивали по изменению степени экспрессии CD24 и CDH2.

Цель исследования – изучение влияния ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 на экспрессию молекулярно-клеточных

маркеров в клетках РМЖ различных молекулярно-генетических подтипов, характеризующих степень их злокачественности, для формирования основы использования пептида в дифференцирующей терапии РМЖ.

## Материал и методы

Материалом исследования служили биоптаты 33 женщин с РМЖ II степени злокачественности, проходивших лечение в онкологическом отделении Новосибирской городской больницы № 1. Критерии включения: гистологический тип опухоли – инвазивная карцинома неспецифического типа, размер T1 и T2, степень G2, отсутствие неoadьювантной терапии до взятия материала на исследование и онкологических заболеваний другой локализации. Критерии исключения: признаки метастазирования в отдаленные органы, наличие сопутствующих гормональных и обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Пациентки разделены на три группы в зависимости от молекулярно-генетического подтипа РМЖ [20]: с люминальным А (LA), люминальным В HER2-негативным (LB) и тройным негативным подтипом (TN).

Исследование одобрено этическим комитетом ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 2016-3 от 15.03.2016) и выполнено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации ВМА. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в проведении исследования.

Биоптаты опухоли объемом 8 мм<sup>3</sup>, полученные с помощью трепанобиопсии, помещали в два флакона и инкубировали при 37 °С в течение 72 ч. В первый флакон вносили биоптат с 1 мл среды DMEM-F12, во второй – биоптат в 1 мл среды DMEM-F12 с добавлением 20 мкг HLDF-6. По истечении времени инкубирования для проведения иммуногистохимического анализа образцы РМЖ фиксировали в нейтральном формалине, обезжировали и заливали парафином. Парафиновые срезы депарафинизировали и регидратировали в ксилоле и этаноле по стандартной методике. В исследовании использовали антитела к следующим маркерам клеточной дифференцировки: CDH2 (С.п. PAB481Hu02, Cloud-Clone Corp., США), CD24 (С.п. 551133/HIS50, BD Biosciences, США). Для визуализации исследуемых маркеров применяли систему VECTASTAIN ABC Kit (PK-7200, Vector Laboratories, США). После дополнительного окрашивания гематоксилином и эозином срезы заключали в бальзам. Полученные образцы РМЖ исследовали с применением морфометри-

ческого комплекса на базе микроскопа Микромед 2в.3-20 (Россия) и цифровой CMOS-камеры Aptina MT9J003 (Китай), определяли долю клеток, экспрессирующих CDH2 и CD24. Наличие эффекта стимуляции дифференцировки клеток в образцах РМЖ после воздействия HLDF-6 определяли по увеличению и снижению относительного содержания высокодифференцированных и низкодифференцированных опухолевых клеток соответственно [12].

Для анализа различий между исследуемыми группами образцов применяли непараметрический критерий согласованных пар Уилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1–Q3]). Вычисления проводили с использованием программного обеспечения Statistica v. 7. ROC-анализ данных выполнялся с помощью программы IBM SPSS Statistics v.22 (США).

## Результаты

В табл. 1 представлены оценки различий между образцами РМЖ (LA, LB и TN) по экспрессии CDH2 и CD24 после культивирования в среде, не содержащей и содержащей HLDF-6. Исследование показало, что HLDF-6 достоверно снижает относительное содержание опухолевых клеток, экспрессирующих CD24 и CDH2 в образцах РМЖ при всех исследованных его подтипах. Наименьший эффект такого влияния был выявлен при изучении образцов пациенток с тройным негативным подтипом РМЖ.

В табл. 2 представлены результаты ROC-анализа двух групп пациенток с различными молекулярно-генетическими подтипами, с наличием и отсутствием эффекта стимуляции дифференцировки клеток РМЖ, по экспрессии CDH2 и CD24 в образцах РМЖ. Установлено, что модель с хорошим качеством (площадь под кривой (AUC) > 0,7), характеризующая различия между образцами LA

по наличию или отсутствию стимуляции дифференцировки клеток РМЖ, формируется по показателю экспрессии CDH2 после воздействия HLDF-6 (AUC = 0,719). Модель с высокой асимптотической значимостью ( $p = 0,002$ ) и отличным качеством (AUC > 0,9), характеризующая различия между образцами РМЖ по наличию или отсутствию стимуляции дифференцировки клеток РМЖ, формировалась по показателю экспрессии CD24 после воздействия HLDF-6 (AUC = 0,952). Аналогичные модели с хорошим (AUC > 0,7) и отличным качеством (AUC > 0,9), характеризующие различия между образцами РМЖ TN по наличию или отсутствию стимуляции дифференцировки опухолевых клеток РМЖ, формировались по показателям экспрессии CD24 в отсутствие HLDF-6 (AUC = 0,800;  $p = 0,016$ ) и после воздействия HLDF-6 (AUC = 1,000;  $p = 0,001$ ).

## Обсуждение

Фенотипическая пластичность клетки определяется как ее способность перепрограммировать и изменять свои фенотипические характеристики, включая де- и трансдифференцировку, которые могут происходить в онкогенезе [21].

Полноразмерный фактор HLDF обладает способностью стимулировать процесс дифференцировки клеток РМЖ *in vitro*. В настоящей работе мы изучили влияние ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 на экспрессию молекулярно-клеточных маркеров в клетках РМЖ различных молекулярно-генетических подтипов. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что молекулы CDH2 и CD24 способны служить предикторами для оценки эффекта стимуляции дифференцировки различных подтипов РМЖ. При этом уровень экспрессии CD24 мог бы рассматриваться в качестве маркера для определения способности HLDF-6 влиять на процесс дифференцировки клеток подтипов инвазивного

**Таблица 1.** Относительное содержание клеток, экспрессирующих CDH2 и CD24 в образцах РМЖ в отсутствие и в присутствии HLDF-6, %

**Table 1.** Relative content of CDH2 and CD24 expressing cells in breast cancer samples in the absence and presence of HLDF-6, %

| Молекулярный подтип РМЖ | Экспрессия CDH2        |                        |          | Экспрессия CD24        |                        |          |
|-------------------------|------------------------|------------------------|----------|------------------------|------------------------|----------|
|                         | в отсутствие HLDF-6    | в присутствии HLDF-6   | <i>p</i> | в отсутствие HLDF-6    | в присутствии HLDF-6   | <i>p</i> |
| LA ( <i>n</i> = 15)     | 97,27<br>[87,15–99,41] | 66,29<br>[54,32–94,34] | 0,001    | 94,28<br>[90,04–96,33] | 60,59<br>[55,92–89,62] | 0,001    |
| LB ( <i>n</i> = 10)     | 98,81<br>[95,28–99,15] | 91,37<br>[84,87–93,75] | 0,005    | 96,54<br>[94,55–99,14] | 86,14<br>[80,28–90,63] | 0,007    |
| TN ( <i>n</i> = 8)      | 95,45<br>[92,01–97,36] | 90,19<br>[87,74–94,36] | 0,049    | 92,86<br>[88,76–95,64] | 88,89<br>[87,29–90,64] | 0,025    |

**Таблица 2.** Результаты ROC-анализа показателей экспрессии CDH2 и CD24 в образцах РМЖ различных молекулярно-генетических подтипов с наличием эффекта стимуляции дифференцировки клеток и без эффекта стимуляции

**Table 2.** The results of ROC analysis of CDH2 and CD24 expression indices in breast cancer samples of various molecular genetic subtypes with the presence of the effect of stimulation of cell differentiation and without the effect of stimulation

| Молекулярный подтип РМЖ | Экспрессия маркера | AUC   | Стандартная ошибка | p     | Асимптотический 95 % ДИ |                 |
|-------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|-------------------------|-----------------|
|                         |                    |       |                    |       | Нижняя граница          | Верхняя граница |
| LA (n = 15)             | CDH2 без HLDF-6    | 0,531 | 0,096              | 0,063 | 0,344                   | 0,719           |
|                         | CDH2 + HLDF-6      | 0,719 | 0,089              | 0,035 | 0,544                   | 0,893           |
|                         | CD24 без HLDF-6    | 0,438 | 0,121              | 0,546 | 0,200                   | 0,675           |
|                         | CD24 + HLDF-6      | 0,501 | 0,137              | 0,076 | 0,262                   | 0,800           |
| LB (n = 10)             | CDH2 без HLDF-6    | 0,452 | 0,127              | 0,741 | 0,203                   | 0,702           |
|                         | CDH2 + HLDF-6      | 0,381 | 0,126              | 0,049 | 0,134                   | 0,628           |
|                         | CD24 без HLDF-6    | 0,762 | 0,108              | 0,070 | 0,549                   | 0,975           |
|                         | CD24 + HLDF-6      | 0,952 | 0,045              | 0,002 | 0,864                   | 1,000           |
| TN (n = 8)              | CDH2 без HLDF-6    | 0,667 | 0,115              | 0,180 | 0,441                   | 0,892           |
|                         | CDH2 + HLDF-6      | 0,733 | 0,107              | 0,060 | 0,524                   | 0,943           |
|                         | CD24 без HLDF-6    | 0,800 | 0,090              | 0,016 | 0,623                   | 0,977           |
|                         | CD24 + HLDF-6      | 1,000 | 0,002              | 0,001 | 0,580                   | 1,000           |

РМЖ LB и TN, а показатель экспрессии CDH2 – на дифференцировку клеток РМЖ подтипа LA. Полагаем, что различия в степени ингибирования экспрессии молекул CDH2 и CD24 в зависимости от молекулярно-генетического подтипа опухоли могут быть связаны с различной чувствительностью опухолевых клеток к действию HLDF-6, а также с тем, какие молекулы или пути сигнализации задействованы в этих клетках. Эти данные представляют большой интерес в контексте диагностики и разработки новых стратегий лечения РМЖ.

Ранее нами изучено влияние полноразмерного фактора дифференцировки HLDF на продукцию цитокинов биоптатами РМЖ различных молекулярно-генетических подтипов [22]. Определяли концентрацию 15 цитокинов в супернатантах культивируемых образцов РМЖ. После воздействия HLDF возросла продукция IL-1RA, IL-17, IL-18 и VEGF во всех образцах РМЖ. При этом выраженность секреции других цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , G-CSF, GM-CSF, MCP-1) существенно различалась в образцах РМЖ, отнесенных к разным молекулярно-генетическим подтипам. Можно предположить, что некоторые из продуцируемых опухолевыми клетками цитокинов могут активировать определенные сигнальные пути, которые регулируют экспрессию CDH2 и CD24. Так, например, имеются данные, свидетельствующие о том, что изменения экспрессии CD24 в клетках сопря-

жены с активацией многочисленных сигнальных путей, ассоциированных с раком, включая Wnt/ $\beta$ -катенин, митоген-активируемую киназу (MAPK), Src- или PI3K/Akt-киназу, а также Notch и Hedgehog [23]. При этом установлено, что некоторые цитокины, такие как интерлейкины (IL-3, IL-7), фактор некроза опухоли и интерферон, могут активировать путь PI3K-Akt, стимулируя различные клеточные реакции [24]. Существует целый ряд и других данных, косвенно указывающих на вероятное участие цитокинов, продуцируемых опухолевыми клетками, в ингибировании экспрессии CD24 и CDH2, под воздействием HLDF-6. Интересно отметить, что способность полностью трансретиноевой кислоты стимулировать дифференцировку, выявленная в отношении клеток РМЖ, опосредуется ядерными ретиноидными рецепторами, а также негеномными сигнальными путями, такими как MAPK и PI3K [25]. Как отмечалось выше, эти пути участвуют в регуляции экспрессии молекулы CD24 и, вероятно, CDH2, что указывает на определенную общность механизмов, которые могут быть задействованы при дифференцирующей терапии различными лекарственными средствами. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят более детально изучить механизмы влияния ацетиламидной формы фактора HLDF-6 на дифференцировку опухолевых клеток РМЖ и оценить возможные перспективы его использования в дифференцирующей терапии РМЖ.

## Заключение

Результаты исследования показали, что ацетил-амидная форма синтетического пептида HLDF-6 оказывает *in vitro* ингибирующее влияние на экспрессию маркеров CD24 и CDH2, ассоциированных с дифференцировкой, в клетках РМЖ. Предполагается, что использование ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 в дифференцирующей терапии люминальных А и В HER2-подтипов РМЖ может быть весьма перспективным. Однако это направление требует дополнительных исследований *in vivo* для дальнейшей оценки эффективности и безопасности данного терапевтического подхода.

## Список литературы / References

1. Kawamata H., Tachibana M., Fujimori T., Imai Y. Differentiation-inducing therapy for solid. *Curr. Pharm. Des.* 2006;12(3):379–385. doi: 10.2174/138161206775201947
2. Yan M., Liu Q. Differentiation therapy: a promising strategy for cancer treatment. *Chin. J. Cancer.* 2016;35:3. doi: 10.1186/s40880-015-0059-x
3. Bar-Hai N., Ishay-Ronen D. Engaging plasticity: differentiation therapy in solid tumors. *Front. Pharmacol.* 2022;13:944773. doi: 10.3389/fphar.2022.944773
4. Fotinos J., Barberis L., Condat C.A. Effects of a differentiating therapy on cancer stem cell-driven tumors. *J. Theor. Biol.* 2023;572:111563. doi: 10.1016/j.jtbi.2023.111563
5. Zhu K., Xia Y., Tian X., He Y., Zhou J., Han R., Guo H., Song T., Chen L., Tian X.D. Characterization and therapeutic perspectives of differentiation-inducing therapy in malignant tumors. *Front. Genet.* 2023;14:1271381. doi: 10.3389/fgene.2023.1271381
6. Mukherjee S., Sen S., Adhikary S., Sengupta A., Mandal P., Dasgupta D., Chakrabarti P., Roy S., Das C. A novel role of tumor suppressor ZMYND8 in inducing differentiation of breast cancer cells through its dual-histone binding function. *J. Biosci.* 2020;45:2.
7. Ji H., Zhou Y., Zhuang X., Zhu Y., Wu Z., Lu Y., Li S., Zeng Y., Lu Q.R., Huo Y., Shi Y., Bu H. HDAC3 deficiency promotes liver cancer through a defect in H3K9ac/H3K9me3 transition. *Cancer Res.* 2019;79(14):3676–3688. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3767
8. Mody D., Bouckaert J., Savvides S.N., Gupta V. Rational design and development of HDAC inhibitors for breast cancer treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2021;27(45):4610–4629. doi: 10.2174/1381612827666210917143953
9. Xu W.P., Zhang X., Xie W.F. Differentiation therapy for solid tumors. *J. Dig. Dis.* 2014;15(4):159–165. doi: 10.1111/1751-2980.12122
10. Bryan M., Pulte E.D., Toomey K.C., Pliner L., Pavlick A.C., Saunders T., Wieder R. A pilot phase II trial of all-trans retinoic acid (Vesanoid) and paclitaxel (Taxol) in patients with recurrent or metastatic breast cancer. *Invest. New Drugs.* 2011;29(6):1482–1487. doi: 10.1007/s10637-010-9478-3
11. Autenshlyus A.I., Zhurakovskiy I.P., Davletova K.I., Bogachuk A.P., Lyakhovich V.V., Lipkin V.M. Influence of HLDF differentiation factor on nonspecific invasive breast carcinoma *in vitro*. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2020;495(1):289–291. doi: 10.1134/S1607672920060010
12. Аутеншлюс А.А., Жураковский И.П., Маринкин И.О., Богачук А.П., Липкин В.М. Средство, снижающее относительное содержание низкодифференцированных и повышающее относительное содержание высокодифференцированных клеток в инвазивной карциноме молочной железы неспецифического типа. Пат. 2786528 РФ; опубл. 24.02.2021.
13. Autenshlyus A.A., Zhurakovskiy I.P., Marinkin I.O., Bogachuk A.P., Lipkin V.M. An agent that reduces the relative content of low-differentiated and increases the relative content of highly differentiated cells in invasive breast carcinoma of a non-specific type. Patent 2786528 RF; published 24.02.2021. [In Russian].
13. Rai H., Ahmed J. N-Cadherin: a marker of epithelial to mesenchymal transition in tumor progression. *Intern. J. Oncol.* 2014;10(1):1–8. doi: ispub.com/IJO/10/1/14796
14. Sung J.Y., Cheong J.H. Pan-cancer analysis reveals distinct metabolic reprogramming in different epithelial-mesenchymal transition activity states. *Cancers (Basel).* 2021;13(8):1778. doi: 10.3390/cancers13081778
15. Ku S.C., Liu H.L., Su C.Y., Yeh I.J., Yen M.C., Anuraga G., Ta H.D.K., Chiao C.C., Xuan D.T.M., Prayogo F.B., Wang W.J., Wang C.Y. Comprehensive analysis of prognostic significance of cadherin (CDH) gene family in breast cancer. *Aging (Albany NY).* 2022;14(20):8498–8567. doi: 10.18632/aging.204357
16. CD24. Pathology. Breast cancer. Human Protein Atlas. Available at: clck.ru/3M5LWg
17. Kristiansen G., Winzer K.J., Mayordomo E., Bellach J., Schluns K., Denkert C., Dahl E., Pilarsky C., Altevogt P., Guski H., Dietel M. CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003;9(13):4906–4913.
18. Perelmuter V.M., Grigoryeva E.S., Savelieva O.E., Alifanov V.V., Andruhova E.S., Zavyalova M.V., Bragina O.D., Garbukov E. Yu., Menyailo M.E., Khozyainova A.A., ... Tashireva L.A. EpCAM-CD24+ circulating cells associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Sci. Rep.* 2024;14(1):12245. doi: 10.1038/s41598-024-61516-2
19. Rostoker R., Abelson S., Genkin I., Ben-Shmuel S., Sachidanandam R., Scheinman E.J., Bitton-Worms K., Shen Orr Z., Caspi A., Tzukerman M., LeRoith D. CD24(+) cells fuel rapid tumor growth and

display high metastatic capacity. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):78. doi: 10.1186/s13058-015-0589-9

20. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы. *Злокачеств. опухоли.* 2023;13(3s2-1):157–200. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200

Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina M.B., Frolova M.A. Breast cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors.* 2023;13(3s2-1):157–200. [In Russian]. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200

21. Neftel C., Laffy J., Filbin M.G., Hara T., Shore M.E., Rahme G.J., Richman A.R., Silverbush D., Shaw M.L., Hebert C.M. ... Suva M.L. An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma. *Cell.* 2019;178(4):835–849.e21. doi: 10.1016/j.cell.2019.06.024

22. Аутеншлюс А.И., Студеникина А.А., Михайлова Е.С., Проскура А.В., Вараксин Н.А., Сидоров С.В., Богачук А.П., Липкин В.М., Ляхович В.В. Влияние фактора дифференцировки HLDF на продукцию цитокинов биоптатами ткани молочной железы при ее незлокачественных

заболеваниях и при инвазивной карциноме. *Биомед. химия.* 2020;66(6):485–493. doi: 10.18097/PBMC20206606485

Autenshlyus A.I., Studenikina A.A., Mikhaylova E.S., Proskura A.V., Varaksin N.A., Sidorov S.V., Bogachuk A.P., Lipkin V.M., Lyakhovich V.V. Influence of the HLDF differentiation factor on the production of cytokines by bio-tissues of breast tissue in its non-malignant diseases and in invasive carcinoma of a non-specific type. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry.* 2020;66(6):485–493. [In Russian]. doi: 10.18097/PBMC20206606485

23. Yang Y., Zhu G., Yang L., Yang Y. Targeting CD24 as a novel immunotherapy for solid cancers. *Cell Commun. Signal.* 2023;21(1):312. doi: 10.1186/s12964-023-01315-w

24. Creative Proteomix. Cytokine Proteomix. Luminex Cytokine Multiplex Panels Brochure. Exploring the PI3K-Akt Pathway and Cytokine Interactions with Luminex xMAP Technology. Available at: [clk.ru/3M5LT2](http://clk.ru/3M5LT2)

25. Ni X., Hu G., Cai X. The success and the challenge of all-trans retinoic acid in the treatment of cancer. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019;59(sup1):S71–S80. doi: 10.1080/10408398.2018.1509201

#### Сведения об авторах:

Архипов Сергей Алексеевич, д.б.н., ORCID: 0000-0002-1390-4426, e-mail: arhipowsergei@yandex.ru

Мангазева Екатерина Дмитриевна, ORCID: 0009-0005-3916-0233, e-mail: kate.mogilnaya95@gmail.com

Архипова Валентина Валериевна, ORCID: 0009-0000-0172-0905, e-mail: valia.arkhipova@yandex.ru

Богачук Анна Пайзеновна, к.х.н., ORCID: 0000-0003-3362-8286, e-mail: abog2007@mail.ru

Липкин Валерий Михайлович, д.х.н., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-6400-6714, e-mail: vmliipkin@ibch.ru

Аутеншлюс Александр Исаевич, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-7180-010X, e-mail: lpciip@211.ru

#### Information about the authors:

Sergey A. Arkhipov, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1390-4426, e-mail: arhipowsergei@yandex.ru

Ekaterina D. Mangazeeva, ORCID: 0009-0005-3916-0233, e-mail: kate.mogilnaya95@gmail.com

Valentina V. Arkhipova, ORCID: 0009-0000-0172-0905, e-mail: valia.arkhipova@yandex.ru

Anna P. Bogachuk, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-3362-8286, e-mail: abog2007@mail.ru

Valery M. Lipkin, doctor of chemical sciences, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-6400-6714, e-mail: vmliipkin@ibch.ru

Alexander I. Autenshlyus, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7180-010X, e-mail: lpciip@211.ru

Поступила в редакцию 15.12.2024

После доработки 05.03.2025

Принята к публикации 24.04.2025

Received 15.12.2024

Revision received 05.03.2025

Accepted 24.04.2025

## Динамический анализ формирования ожирения у крыс, содержащихся на высокожировой диете

И.Ю. Деулин, Н.А. Пальчикова, О.П. Молодых, А.М. Синявская, А.И. Субботовская, В.Г. Селятицкая

ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

### Резюме

Эпидемия ожирения ставит вопросы о выявлении экзогенных и эндогенных факторов риска и расшифровке механизмов его развития, причем, по мнению специалистов, критическим фактором, определяющим здоровье и болезни человека, является избыточное питание, обусловленное нарастанием потребления насыщенных жиров и простых углеводов. Для решения этих вопросов используют экспериментальные подходы, когда лабораторных животных содержат на высококалорийном рационе длительное время, что позволяет получить модель алиментарного ожирения. Целью работы было провести сравнительный динамический анализ формирования ожирения у крыс, содержащихся в течение 4 и 7 недель на высокожировой диете (ВЖД). **Материал и методы.** В работе использовали половозрелых самцов крыс Вистар. Контрольных животных содержали на диете, в которой жир составлял 10–11 %, опытных – на ВЖД, в которой жир составлял 36 % калорийности суточного рациона за счет добавления к пище топленого свиного сала. Измеряли массу органов и жировой ткани, содержание триглицеридов, общего и холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови. Для оценки относительной численности клеток Купфера срезы печени окрашивали гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования срезов применяли непрямой стрептавидин-пероксидазный метод. **Результаты и их обсуждение.** У крыс, содержащихся на ВЖД в течение 4 недель, увеличилась по сравнению с контрольными животными масса тела (на 21 %), массовый индекс забрюшинного, эпидимального и межлопаточного бурого жира (на 56, 33 и 52 % соответственно), содержание триглицеридов в сыворотке (в 2,3 раза), численная плотность клеток Купфера (в 2,1 раза), экспрессия матриксной металлопротеиназы 9 в печени (в 2,8 раза). Через 7 недель ВЖД активность АлАТ в сыворотке повысилась на 20 %, численная плотность клеток Купфера сохранилась увеличенной в 2,1 раза, уровень экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 вырос в 5 раз относительно контрольных крыс. **Заключение.** Через 4 недели содержания на ВЖД у крыс сформировался фенотип ожирения, сопровождающийся негативными сдвигами структурно-функционального состояния печени; через 7 недель эти негативные изменения усугубились, что позволяет рассматривать использованную модель ожирения у крыс как инструмент для изучения эффективности подходов к нормализации ожирения и сопутствующих заболеваний.

**Ключевые слова:** ожирение, экспериментальные животные, масса тела и жировых депо, липидный профиль сыворотки, печень, клетки Купфера, матриксная металлопротеиназа 9.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках Государственного задания ФИЦ ФТМ с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы».

**Автор для переписки.** Пальчикова Н.А., e-mail: napalchikova@frcftm.ru

**Для цитирования.** Деулин И.Ю., Пальчикова Н.А., Молодых О.П., Синявская А.М., Субботовская А.И., Селятицкая В.Г. Динамический анализ формирования ожирения у крыс, содержащихся на высокожировой диете. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):104–111. doi: 10.18699/SSMJ20250311

## Dynamic analysis of obesity formation in rats kept on a high-fat diet

I.Yu. Deulin, N.A. Palchikova, O.P. Molodykh, A.M. Sinyavskaya, A.I. Subbotovskaya, V.G. Selyatitskaya

Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine  
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

## Abstract

The obesity epidemic raises questions about the identification of exogenous and endogenous risk factors and the mechanisms of its development. According to experts, overeating caused by increased consumption of saturated fats and simple carbohydrates is a significant factor in determining human health and disease. To solve these problems, experimental approaches are used, such as keeping laboratory animals on a high-calorie diet for an extended period of time, which allows for the creation of a model of obesity. The aim of this study was to conduct a comparative analysis of the development of obesity in rats fed a high-fat diet (HDL) for 4 and 7 weeks. **Material and methods.** Sexually mature male Wistar rats were used in the work. Control animals were kept on a diet in which fat was 10–11 %, experimental rats – on an HDL, in which fat accounted for 36 % of the caloric content of the daily diet due to the addition of melted pork fat to the food. The mass of organs and adipose tissue, the content of triglycerides, total and cholesterol, high- and low-density lipoproteins, and the activity of alanine and aspartate amino transferase in blood serum were measured. Liver sections were stained with hematoxylin and eosin to assess the relative number of Kupffer cells. An indirect streptavidin peroxidase method was used for immunohistochemical examination of sections. **Results and discussion.** In rats kept on HDL for 4 weeks, the following parameters increased in comparison with control animals: body weight by 21 %, mass index of retroperitoneal, epidermal and interscapular brown fat (by 56, 33 and 52 %, respectively), serum triglyceride content by 2.3 times, numerical density of Kupffer cells by 2.1 times, the expression of matrix metalloproteinase 9 in the liver by 2.8 times. After 7 weeks of HDL, alanine amino transferase activity in serum increased by 20 %, the numerical density of Kupffer cells remained 2.1-fold increased, and the expression level of matrix metalloproteinase 9 raised 5-fold relative to control rats. **Conclusions.** After 4 weeks of HDL treatment, the rats developed an obesity phenotype, accompanied by negative shifts in the structural and functional state of the liver; after 7 weeks, these negative changes worsened, which allows us to consider the used model of obesity in rats as a tool for studying the effectiveness of approaches to normalizing obesity and related diseases.

**Key words:** obesity, experimental animals, body and fat store weight, serum lipid profile, liver, Kupffer cells, matrix metalloproteinase 9.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The work was carried out as part of the fulfillment of the State assignment of the FRC FTM, using the equipment of the Center for Collective Use «Modern Optical Systems».

**Correspondence author.** Palchikova N.A., e-mail: [napalchikova@frcftm.ru](mailto:napalchikova@frcftm.ru)

**Citation.** Deulin I. Yu., Palchikova N.A., Molodykh O.P., Sinyavskaya A.M., Subbotovskaya A.I., Selyatitskaya V.G. Dynamic analysis of obesity formation in rats kept on a high-fat diet. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):104–111. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250311

## Введение

Эпидемия ожирения, рассматриваемого в настоящее время как хроническое заболевание [1], распространяется на население не только развитых, но и развивающихся стран и ставит перед исследователями в области медико-биологической науки вопросы о выявлении экзогенных и эндогенных факторов риска и расшифровке механизмов развития ожирения. К основным экзогенным факторам риска развития ожирения относят избыточное питание, снижение физической активности, психоэмоциональные стрессы, действие эндокринных разрушителей, которые могут вмешиваться в эндокринную регуляцию энергетического обмена [2, 3], причем, по мнению специалистов, именно пища является критическим фактором, определяющим здоровье и болезни человека [1].

Избыточное питание обусловлено не столько увеличением количества потребляемой пищи, сколько нарастанием потребления насыщенных жиров и простых углеводов, которые в чрезмер-

ных количествах входят в состав широко используемого в настоящее время фастфуда, т.е. пищевых продуктов с коротким временем приготовления и потребления [4]. Именно жиры и углеводы делают эти пищевые продукты привлекательными для человека, поскольку они отвечают за вкусовые свойства пищи [5]. Неумеренное потребление богатой жирами и углеводами пищи изменяет метаболические пути утилизации этих продуктов, нарушает параметры эндокринной регуляции метаболизма, вызывает развитие ожирения, являющегося фактором риска формирования метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, некоторых видов рака и психических расстройств [6–8], что, в свою очередь, требует разработки новых профилактических и терапевтических подходов, с высокой эффективностью предотвращающих негативное влияние избыточного высококалорийного питания на организм.

Для решения этих вопросов часто используют экспериментальные подходы, когда, в частности, такие лабораторные животные, как крысы или

мышцы, содержатся на высококалорийном рационе длительное время, что позволяет получить модель алиментарного ожирения и использовать ее для проверки эффективности различных способов снижения массы тела [9]. С подобными целями используют также генетически модифицированных животных, у которых моногенная мутация, связанная с одним геном, вызывает ожирение [10]. При отсутствии идеальных экспериментальных моделей ожирения, которые вызваны чрезмерным потреблением жиров и сахаров, с большей надежностью воспроизводят ожирение и ключевые аспекты патогенеза ожирения, служащие первопричиной метаболических заболеваний человека [11].

Важную роль при моделировании ожирения у лабораторных животных играет качественный и количественный состав их рациона. Так, ожирение у крыс наиболее часто вызывают путем добавления в рацион насыщенных жиров (высокожировые диеты, ВЖД), рафинированных углеводов, холестерина или смеси жиров и углеводов (комбинированные диеты) [10]. С этими целями используют также так называемую «диету кафетерия», когда в рацион добавляют печенье, сладости и другие продукты, богатые натрием, сахаром и жиром с высокими вкусовыми свойствами, вызывающими гиперфагию у животных [12].

Использование в экспериментальных работах различных ВЖД зависит от целей исследования и поставленных в работе задач [13, 14]. Но в любом случае тщательная метаболическая характеристика эффектов любой диеты в конкретных лабораторных условиях является важной для дальнейших исследований с этой моделью ожирения, поскольку диетические вмешательства не стандартизованы, следовательно, фенотип, вызванный диетой, может заметно различаться в разных исследованиях [15, 16].

Эффекты ВЖД различаются также в зависимости от линии крыс, их возраста и пола [17, 18], а также длительности кормления высокожировыми рационами [19]. Увеличение длительности нахождения животного на ВЖД может вызывать как дальнейшее усугубление формирующегося патологического процесса [20], так и нивелирование эффектов ВЖД на набор массы тела и жира у животного, что может быть обусловлено уменьшением потребления корма, например, в связи с ежедневным однообразием пищи [12]. Однако в последнем случае возникает вопрос, претерпевают ли обратное развитие те изменения на структурно-функциональных уровнях, которые сформировались в первые дни и недели воздействия ВЖД, либо они сохраняются или даже прогрессируют далее, так как патологический процесс, за-

пущенный изначально, может развиваться за счет снижения резистентности организма.

В качестве маркеров развития ожирения у грызунов предложено использовать такие показатели, как массы тела и жира (общего, подкожного и висцерального), а также величины других параметров, включая липидный профиль и показатели «здоровья» печени [19]. При этом следует отметить, что многие исследователи рассматривают различия в наборе массы тела в качестве основного параметра для оценки результата развития ожирения [21].

Цель работы – провести сравнительный динамический анализ формирования ожирения у крыс, содержащихся в течение 4 и 7 недель на ВЖД.

### **Материал и методы**

В работе использовали половозрелых самцов крыс Вистар, полученных из биопитомника ООО «СМК Стезар» (г. Владимир). Животных содержали в индивидуальных клетках со свободным доступом к воде и пище, при этом ежедневно кормушка каждой крысы содержала 40 г пищи (в рацион входила запаренная перловая крупа с добавлением растительного масла и молочной витаминно-минеральной смеси типа «Малютка», а также 5 г гранулированного корма для грызунов производства компании «БиоПро», Новосибирск). Жир составлял 10–11 % калорийности суточного рациона.

После периода адаптации (7 суток) часть крыс, выбранных случайным образом, была переведена на диету с повышенным содержанием жира – ВЖД. К стандартному рациону добавляли топленое свиное сало (лярд), богатое насыщенными жирными кислотами, из расчета 100 г/кг пищи и увеличивали количество корма до 50 г на одно животное, жир составлял 36 % калорийности суточной порции. В динамике исследования измеряли массу тела животных. Крыс из эксперимента выводили декапитацией через 4 и 7 недель после начала кормления ВЖД.

Измеряли массу органов и жировой ткани с использованием электронных весов SPU-202, дискретность отсчета 0,01 г (ОНАУС, США), вычисляли массовые индексы (масса органа/100 г массы тела). В сыворотке крови измеряли содержание триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, активность АлАТ и АсАТ колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США) с использованием оригинальных тест-систем производителя.

Образцы печени обрабатывали по стандартной методике получения парафиновых срезов. Для оценки относительной численности клеток Купфера срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования срезов применяли непрямой стрептавидин-пероксидазный метод; использовали тест-систему и первичные поликлональные антитела к матриксной металлопротеиназе 9 (ММП9) (Rabbit Polyclonal MMP9 antibody, ab38898) в разведении, рекомендованном производителем (Abcam, США).

Стекла со срезами сканировали на цифровом гистопатологическом сканере микропрепаратов KF-PRO-005 (Konfoong Biotech International CO, LTD). Абсолютную численность клеток Купфера и гепатоцитов в поле зрения измеряли на сканированных изображениях с помощью программного обеспечения ImageJ (National Institutes of Health, США, OpenSource) в 30 произвольно взятых полях зрения (вне портальных трактов и центральных вен) при увеличении в 400 раз, затем проводили оценку численности клеток Купфера относительно количества гепатоцитов. Экспрессию ММП9 оценивали суммарно по позитивно окрашенным структурам среза образца печени с помощью модуля «Иммуногистохимия» в программе QPath (Qpath Limited, United Kingdom, OpenSource) в 30 произвольно взятых полях зрения при увеличении в 200 раз как долю от общей площади среза.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0. Для множественных сравнений применяли

критерий Краскела – Уоллиса, при парных сравнениях – критерий Манна – Уитни. Результаты измерения массы тела и органов, а также биохимических показателей представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Ме [25–75%]). Данные по численной плотности клеток Купфера и экспрессии ММП9 в печени представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – стандартная ошибка. Уровень статистической значимости принимали соответствующим  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Исходная масса тела животных перед их распределением на контрольную группу и группу ВЖД составила 255 [243–263] г. В табл. 1 представлены результаты измерения массы тела, жировых депо и некоторых органов крыс через 4 и 7 недель содержания на ВЖД.

У крыс, содержащихся на ВЖД в течение 4 недель, масса тела была больше, чем у животных контрольной группы, на 21 %. Также значительно выше были величины относительной (на 100 г массы тела) массы белого жира: забрюшинного – на 56 %, эпидимального – на 33 %, межлопаточного бурого жира – на 52 %. При этом массовые индексы внутренних органов крыс не различались между группами, за исключением тимуса, относительная масса которого уменьшилась на 27 % по сравнению с контрольными животными. Это согласуется со сведениями из научной литературы о том, что ожирение ускоряет возрастную инволюцию тимуса [22]. В разных работах время нахождения животного на ВЖД, используемое для развития ожирения, варьирует в широких

**Таблица 1.** Масса тела, жировых депо и некоторых органов крыс через 4 и 7 недель содержания на ВЖД

**Table 1.** Body weight, fat depots and some organs of rats after 4 and 7 weeks of maintenance on the high-fat diet

| Показатель (масса)                           | 4 недели             |                      | 7 недель             |                     |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|  | Контроль,<br>$n = 9$ | ВЖД,<br>$n = 10$     | Контроль,<br>$n = 6$ | ВЖД,<br>$n = 5$     |
| Масса тела перед забоем, г                   | 300 [288–305]        | 365** [356–384]      | 390 [382–394]        | 400 [382–415]       |
| Забрюшинный белый жир, г/100 г массы тела    | 0,97 [0,72–1,46]     | 1,51** [1,43–1,94]   | 1,92 [1,52–2,17]     | 1,66 [1,39–2,04]    |
| Эпидимальный белый жир, г/100 г массы тела   | 1,03 [0,79–1,17]     | 1,37 [1,06–1,53]     | 1,04 [0,88–1,26]     | 1,20 [1,02–1,54]    |
| Межлопаточный бурый жир, мг/100 г массы тела | 95,1 [60,3–112,3]    | 144,1* [109,3–169,8] | 130,7 [124,2–140,5]  | 117,6 [100,6–131,3] |
| Тимус, мг/100 г массы тела                   | 147,5 [107,4–238,6]  | 107,6* [90,6–134,4]  | 127,3 [115,1–139,7]  | 122,0 [102,7–148,8] |
| Почки, г/100 г массы тела                    | 0,58 [0,54–0,68]     | 0,58 [0,56–0,59]     | 0,57 [0,53–0,61]     | 0,61 [0,55–0,62]    |
| Селезенка, г/100 г массы тела                | 0,24 [0,23–0,27]     | 0,23 [0,21–0,28]     | 0,22 [0,21–0,23]     | 0,21 [0,19–0,23]    |
| Сердце, г/100 г массы тела                   | 0,37 [0,33–0,41]     | 0,36 [0,35–0,40]     | 0,30 [0,29–0,31]     | 0,32 [0,32–0,32]    |
| Семенники, г/100г массы тела                 | 0,48 [0,29–0,50]     | 0,44 [0,34–0,46]     | 0,43 [0,41–0,45]     | 0,43 [0,41–0,45]    |

**Примечание.** Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ .

пределах, от 8 дней до 27 недель [19]. В исследовании [21] показано, что при длительном содержании крыс на ВЖД с содержанием жира 37 % через 7 недель прирост массы тела относительно животных, содержащихся на контрольной диете, становится стабильно более высоким. Однако имеются сведения и о меньших сроках содержания крыс на ВЖД, при которых в организме выявляются изменения параметров метаболизма, характерные для ожирения [23, 24].

Основными показателями липидного профиля являются содержание в сыворотке крови ТГ, ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Через 4 недели содержания на ВЖД у крыс в 2,3 раза увеличилось содержание ТГ относительно величины показателя у контрольных животных. Значения остальных параметров также увеличились, но в меньшей степени – рост составил около 10 %. Поскольку ТГ являются основным компонентом жировой ткани, повышение концентрации этого липида в сыворотке может указывать на наличие метаболических изменений в организме [25], хотя активность трансаминаз в сыворотке крыс через 4 недели содержания на ВЖД не изменилась (табл. 2). У крыс, содержащихся на ВЖД в течение 7 недель, масса тела и относительные массы жировых депо практически не отличались от величин показателей у контрольных крыс (см. табл. 1). Рост концентрации ТГ составил немногим более 10 %, а величины остальных показателей липидного профиля не отличались от контрольных значений (см. табл. 2). С чем же может быть связана такая низкая реакция при более длительном содержании крыс на ВЖД? Известно, что чем старше животные, тем скорость набора массы тела у них ниже [26]. С другой стороны, имеются сведения, что постоянное потребление гиперкалорийной диеты крысами может вызывать лишь первоначальное

увеличение потребления пищи с дальнейшим восстановлением исходного пищевого поведения или даже с уменьшением потребления корма [12, 27].

Обращает на себя внимание тот факт, что у крыс через 7 недель потребления ВЖД в сыворотке крови на 20 % увеличилась активность АлАТ относительно контрольных величин. Следовательно, кормление животных ВЖД вызвало через 4 недели накопление ТГ в крови, но через 7 недель дополнительно изменилась активность путей жирового обмена, приводя, вероятно, к поражению ткани печени, на что указывает рост активности АлАТ в сыворотке крови, активность АсАТ при этом повысилась незначительно. Для проверки этого предположения было проведено морфологическое исследование ткани печени.

У животных, находившихся 4 недели на ВЖД, в 2,1 раза увеличилась численная плотность клеток Купфера и в 2,8 раза – экспрессия ММП9 в печени (табл. 3). Через 7 недель кормления ВЖД численная плотность клеток Купфера в печени крыс сохранилась в пределах тех же значений (увеличение по сравнению с контролем в 2,1 раза), но ремоделирование стромы печени усилилось – уровень экспрессии ММП9 вырос в 5 раз по сравнению с контрольными животными. Поскольку ММП9, играющая важную роль в деградации внеклеточных матриксных белков, а также белков базальной мембраны (коллаген, ламинин, эластин, фибрин и протеогликан), секретируется широким рядом типов клеток, среди которых макрофаги являются самым мощным ее источником, то можно говорить, что сохранение стабильно высокого уровня гиперплазии клеток Купфера к 7-й неделе ВЖД сопровождается их внутриклеточной активацией, ведущей к гиперэкспрессии ММП9 [28, 29].

**Таблица 2.** Липидный профиль и активность трансаминаз в сыворотке крови крыс через 4 и 7 недель содержания на ВЖД

**Table 2.** Lipid profile and transaminase activity in rat blood serum after 4 and 7 weeks of maintenance on the high-fat diet

| Показатель                  | 4 недели               |                         | 7 недель               |                        |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
|                             | Контроль,<br>n = 6     | ВЖД,<br>n = 7           | Контроль,<br>n = 6     | ВЖД,<br>n = 8          |
| Содержание ТГ, ммоль/л      | 0,68 [0,62–0,83]       | 1,60** [1,12–1,82]      | 1,42 [1,31–2,00]       | 1,72 [1,35–2,21]       |
| Содержание ОХС, ммоль/л     | 1,59 [1,43–1,86]       | 1,71 [1,59–1,90]        | 1,97 [1,8–2,11]        | 2,07 [1,78–2,27]       |
| Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л | 0,73 [0,64–0,80]       | 0,79 [0,74–0,90]        | 1,05 [1,04–1,08]       | 1,10 [1,00–1,19]       |
| Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л | 0,50 [0,42–0,60]       | 0,53 [0,50–0,62]        | 0,63 [0,61–0,70]       | 0,63 [0,57–0,73]       |
| Активность АлАТ, Ед/л       | 53,2 [48,2–56,4]       | 51,4 [49,4–53,6]        | 56,4 [52,3–58,1]       | 66,6** [63,5–72,4]     |
| Активность АсАТ, Ед/л       | 231,0<br>[216,0–235,4] | 193,5*<br>[164,6–203,9] | 248,3<br>[208,7–274,8] | 266,8<br>[240,7–322,1] |

**Примечание.** Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ .

**Таблица 3.** Численная плотность клеток Купфера и экспрессия ММП9 в печени крыс через 4 и 7 недель содержания на ВЖД

**Table 3.** Numerical density of Kupffer cells and expression of matrix metalloproteinase 9 in the liver of rats after 4 and 7 weeks of maintenance on the high-fat diet

| Показатель             | 4 недели     |                | 7 недель     |                |
|------------------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
|                        | Контроль     | ВЖД            | Контроль     | ВЖД            |
| Доля клеток Купфера, % | 0,06 ± 0,002 | 0,13 ± 0,004** | 0,07 ± 0,002 | 0,15 ± 0,004** |
| Экспрессия ММП9, %     | 31,5 ± 2,1   | 81,5 ± 2,6**   | 21,2 ± 1,1   | 87,8 ± 1,8**   |

**Примечание.** \*\* – обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля при  $p < 0,01$ .

Известно, что при ожирении жировая ткань появляется в органах, где она обычно почти не встречается, и, в частности, развивается жировая дистрофия печени [19, 30]. По мере увеличения количества накопленного жира активируется окислительное повреждение печени и, как следствие, повышается лизис гепатоцитов, растет количество клеток Купфера и их активность за счет рекрутирования рециркулирующих моноцитов в ткань и их трансформации в макрофаги. При развитии патологических процессов, в том числе воспалительных, экспрессия ММП-9 повышается, что способствует стимуляции иммунного ответа для инициирования патогенеза и дальнейшего усугубления прогрессирования заболевания [31]. Повышение числа клеток Купфера, экспрессии ММП9 в печени крыс, получавших ВЖД, и активности АЛАТ в сыворотке как маркера повреждения гепатоцитов указывает, что деструкция паренхимы печени сопровождается моделированием стромального компонента с возможным исходом в фиброз.

### Заключение

В разных исследованиях при моделировании ожирения у лабораторных животных существенно различается количество добавляемых в рацион жиров и/или углеводов. Так, например, для крыс используют крайне ВЖД, когда в пище содержание жира достигает 50–60 % по калорийности, ВЖД – 30–40 %, низкожировую диету – 10 %, при этом в стандартном гранулированном корме для грызунов количество жира составляет менее 10 % [13]. В проведенной работе использовали ВЖД, в которой содержание жира составляло 36 % калорийности суточной порции. Для анализа процесса формирования ожирения у крыс, содержащихся на ВЖД, использовали прирост массы тела в ходе эксперимента, величины массовых индексов органов и тканей, биохимических показателей крови, указывающих на интенсивность липидного обмена, а также значения некоторых параметров, характеризующих активность деструктивных процессов в печени живот-

ных, а именно активность ММП9 и численную плотность макрофагов. Такой перечень показателей достаточно полно характеризует развитие ожирения [19], и их использование позволило заключить, что через 4 недели содержания на ВЖД в конкретных условиях проведенного исследования у крыс сформировался фенотип ожирения, сопровождающийся негативными сдвигами структурно-функционального состояния печени. Содержание на ВЖД в течение 7 недель привело к нивелированию отличий у крыс, потреблявших ВЖД, от крыс контрольной группы, по показателям массы тела и жировых депо, а также липидного профиля сыворотки крови, но при этом сохранились или даже усугубились негативные изменения в функциональном состоянии печени, что позволяет рассматривать охарактеризованную нами в работе конкретную модель ожирения у крыс как инструмент для изучения эффективности подходов к нормализации ожирения и сопутствующих заболеваний.

### Список литературы / References

1. Bray G.A., Kim K.K., Wilding J.P.H.; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes. Rev.* 2017;18(7):715–723. doi: 10.1111/obr.12551
2. Muller M.J., Gaetjens I., Bosy-Westphal A. Prevention of obesity. In: *Handbook of Eating Disorders and Obesity*. Eds. S. Herpertz, M. de Zwaan, S. Zipfel. Springer, 2024. P. 509–517. doi: 10.1007/978-3-662-67662-2\_68
3. Dasrbre P.D. Endocrine disruptors and obesity. *Curr. Obes. Rep.* 2017;6(1):18–27. doi: 10.1007/s13679-017-0240-4
4. Покида А.Н., Зыбуновская Н.В. Культура питания российского населения (по результатам социологического исследования). *Здоровье населения и среда обитания*. 2022;30(2):13–22. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-2-13-22
5. Pokida A.N., Zybunovskaya N.V. Food culture of the Russian population: results of a sociological survey. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health*

and Life Environment. 2022;30(2):13–22. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-2-13-22

5. Brondel L., Quilliot D., Mouillot T., Khan N.A., Bastable P., Boggio V., Leloup C., Pénicaud L. Taste of fat and obesity: different hypotheses and our point of view. *Nutrients*. 2022;14(3):555. doi: 10.3390/nu14030555

6. Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Рос. кардиол. ж.* 2016;21(6):73–79. doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-73-79

Drapkina O.M., Eliashevich S.O., Shepel R.N. Obesity as a risk factor for chronic non-communicable diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(6):73–79. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-73-79

7. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевт. арх.* 2021;93(8):954–962. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200983

Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2021;93(8):954–962. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200983

8. Салухов В.В., Кадин Д.В. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. *Мед. сов.* 2019;(4):94–102. doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-94-102

Salukhov V.V., Kadin D.V. Obesity as an oncological risk factor. Literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(4):94–102. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-94-102

9. West D.B., York B. Dietary fat, genetic predisposition, and obesity: lessons from animal models. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996;67(3 suppl):505S–512S. doi: 10.1093/ajcn/67.3.505S

10. Doulberis M., Papaefthymiou A., Polyzos S.A., Katsinelos P., Grigoriadis N., Srivastava D.S., Kountouras J. Rodent models of obesity. *Minerva Endocrinol.* 2020;45(3):243–263. doi: 10.23736/S0391-1977.19.03058-X

11. Preguiça I., Alves A., Nunes S., Fernandes R., Gomes P., Viana S.D., Reis F. Diet-induced rodent models of obesity-related metabolic disorders—A guide to a translational perspective. *Obes. Rev.* 2020;21(12):e13081. doi: 10.1111/obr.13081

12. Байрашева В.К., Пчелин И.Ю., Егорова А.Э., Василькова О.Н., Корнюшин О.В. Экспериментальные модели алиментарного ожирения у крыс. *Juvenis Scientia*. 2019;(9-10):8–13. doi: 10.32415/jscientia.2019.09-10.02

Bayrasheva V.K., Pchelin I.Yu., Egorova A.E., Vasilkova V.N., Korniyushin O.V. Experimental models of alimentary obesity in rats. *Juvenis Scientia*. 2019;(9-10):8–13. [In Russian]. doi: 10.32415/jscientia.2019.09-10.02

13. Лещенко Д.В., Костюк Н.В., Белякова М.Б., Егорова Е.Н., Миняев М.В., Петрова М.Б. Диетически

индуцированные животные модели метаболического синдрома (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал*. 2015;14(2):34–39.

Leshchenko D.V., Kostiuk N.V., Belyakova M.B., Egorova E.N., Miniaev M.V., Petroova M.B. Diet-induced animal models of metabolic syndrome (literature review). *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal = Verkhnevolzhsky Medical Journal*. 2015; 14(2):34–39. [In Russian].

14. Buettner R., Schölmerich J., Bollheimer L.C. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(4):798–808. doi: 10.1038/oby.2007.608

15. Bortolin R., Vargas A., Gasparotto J., Chaves P.R., Schnorr C.E., Martinello K.D.B., Silveira A.K., Rabelo T.K., Gelain D.P., Moreira J.C.F. A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2018;42(3):525–534. doi: 10.1038/ijo.2017.225

16. Kotzé-Hörstmann L., Cois A., Johnson R., Mabasa L., Shabalala S., van Jaarsveld P.J., Sadie-Van Gijsen H. Characterization and comparison of the divergent metabolic consequences of high-sugar and high-fat diets in male Wistar rats. *Front. Physiol.* 2022;13:904366. doi: 10.3389/fphys.2022.904366

17. Krishna K.B., Stefanovic-Racic M., Dedousis N., Sipula I., O’Doherty R.M. Similar degrees of obesity induced by diet or aging cause strikingly different immunologic and metabolic outcomes. *Physiol. Rep.* 2016;4(6):e12708. doi: 10.14814/phy2.12708

18. Salinero A.E., Anderson B.M., Zuloaga K.L. Sex differences in the metabolic effects of diet-induced obesity vary by age of onset. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2018;42(5):1088–1091. doi: 10.1038/s41366-018-0023-3

19. de Moura E Dias M., Dos Reis S.A., da Conceição L.L., Sedyama C.M.N.O., Pereira S.S., de Oliveira L.L., Gouveia Peluzio M.D.C., Martinez J.A., Milagro F.I. Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021;13(1):32. doi: 10.1186/s13098-021-00647-2

20. Бочарова Н.В., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Ковалевский Д.А. Моделирование неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы у крыс линии Вистар. *Вестн. нов. мед. технол.* 2022;16(3):67–72. doi: 10.24412/2075-4094-2022-3-3-1

Bocharova N.V., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Kovalevsky D.A. Modeling of non-alcoholic fatty pancreas disease in Wistar rats. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2022;16(3):67–72. [In Russian]. doi: 10.24412/2075-4094-2022-3-3-1

21. Matias A.M., Estevam W.M., Coelho P.M., Haese D., Kobi J.B.B.S., Lima-Leopoldo A.P., Leopoldo A.S. Differential effects of high sugar, high lard or a combination of both on nutritional, hormonal and

- cardiovascular metabolic profiles of rodents. *Nutrients*. 2018;10(8):1071. doi: 10.3390/nu10081071
- 22 Yang H., Youm Y.H., Vandanmagsar B., Rood J., Kumar K.G., Butler A.A., Dixit V.D. Obesity accelerates thymic aging. *Blood*. 2009;114(18):3803–3812. doi: 10.1182/blood-2009-03-213595
23. Gollisch K.S., Brandauer J., Jessen N., Toyoda T., Nayer A., Hirshman M.F., Goodyear L.J. Effects of exercise training on subcutaneous and visceral adipose tissue in normal- and high-fat diet-fed rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009;297(2):E495–504. doi: 10.1152/ajpendo.90424.2008
24. Ciapaite J., van den Broek N.M., Te Brinke H., Nicolay K., Jeneson J.A., Houten S.M., Prompers J.J. Differential effects of short- and long-term high-fat diet feeding on hepatic fatty acid metabolism in rats. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011;1811(7-8):441–451. doi: 10.1016/j.bbali.2011.05.005
25. Son H.K., Shin H.W., Jang E.S., Moon B.S., Lee C.H., Lee J.J. Comparison of antiobesity effects between gochujangs produced using different koji products and tabasco hot sauce in rats fed a high-fat diet. *J. Med. Food*. 2018;21(3):233–243. doi: 10.1089/jmf.2017.4007
26. Krishna K.B., Stefanovic-Racic M., Dedouis N., Sipula I., O'Doherty R.M. Similar degrees of obesity induced by diet or aging cause strikingly different immunologic and metabolic outcomes. *Physiol. Rep.* 2016;4(6):e12708. doi: 10.14814/phy2.12708
27. Mercer J.G., Archer Z.A. Putting the diet back into diet-induced obesity: diet-induced hypothalamic gene expression. *Eur. J. Pharmacol.* 2008;585(1):31–37. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.077
28. Шишкина В.В., Антакова Л.Н., Золотарева С.Н., Атыкшин Д.А. Матриксные металлопротеиназы в ремоделировании внеклеточного матрикса: молекулярные, клеточные и тканевые аспекты. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2022;11(3):93–108. doi: 10.18499/2225-7357-2022-11-3-93-108
- Shishkina V.V., Antakova L.N., Zolotareva S.N., Atyakshin D.A. Matrix metalloproteinases in extracellular matrix remodeling: molecular, cellular and tissue aspects. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2022; 11(3) 93–108. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2022-11-3-93-108
29. Ягода А.В., Корой П.В., Дудов Т.Р. Матриксные металлопротеиназы и морфологическая картина при хронических заболеваниях печени. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2023;218(10):153–159. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-153-159
- Yagoda A.V., Koroy P.V., Dudov T.R. Matrix metalloproteinases and morphological features in chronic liver diseases. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;218(10):153–159. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-153-159
30. Чернышева М.Б., Макарова М.А., Цветков И.С. Морфологические изменения внутренних органов у крыс при длительном избыточном потреблении углеводов и жиров. *Морфол. ведомости*. 2014;(3):74–78. doi: 10.20340/mv-mn.2014.0(3):74-78
- Chernysheva M.B., Makarova M.A., Tsvetkov I.S. Morphological changes of the internal organs of rats after long-term excessive consumption of carbohydrates and fats. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphological Newsletter*. 2014;(3):74–78. [In Russian]. doi: 10.20340/mv-mn.2014.0(3):74-78
31. Yabluchanskiy A., Ma Y., Iyer R.P., Hall M.E., Lindsey M.L. Matrix metalloproteinase-9: many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28(6):391–403. doi: 10.1152/physiol.00029.2013

#### Сведения об авторах:

Деулин Илья Юрьевич, ORCID: 0000-0001-9470-4153, e-mail: diy@frcftm.ru  
Пальчикова Наталья Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-3093-0749, e-mail: napalchikova@frcftm.ru  
Молодых Ольга Павловна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-1001-3310, e-mail: opmolodykh@frcftm.ru  
Синявская Анна Максимовна, к.м.н., e-mail: an.sadykova@yandex.ru  
Субботовская Анна Игоревна, к.м.н., ORCID: 0009-0004-1777-523X, e-mail: asubbotovskaya@frcftm.ru  
Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgSelyatitskaya@frcftm.ru

#### Information about the authors:

Ilya Yu. Deulin, ORCID: 0000-0001-9470-4153, e-mail: diy@frcftm.ru  
Natalya A. Palchikova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-3093-0749, e-mail: napalchikova@frcftm.ru  
Olga P. Molodykh, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1001-3310, e-mail: opmolodykh@frcftm.ru  
Anna M. Sinyavskaya, candidate of medical sciences, e-mail: an.sadykova@yandex.ru  
Anna I. Subbotovskaya, candidate of medical sciences, ORCID 0009-0004-1777-523X, e-mail: asubbotovskaya@frcftm.ru  
Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgSelyatitskaya@frcftm.ru

Поступила в редакцию 17.02.2025  
После доработки 03.03.2025  
Принята к публикации 06.05.2025

Received 17.02.2025  
Revision received 03.03.2025  
Accepted 06.05.2025

## Биоэлектрический импеданс и морфометрия левого желудочка сердца крыс после физических нагрузок разной длительности

Н.Л. Коломеец, А.Г. Ивонин, А.С. Гуляева, И.М. Рощевская

Коми научный центр УрО РАН

167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 24

### Резюме

Регулярные физические упражнения вызывают морфофункциональные изменения сердца в зависимости от нагрузки. Целью исследования было выявить изменения показателей биоимпедансной спектроскопии левого желудочка сердца у крыс после физических нагрузок (плавания) разной длительности. **Материал и методы.** Выполнена морфологическая и биоимпедансная оценка левого желудочка сердца у самцов крыс, прошедших 12-недельный курс плавания, и у интактных животных. Плавание (5 раз в неделю) подвергали две группы крыс: опытную (по 200 минут в день) и контрольную (по 5 минут в день). **Результаты и их обсуждение.** Гистологическими исследованиями показано увеличение диаметра кардиомиоцитов в левом желудочке сердца у животных опытной и контрольной групп в сравнении с интактными крысами. У животных, подвергавшихся длительной физической нагрузке, выявлено значимое увеличение реактивного сопротивления биоэлектрического импеданса левого желудочка сердца при частоте электрического тока 50 кГц по сравнению с плававшими по пять минут в день, указывающее на большие изменения объема мышечной ткани. Отмечено увеличение активного сопротивления биоэлектрического импеданса левого желудочка сердца наряду с меньшим объемом соединительной ткани у крыс опытной группы в сравнении с контрольными. Амплитуда биоэлектрического импеданса миокарда левого желудочка сердца у крыс опытной группы была больше, чем у животных контрольной (при 30 и 50 кГц) и интактной (при 100 кГц) групп, что указывает на различия в объеме межклеточного и внутриклеточного пространства. **Заключение.** У крыс под воздействием длительных физических нагрузок плаванием в течение 12 недель выявлены морфометрические и биоимпедансные изменения левого желудочка сердца, связанные с физиологическим ремоделированием миокарда.

**Ключевые слова:** биоимпеданс миокарда, плавание, принудительные тренировки, ремоделирование левого желудочка сердца.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках Государственного задания по плану НИР № 125012300706-7.

**Автор для переписки.** Коломеец Н.Л., e-mail: kolomeec@frc.komisc.ru

**Для цитирования.** Коломеец Н.Л., Ивонин А.Г., Гуляева А.С., Рощевская И.М. Биоэлектрический импеданс и морфометрия левого желудочка сердца крыс после физических нагрузок разной длительности. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):112–119. doi: 10.18699/SSMJ20250312

## Bioelectrical impedance of the left ventricle of the rat heart during physical exercise of different durations

N.L. Kolomeyets, A.G. Ivonin, A.S. Gulyaeva, I.M. Roshchevskaya

Komi Science Centre of UrB RAS

167982, Syktyvkar, Kommunisticheskaya st., 24

### Abstract

Regular physical exercise causes morphofunctional changes in the heart depending on the load. The aim of our study was to identify changes in the bioimpedance spectroscopy parameters of the left ventricle of the heart in rats after physical exercise (swimming) of different duration. **Material and methods.** Morphological and bioimpedance assessment of the left ventricle of the heart was performed in male rats that underwent a 12-week swimming course and in intact animals. Two groups of rats were subjected to swimming (5 times a week): the experimental (200 minutes a day) and

the control (5 minutes a day). **Results and discussion.** Histological studies have shown an increase in the diameter of cardiomyocytes in the left ventricle of the heart in animals of the experimental and control groups compared to intact rats. In animals subjected to prolonged physical exercise, a significant increase in the reactance of the bioelectrical impedance of the left ventricle of the heart at an electric current frequency of 50 kHz was revealed compared to those swimming for five minutes a day, indicating greater changes in muscle tissue volume. An increase in the active resistance of the bioelectrical impedance of the left ventricle of the heart was noted along with a smaller volume of connective tissue in the rats of the experimental group compared to the control. The amplitude of the bioelectrical impedance of the myocardium of the left ventricle of the heart in rats of the experimental group was greater than in animals of the control (at 30 and 50 kHz) and intact (at 100 kHz) groups, which indicates differences in the volume of intercellular and intracellular space. **Conclusions.** In rats under the influence of prolonged physical exercise by swimming for 12 weeks, morphometric and bioimpedance changes in the left ventricle of the heart associated with physiological remodeling of the myocardium were revealed.

**Key words:** myocard bioimpedance, swimming, forced training, left ventricular remodeling.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The work was carried out within the framework of the State assignment according to the research plan No. 125012300706-7

**Correspondence author.** Kolomeyets N.L., e-mail: kolomeec@frc.komisc.ru

**Citation.** Kolomeyets N.L., Ivonin A.G., Gulyaeva A.S., Roshchevskaya I.M. Bioelectrical impedance of the left ventricle of the rat heart during physical exercise of different durations. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):112–119. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250312

## Введение

Физические упражнения являются эффективными способами снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние физических нагрузок на функцию и структуру сердца в зависимости от интенсивности и продолжительности моделируется при исследованиях на животных [1]. Интенсивные длительные физические нагрузки могут способствовать увеличению массы сердца, сохраняя или улучшая его функцию [2] или приводить к повреждениям кардиомиоцитов, увеличению фиброза в миокарде [3].

Биоимпедансные оценки объема внутриклеточной и внеклеточной жидкости, мышечной массы используются для оценки эффективности режима тренировок и производительности у спортсменов [4]. При локальном измерении биоимпеданс чувствителен к изменениям в мышцах, происходящим во время физических упражнений, однако недостаточно проведено биоимпедансных исследований, связанных с адаптацией мышц к физическим нагрузкам [5]. Биоимпедансные характеристики миокарда зависят от объема сердца, толщины стенок желудочков [6], состояния внеклеточного и внутриклеточного пространства [7], наличия эпикардиальной жировой ткани [8]. Приведет ли физиологическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) сердца, вызванное регулярной физической нагрузкой, к изменениям биоимпеданса, измеряемого с его поверхности, остается под вопросом. Прямые измерения биоимпеданса миокарда позволяют оценить влияние

физических нагрузок разной длительности на сердце.

Цель работы – выявить изменения показателей электроимпедансной спектроскопии ЛЖ сердца у крыс после физических нагрузок (плавание) разной длительности.

## Материал и методы

Исследования проведены в весенне-летний период на самцах крыс линии Вистар (21 особь, возраст 3 мес., масса тела 136 [125; 155] г), полученных из питомника лабораторных животных (УНУ «Научная коллекция экспериментальных животных» ИБ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия). Все выполненные процедуры соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, рекомендациям комиссии по биоэтике Отдела сравнительной кардиологии ФИЦ «Коми научный центр УрО РАН», директиве Европейского сообщества (86/609/ЕЕС), Хельсинкской декларации «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Крысы были рандомизированы на три группы: опытную ( $n = 9$ ), контрольную ( $n = 8$ ) и интактную ( $n = 4$ ). Животные опытной группы плавали по пять дней в неделю в течение 12 недель. Для формирования гипертрофии миокарда, вызванной долговременной тренировкой плаванием, использовали протокол, описанный ранее [9]. Для адаптации животных продолжительность плавания увеличивали на 15 мин каждый второй трени-

ровочный день с исходных 15 мин в первый день до достижения максимальной – 200 мин в день. Крысы контрольной группы плавали по 5 мин в день 5 раз в неделю на протяжении 12 недель. В отличие от используемого протокола нами введена интактная группа, животные из которой не плавали. Тренировки плаванием проводили путем помещения крыс в резервуар (50×60×65 см), наполненный водопроводной водой на глубину 45 см. Температуру воды поддерживали на уровне 30–32 °С. Резервуар был разделен пластиковыми перегородками на шесть ячеек. Чтобы избежать взаимодействия животных, каждую крысу помещали в отдельную ячейку.

Массу тела крыс измеряли каждую неделю в течение всего периода эксперимента с помощью лабораторных электронных весов ЕК 2000i (AND, Япония, точность 0,1 г), также измеряли длину тела крыс без хвоста и вычисляли индекс массы тела как отношение массы тела к квадрату длины тела.

Биоимпедансное исследование проводили при помощи анализатора физических свойств материалов и веществ 126094W (Solartron Analytical, Великобритания), электрический импеданс миокарда измеряли после курса физических тренировок. Крысам перед вскрытием грудной клетки вводили золетил (25 мг/кг массы тела, внутримышечно), уретан (650 мг/кг массы тела, внутривенно), выполняли трахеотомию и переводили животных на искусственное дыхание с использованием аппарата SAR-830/AP (CWE Inc., США). Частота дыхания составляла 60 дыханий в мин, дыхательный объем подбирали в зависимости от массы тела. Использовали полосу с медными электродами (диаметр 0,1 мм, длина контакта ~1 мм, расстояние между измеряющими и токовыми электродами ~1,1 и 3,5 мм соответственно). Электроды располагали на эпикарде медиальной части вентральной поверхности свободной стенки ЛЖ сердца. Выполняли межгрупповое сравнение значений компонентов (активного (R) и реактивного сопротивления, фазового угла, амплитуды (Z)) биоэлектрического импеданса (БЭИ) миокарда при частотах 20, 50 и 100 кГц электрического тока, отношения Z при низкой и высокой частотах.

По окончании эксперимента извлекали сердце и селезенку, определяли их массу с помощью аналитических весов (AR0640, Ohaus Corp., USA, точность 0,0001 г). Относительную массу органов рассчитывали как отношение массы органа к массе тела. Гистологическое исследование миокарда проведено на парафиновых срезах толщиной 7 мкм, полученных с помощью санного

микротомы МС-2 на уровне папиллярных мышц (поперечное сечение). Для определения морфологических изменений в структуре миокарда препараты окрашивали гематоксилином и эозином (у 19 крыс). Для выявления межклеточных структур соединительной ткани на срезах сердец (у 16 крыс), полученных после 12-недельной программы, проводили окрашивание по Ван Гизону, при котором коллагеновые и эластиновые волокна приобретают красный/ярко-розовый цвет, что позволяет количественно оценить их объем на препарате. С использованием световой микроскопии по срезам измеряли толщину свободной стенки и межжелудочковой перегородки, внутренний диаметр ЛЖ. Вычисляли относительную толщину ЛЖ как отношение суммы толщин к внутреннему диаметру ЛЖ.

Срезы фотографировали цифровой камерой-окуляром (DCM510, Бельгия) при увеличении ×200, ×600. С использованием системы анализа изображений ImageJ 1.54g (США) измеряли диаметр четырех кардиомиоцитов с видимыми ядрами на трех изображениях свободной стенки ЛЖ сердца, сделанных в диапазоне от эпикарда до эндокарда (в области измерения биоимпеданса). Для определения доли мышечных пучков и соединительной ткани в стенке ЛЖ сердца подсчитывали количество узлов сетки (10×10 в области 0,31 мм<sup>2</sup>), окрашенных в желтый или красный цвет, на микрофотографиях свободной стенки ЛЖ сердца, сделанных в диапазоне от эпикарда до эндокарда (в области измерения биоимпеданса). Вычисляли отношение разности максимального и минимального диаметра кардиомиоцитов к его медиане для каждого животного в качестве относительного показателя вариации.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ статистического анализа Statistica 10.0. Количественные признаки описаны при помощи медианы (Me) и межквартильного размаха [Q1; Q3]. Для анализа временных изменений массы тела крыс применяли дисперсионный анализ Фридмана, критерий Вилкоксона. Межгрупповые различия массы тела, сердца, характеристик морфологии миокарда определяли критерием Манна – Уитни. Для выявления отличия БЭИ сердца у крыс опытной группы от значений у животных контрольной и интактной групп на множестве частот тока использовали критерий Манна – Уитни с корректировкой уровня статистической значимости при множественных сравнениях по формуле  $p = 1 - 0,95^{1/n}$ . Корреляционный анализ (для всей выборки крыс) проводили по критерию Спирмена.

**Таблица 1.** Изменение массы тела крыс после 12-недельного курса плавания

**Table 1.** Change in body weight of rats after 12 weeks of swimming

| Показатель                           | Опытная группа    |                   | p     | Контрольная группа |                   | p     | Интактная группа  |                   | p     |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|--------------------|-------------------|-------|-------------------|-------------------|-------|
|                                      | Исходно           | Через 12 недель   |       | Исходно            | Через 12 недель   |       | Исходно           | Через 12 недель   |       |
| Масса тела, г                        | 142<br>[128; 155] | 321<br>[291; 328] | 0,008 | 134<br>[124; 156]  | 350<br>[324; 363] | 0,012 | 126<br>[112; 166] | 338<br>[333; 350] | 0,068 |
| Индекс массы тела, г/см <sup>2</sup> | 0,4<br>[0,4; 0,5] | 0,6<br>[0,6; 0,7] | 0,008 | 0,5<br>[0,4; 0,5]  | 0,6<br>[0,6; 0,7] | 0,012 | 0,4<br>[0,4; 0,5] | 0,6<br>[0,6; 0,7] | 0,068 |

## Результаты

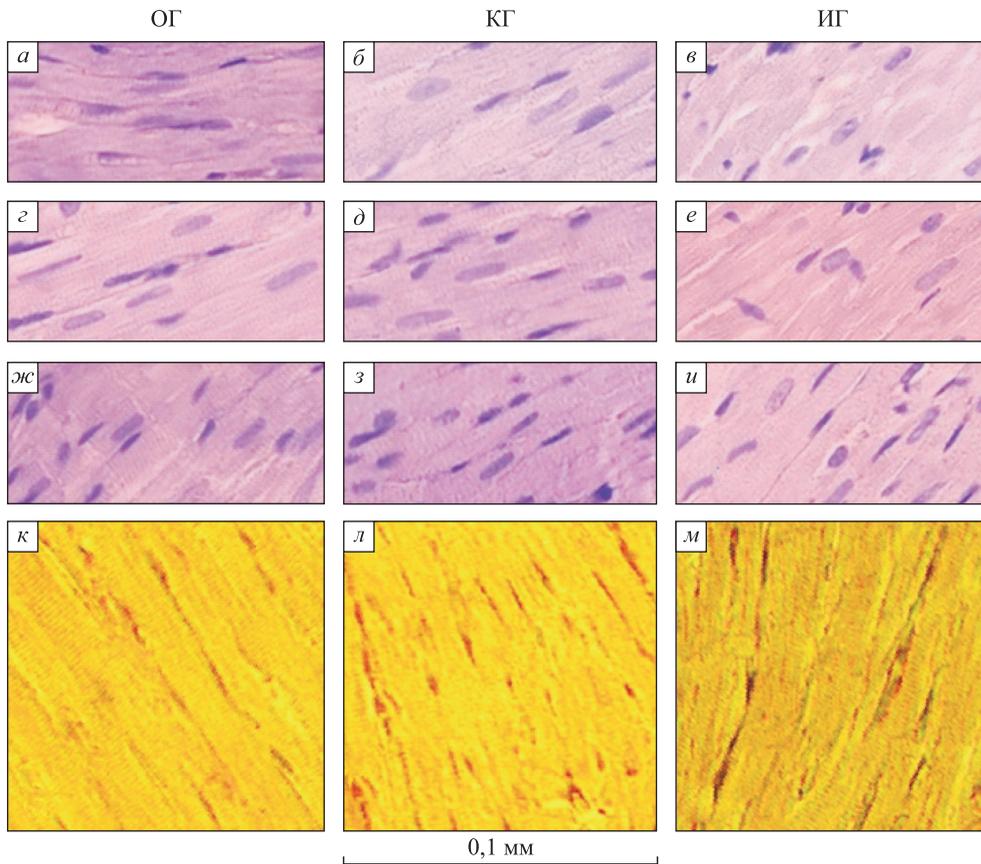
За 12 недель программы исследования масса тела крыс увеличилась относительно исходной: у животных опытной, контрольной и интактной групп – соответственно на 125 [106; 132], 153 [133; 186] и 179 [117; 202] % (табл. 1); масса тела крыс опытной группы была не значимо меньше после курса плавания в сравнении с животными интактной группы ( $U = 4, Z = -2,1, p = 0,037$ ). Также увеличился индекс массы тела – соответственно на 30 [22; 45], 40 [38; 48] и 50 [33; 55] %, значимо не различаясь между группами (см. табл. 1). После 12-недельной программы исследования группы не различались по абсолютной массе сердца ( $p > 0,05$ ), в то время как относительная масса сердца у крыс опытной группы после курса плавания была больше, чем у животных контрольной ( $U = 14, Z = 2,3, p = 0,023$ ) и интактной ( $U = 0, Z = 2,8, p = 0,006$ ) групп (табл. 2). Как абсолютная, так и относительная масса селезенки в группах после 12-недельной программы исследования была одинаковой ( $p > 0,05$ ), не выявлено различий и по параметрам ЛЖ (см. табл. 2).

При микроскопическом анализе после 12-недельной программы тренировок у животных всех групп наблюдали нормальную поперечную исчерченность кардиомиоцитов, упорядоченное расположение волокон (рис. 1). Диаметр кардиомиоцитов ЛЖ сердца (в целом) был значимо меньше у крыс интактной группы, чем у животных опытной ( $U = 26, Z = 2,6, p = 0,01$ ) и контрольной ( $U = 15, Z = 3,1, p = 0,002$ ) групп (см. табл. 2), наибольшее различие отмечено в субэпикарде ЛЖ в сравнении с контрольными крысами (рис. 2). Относительный показатель вариации диаметра кардиомиоцитов у крыс опытной и контрольной групп в трех слоях ЛЖ сердца не отличался от значений крыс интактной группы. У крыс контрольной группы площадь, занимаемая соединительной тканью на изображениях стенки ЛЖ, была больше, чем у животных опытной группы ( $U = 3,5, Z = -2,5, p = 0,014$ ), значимо не отличалась от значения у крыс интактной группы (см. табл. 2). Соотношение доли мышечной и соединительной ткани на микроскопических срезах (см. рис. 1) значимо не различалось (см. табл. 2).

**Таблица 2.** Масса органов и параметры ЛЖ сердца крыс после 12-недельного курса плавания

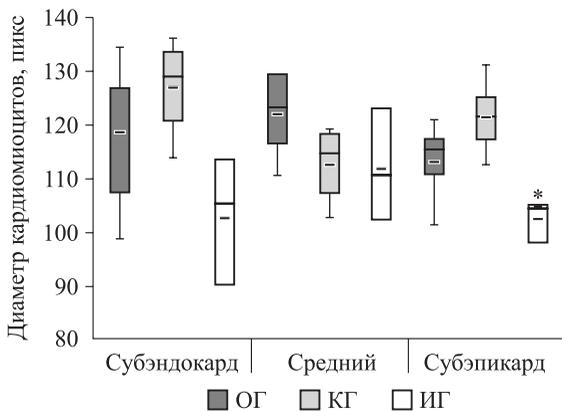
**Table 1.** Rat organ mass and heart left ventricle parameters after 12 weeks of swimming

| Показатель                                       | Опытная группа    | Контрольная группа | Интактная группа  |
|--|-------------------|--------------------|-------------------|
| Абсолютная масса сердца, г                       | 1,11 [1,03; 1,12] | 1,07 [1,02; 1,19]  | 1,01 [0,99; 1,02] |
| Относительная масса сердца, г/кг массы тела      | 3,47 [3,38; 3,56] | 3,09 [2,97; 3,38]  | 2,95 [2,91; 2,97] |
| Абсолютная масса селезенки, г                    | 1,1 [1,1; 1,2]    | 1,2 [1,1; 1,5]     | 1,1 [1,1; 1,1]    |
| Относительная масса селезенки, г/кг массы тела   | 3,4 [3,3; 3,8]    | 3,6 [3,3; 4,2]     | 3,3 [3,1; 3,4]    |
| Толщина свободной стенки ЛЖ, мм                  | 2,0 [1,8; 2,2]    | 2,1 [1,9; 2,4]     | 2,1 [1,9; 2,1]    |
| Внутренний диаметр ЛЖ, мм                        | 5,8 [5,6; 6,4]    | 5,8 [4,7; 5,9]     | 5,0 [4,7; 5,8]    |
| Относительная толщина стенки ЛЖ, мм              | 0,6 [0,6; 0,7]    | 0,7 [0,7; 0,8]     | 0,7 [0,6; 0,8]    |
| Диаметр кардиомиоцитов ЛЖ, пикселей              | 118 [111; 128]    | 122 [114; 131]     | 105 [103; 111]    |
| Показатель вариации диаметра кардиомиоцитов ЛЖ   | 0,31 [0,24; 0,42] | 0,33 [0,21; 0,46]  | 0,30 [0,23; 0,43] |
| Площадь соединительной ткани ЛЖ, %               | 3 [3; 4]          | 7 [5; 9]           | 5 [3; 6]          |
| Соотношение доли мышечной и соединительной ткани | 21 [18; 29]       | 12 [9; 18]         | 18 [15; 29]       |



**Рис. 1.** Гистологическая картина ЛЖ сердца на уровне папиллярных мышц у крыс опытной (ОГ), контрольной (КГ) и интактной (ИГ) групп после 12-недельной программы тренировок: 600×, окраска гематоксилином и эозином – в субэндокарде (а, б, в), в центральной части (з, д, е), в субэпикарде (ж, з, и); 200×, окраска по Ван Гизону (к, л, м)

**Fig. 1.** Microscopic view of the left ventricle of the heart at the level of papillary muscles in rats of the experimental (a), control (б) and intact (c) groups after a 12-week training program: 600×, stained with hematoxylin and eosin staining – in the subendocardium (a, б, в), central part (з, д, е), in the subepicardium (ж, з, и); 200×, Van Gieson staining (к, л, м)

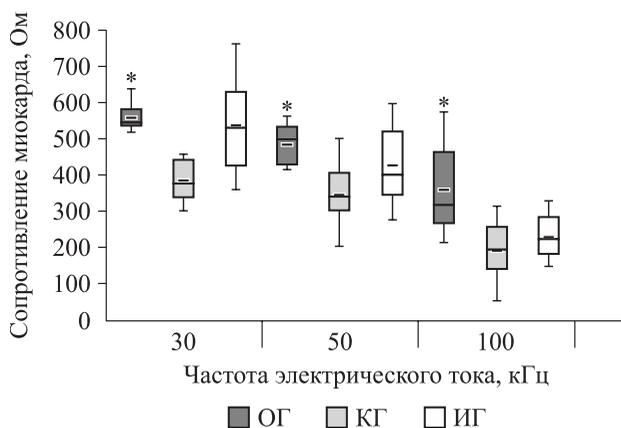


**Рис. 2.** Диаметр кардиомиоцитов ЛЖ сердца крыс у опытной (ОГ), контрольной (КГ) и интактной (ИГ) групп после 12-недельной программы исследования. На графике отображены распределение данных от первого до третьего квартиля, медиана, среднее значение, диапазон без выбросов; \* – отличие от значения крыс контрольной группы статистически значимо ( $p = 0,037$ )

**Fig. 2.** Diameter of cardiomyocytes of the heart left ventricle in rats of the experimental (ОГ), control (КГ) and intact (ИГ) groups after a 12-week study program. The graph shows the distribution of data from the first to the third quartile, median, mean value, non-outlier region; \* – significant difference compared to control group ( $p = 0.037$ )

После 12 недель плавания у крыс опытной группы отмечены значимо большие значения активного сопротивления БЭИ миокарда ЛЖ в сравнении с животными контрольной группы (рис. 3).

Абсолютное значение реактивного сопротивления БЭИ миокарда ЛЖ после курса плавания было значимо выше у животных опытной группы по сравнению с крысами контрольной группы при 50 кГц ( $-302$  [ $-333$ ;  $-257$ ] Ом и ( $-210$  [ $-244$ ;  $-181$ ] Ом,  $U = 5$ ,  $Z = -2,6$ ,  $p = 0,009$ ) электрического тока. Амплитуда БЭИ  $Z$  миокарда ЛЖ была значимо выше у тренированных крыс (при 30 кГц: ( $609$  [ $570$ ;  $619$ ] Ом; при 50 кГц: ( $556$  [ $529$ ;  $612$ ] Ом; при 100 кГц: ( $474$  [ $404$ ;  $582$ ] Ом) в сравнении с животными из контрольной (при 30 кГц: ( $419$  [ $380$ ;  $480$ ] Ом,  $U = 0$ ,  $Z = 3,1$ ,  $p = 0,002$ ; при 50 кГц: ( $389$  [ $361$ ;  $464$ ] Ом,  $U = 5$ ,  $Z = 2,6$ ,  $p = 0,009$ ; при 100 кГц: ( $281$  [ $257$ ;  $354$ ] Ом,  $U = 6$ ,  $Z = 2,7$ ,  $p = 0,007$ ) и интактной группы (при 100 кГц: ( $326$  [ $268$ ;  $403$ ] Ом,  $U = 8$ ,  $Z = 2,5$ ,  $p = 0,014$ ). После 12-недельного плавания у крыс опытной группы в сравнении с животными интактной группы выявлено меньшее отношение амплитуд  $Z_{30}/Z_{100}$  ( $1,41$  [ $1,23$ ;  $1,56$ ] и  $1,73$  [ $1,65$ ;  $1,88$ ],  $U = 4$ ,  $Z = -2,9$ ,  $p = 0,004$ ) БЭИ миокарда ЛЖ при двух частотах. Значимые корреляционные связи показателей  $Z_{30}/Z_{100}$  БЭИ миокарда после курса плавания установлены с относительной массой сердца ( $r_s = -0,7$ ,  $p < 0,001$ ). Фазовый угол БЭИ миокарда ЛЖ сердца крыс трех групп был одинаковым. Значимые корреляционные связи фазового угла БЭИ миокарда у животных после курса плавания установлены с относительным показателем вариации диаметра кардиомиоцитов в субэпикардиальной и субэндокардиальной области ЛЖ сердца (при частоте 30 кГц электрического тока,  $r_s = -0,6$ ,  $p = 0,01$ ).



## Обсуждение

При использовании протокола 12-недельного плавания, способствующего развитию у крыс обратимой физиологической гипертрофии ЛЖ сердца [9], на этапе окончания физических нагрузок нами отмечена значимо большая относительная масса сердца у тренированных крыс в сравнении с контрольными (на 12 %) и интактными (на 18 %) животными. Значимых изменений толщины стенки и внутреннего диаметра ЛЖ сердца у тренированных крыс не выявлено. Для крыс увеличение относительной массы сердца на 12 % и более характеризуется как эффективный физиологический рост сердца, вызванный плаванием [1]. При гистологическом анализе обнаружено увеличение диаметра кардиомиоцитов и у тренированных крыс, и у контрольных животных в сравнении с крысами интактной группы. В отличие от данных работы [9], у крыс опытной и контрольной групп показатель не различался.

При биоимпедансном исследовании после курса физических тренировок у животных опытной группы нами выявлены значимо большие значения активного сопротивления (30–100 кГц) и абсолютного значения реактивного сопротивления (при 50 кГц) БЭИ миокарда ЛЖ в сравнении с крысами контрольной группы. Ранее у здоровых животных при увеличении размера клеток мышечной ткани, приводящего к уменьшению объема внеклеточного пространства, отмечено увеличение электрического сопротивления при нулевой частоте [10]. Абсолютное значение реактивного сопротивления БЭИ скелетной мышцы с ростом размера миофибрилл (в зависимости от возраста животных) возрастает при частотах электрического тока 10–100 кГц [11]. Больше значение реактивного сопротивления БЭИ при 50

**Рис. 3.** Активное сопротивление БЭИ миокарда у крыс опытной (ОГ), контрольной (КГ) и интактной (ИГ) групп после 12-недельной программы исследования. На графике отображены распределение данных от первого до третьего квартиля, медиана, среднее значение, диапазон без выбросов; \* – отличие от значения крыс контрольной группы статистически значимо ( $p_{30} = 0,002$ ,  $p_{50} = 0,009$ ,  $p_{100} = 0,001$ )

**Fig. 3.** Active resistance of the bioelectrical impedance of the myocardium in rats of the experimental (OG), control (KG) and intact (IG) groups after a 12-week study program. The graph shows the distribution of data from the first to the third quartile, median, and mean value value, non-outlier region; \* – significant difference compared to control group ( $p_{30} = 0.002$ ,  $p_{50} = 0.009$ ,  $p_{100} = 0.001$ )

кГц у тренированных крыс может указывать на большее увеличение мышечной массы ЛЖ сердца в сравнении с контрольными, а увеличение активного сопротивления БЭИ стенки ЛЖ сердца при низкой частоте тока может быть связано с различием в объеме межклеточного пространства. Нами выявлено значимо меньшее отношение амплитуд  $Z_{30}/Z_{100}$  у крыс опытной группы после курса плавания в сравнении с животными интактной группы. Амплитуда БЭИ ЛЖ сердца тренированных крыс при 100 кГц была значимо больше, чем у интактных животных; выявлена зависимость отношения амплитуд  $Z_{30}/Z_{100}$  от относительной массы сердца. Меньшее отношение амплитуд  $Z_{30}/Z_{100}$  наряду со значимым различием в диаметре кардиомиоцитов может быть связано с изменением соотношения объемов внутри- и внеклеточного пространства.

При гистологическом исследовании нами выявлены различия в количестве соединительной ткани в миокарде у тренированных и погружаемых на пять минут в воду крыс. Значимые различия в БЭИ миокарда у животных опытной и контрольной групп можно объяснить изменениями в объеме соединительной ткани. При увеличении количества соединительной ткани сопротивление (при 41 кГц) и абсолютное значение фазового угла биоимпеданса миокарда снижаются [12]. На начальной стадии фиброза изменения электроимпедансной спектроскопии могут быть связаны с внутриклеточными процессами, которые предваряют или даже стимулируют фиброз [13]. На распространение электрического тока в миокарде влияет не только объем фиброзной ткани, но и тип фиброзных изменений; гипертрофия кардиомиоцитов при отсутствии соединительной ткани может вызывать нарушения проводимости [14]. Y.L. Protsenko et al. отмечено большее значение коэффициента вариации размера диаметра кардиомиоцитов при патологическом типе (вызванном монокроталином) гипертрофии миокарда при сравнении с физиологическим типом (плавание) [15].

У тренированных крыс относительный показатель вариации диаметра кардиомиоцитов не отличался от значения у контрольных и интактных животных. При исследованиях на животных отмечено подавление фиброза в миокарде с помощью физических упражнений наряду с уменьшением окислительного стресса и воспаления при патологическом воздействии [16]. Ранее при исследовании тренированных крыс после программы 8-недельного плавания нами не обнаружено значимых изменений в относительной массе сердца, в биоимпедансе миокарда ЛЖ сердца в сравнении с контрольными животными [17].

## Заключение

Таким образом, после 12 недель исследования нами отмечено увеличение диаметра кардиомиоцитов как у крыс, прошедших полноценный курс плавания, так и у животных, плававших по пять минут в день, в сравнении с животными, которые находились в условиях обычного двигательного режима. Биоимпеданс миокарда, измеряемый с поверхности ЛЖ сердца крыс, зависит от увеличения диаметра кардиомиоцитов, способствующего изменению объема внеклеточного пространства. У животных, подвергавшихся физической нагрузке разной длительности, выявлены значимые различия в активном и реактивном сопротивлении БЭИ миокарда ЛЖ сердца, указывающие на изменения объема мышечной и соединительной ткани.

## Список литературы / References

1. Bei Y., Wang L., Ding R., Che L., Fan Z., Gao W., Liang Q., Lin S., Liu S., Lu X., ... Xiao J. Animal exercise studies in cardiovascular research: Current knowledge and optimal design—A position paper of the Committee on Cardiac Rehabilitation, Chinese Medical Doctors' Association. *J. Sport Health. Sci.* 2021;10(6):660–674. doi: 10.1016/j.jshs.2021.08.002
2. Soares D.D.S., Pinto G.H., Lopes A., Caetano D.S.L., Nascimento T.G., Andrades M.E., Clausell N., Rohde L.E.P., Leitão S.A.T., Biolo A. Cardiac hypertrophy in mice submitted to a swimming protocol: influence of training volume and intensity on myocardial renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2019;316(6):R776–R782. doi: 10.1152/ajpregu.00205.2018
3. Yan Z., Zeng N., Li J., Liao T., Ni G. Cardiac effects of treadmill running at different intensities in a rat model. *Front. Physiol.* 2021;12:774681. doi: 10.3389/fphys.2021.774681
4. Martins P.C., Moraes M.S., Silva D.A.S. Cell integrity indicators assessed by bioelectrical impedance: A systematic review of studies involving athletes. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2020;24(1):154–164. doi: 10.1016/j.jbmt.2019.05.017
5. Cebrián-Ponce Á., Irurtia A., Carrasco-Marginet M., Saco-Ledo G., Girabent-Farrés M., Castizo-Olier J. Electrical impedance myography in health and physical exercise: a systematic review and future perspectives. *Front. Physiol.* 2021;12:740877. doi: 10.3389/fphys.2021.740877
6. Khoury D.S., Naware M., Siou J., Blomqvist A., Mathuria N.S., Wang J., Shih H.T., Nagueh S.F., Panescu D. Ambulatory monitoring of congestive heart failure by multiple bioelectric impedance vectors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(12):1075–1081. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.018

7. Торнуев Ю.В., Балахнин С.М., Преображенская В.К., Манвелидзе Р.А., Ивлева Е.К. Биоимпедансометрия миокарда при очаговых и диффузных повреждениях различного генеза. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2016;(4):78. doi: 10.17513/spno.25001
- Tornuev Yu.V., Balakhnin S.M., Preobrazhenskaya V.K., Manvelidze R.A., Ivleva E.K. Bioimpedance measuring myocardium in focal and diffuse injuries of various genesis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2016;(4):78. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.25001
8. Jacobson J.T., Hutchinson M.D., Cooper J.M., Woo Y.J., Shandler R.S., Callans D.J. Tissue-specific variability in human epicardial impedance. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011;22(4):436–439. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01929.x
9. Radovits T., Oláh A., Lux Á., Németh B.T., Hidi L., Birtalan E., Kellermayer D., Mátyás C., Szabó G., Merkely B. Rat model of exercise-induced cardiac hypertrophy: hemodynamic characterization using left ventricular pressure-volume analysis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013;305(1):H124–134. doi: 10.1152/ajpheart.00108.2013
10. Sanchez B., Li J., Yim S., Pacheck A., Widrick J.J., Rutkove S.B. Evaluation of electrical impedance as a biomarker of myostatin inhibition in wild type and muscular dystrophy mice. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140521. doi: 10.1371/journal.pone.0140521
11. Kapur K., Taylor R.S., Qi K., Nagy J.A., Li J., Sanchez B., Rutkove S.B. Predicting myofiber size with electrical impedance myography: A study in immature mice. *Muscle Nerve.* 2018;10.1002/mus.26111. doi: 10.1002/mus.26111
12. Amorós-Figueras G., Jorge E., García-Sánchez T., Bragós R., Rosell-Ferrer J., Cinca J. Recognition of fibrotic infarct density by the pattern of local systolic-diastolic myocardial electrical impedance. *Front. Physiol.* 2016;7:389. doi: 10.3389/fphys.2016.00389
13. Skourou C., Hoopes P.J., Paulsen K.D. Tissue permittivity. A monitor for progressive tissue fibrosis as observed in bystander tissues following experimental high dose rate irradiation. *Cancer Biol. Ther.* 2009. 8(23):2223–2229. doi: 10.4161/cbt.8.23.9983
14. Verheule S., Schotten U. Electrophysiological consequences of cardiac fibrosis. *Cells.* 2021;10(11):3220. doi: 10.3390/cells10113220
15. Protsenko Y.L., Balakin A.A., Kuznetsov D.A., Kursanov A.G., Lisin R.V., Mukhlynina E.A., Lookin O.N. Contractility of right ventricular myocardium in male and female rats during physiological and pathological hypertrophy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017;162(3):303–305. doi: 10.1007/s10517-017-3600-x
16. Hastings M.H., Castro C., Freeman R., Abdul Kadir A., Lerchenmüller C., Li H., Rhee J., Roh J.D., Roh K., Singh A.P., ... Rosenzweig A. Intrinsic and extrinsic contributors to the cardiac benefits of exercise. *JACC Basic Transl. Sci.* 2023;9(4):535–552. doi: 10.1016/j.jacbs.2023.07.011
17. Kolomeyets N.L., Ivonin A.G., Peshkin E.A., Roshchevskaya I.M. Bioelectrical impedance of the left ventricular myocardium, lung in rats after forced swimming training and subsequent detraining. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2023;59(1):69–81. doi: 10.1134/S0022093023010064

#### Сведения об авторах:

Коломеец Наталия Леонидовна, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-7555-9306, e-mail: kolomeec@frc.komisc.ru  
Ивоинин Алексей Геннадьевич, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6140-1252  
Гуляева Анна Сергеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3517-4169  
Роцевская Ирина Михайловна, д.б.н., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-6108-1444, e-mail: compcard@mail.ru

#### Information about the authors:

Natalia L. Kolomeyets, candidate of physico-mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-7555-9306, e-mail: kolomeec@frc.komisc.ru  
Alexey G. Ivonin, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6140-1252  
Anna S. Gulyaeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3517-4169  
Irina M. Roshchevskaya, doctor of biological sciences, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-6108-1444, e-mail: compcard@mail.ru

Поступила в редакцию 02.01.2025  
После доработки 14.03.2025  
После повторной доработки 20.04.2025  
Принята к публикации 20.04.2025

Received 02.01.2025  
Revision received 14.03.2025  
Second revision received 20.04.2025  
Accepted 20.04.2025

## Ферментная деградация коллагена как фактор, усиливающий кальцификацию эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца: данные моделирования *in vitro*

А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, Т.Н. Акентьева, Н.Н. Борисова, К.Ю. Клышников, П.С. Онищенко, А.А. Ключева, Е.А. Овчаренко

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
650002, г. Кемерово, б-р им. Академика Л.С. Барбараша, стр. 6

### Резюме

Цель исследования – оценить в эксперименте *in vitro* влияние ферментной деградации коллагена на последующую кальцификацию эпоксиобработанного бычьего перикарда, используемого в производстве биопротезов клапанов сердца. **Материал и методы.** Материалом для исследования стали лоскуты эпоксиобработанного бычьего перикарда, фрагменты которых инкубировали в растворе бактериальной коллагеназы. Степень деградации образцов после обработки ферментом анализировали по потере массы и изменению механических свойств. Также образцы после протеолиза помещали в кальцинирующий раствор на три недели, далее определяя содержание в них кальция спектрофотометрическим методом. Контролем в экспериментах были фрагменты эпоксиобработанного перикарда, не подвергавшиеся воздействию коллагеназы. **Результаты и их обсуждение.** В среднем потеря массы фрагментов эпоксиобработанного перикарда при 24-часовой инкубации в коллагеназе составила около 8 %, что сопоставимо с указанными в литературе значениями для перикарда, стабилизированного глутаровым альдегидом. Также обработка ферментом привела к снижению предела прочности изучаемого материала (14,15 [13,08–16,58; 11,4–22,43] МПа (медиана [25-й перцентиль – 75-й перцентиль; минимум – максимум]) в контроле и 10,67 [7,37–11,6; 6,39–11,95] МПа в экспериментальной группе,  $p = 0,0003$ ) и усилению его кальцификации в 1,6 раза (8,61 [6,58–9,81; 4,78–14,53] мг кальция/г ткани в контроле и 13,41 [10,58–17,27; 7,76–28,41] мг кальция/г ткани в экспериментальной группе,  $p = 0,0001$ ). **Заключение.** Ферментная деградация коллагена в эпоксиобработанном бычьем перикарде способствует усилению его кальцификации *in vitro*. Полученные данные предполагают, что накопление коллагенолитических ферментов в створках ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца является важным механизмом их структурной дегенерации.

**Ключевые слова:** биопротезы клапанов сердца, структурная дегенерация клапана, протеолиз, кальцификация, бактериальная коллагеназа, моделирование *in vitro*.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках фундаментальной темы ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

**Автор для переписки.** Костюнин А.Е., e-mail: rhabdophis\_tigrina@mail.ru

**Для цитирования.** Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Борисова Н.Н., Клышников К.Ю., Онищенко П.С., Ключева А.А., Овчаренко Е.А. Ферментная деградация коллагена как фактор, усиливающий кальцификацию эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца: данные моделирования *in vitro*. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):120–126. doi: 10.18699/SSMJ20250313

## Enzymatic degradation of collagen as a factor enhancing calcification of epoxy-treated bioprosthetic heart valves: *in vitro* modeling data

A.E. Kostyunin, T.V. Glushkova, T.N. Akentyeva, N.N. Borisova, K.Yu. Klyshnikov, P.S. Onishchenko, A.A. Klyueva, E.A. Ovcharenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
650002, Kemerovo, Academician Barbarash blvd., 6

## Abstract

Aim of the study was to assess *in vitro* the impact of enzymatic degradation of collagen on the subsequent calcification of the epoxy-treated bovine pericardium used in the production of bioprosthetic heart valves. **Material and methods.** The study involved epoxy-treated bovine pericardium patches, samples of which were incubated with bacterial collagenase solution. The degree of degradation of the samples after enzyme treatment was analyzed by mass loss and changes in mechanical properties. The samples were also subjected to proteolysis, and then placed in a calcification solution for 3 weeks. The calcium content was evaluated by spectrophotometry. The control group included epoxy-treated bovine pericardium patches that were not incubated with bacterial collagenase solution. **Results and discussion.** On average, the mass loss of studied samples was equal to 8 % during 24-hour incubation in collagenase, which is comparable to the values for glutaraldehyde-treated pericardium according to the literature data. Moreover, the enzyme treatment led to a decrease in the tensile strength of the studied material (14.15 [13.08–16.58; 11.4–22.43] MPa (median [25<sup>th</sup> percentile – 75<sup>th</sup> percentile; minimum – maximum]) in control group vs. 10.67 [7.37–11.6; 6.39–11.95] MPa in the study group,  $p = 0.0003$ ) and increase in its calcification by 1.6 times (8.61 [6.58–9.81; 4.78–14.53] mg of calcium/g of tissue in the control group vs. 13.41 [10.58–17.27; 7.76–28.41] mg of calcium/g of tissue in the study group,  $p = 0.0001$ ). **Conclusions.** The enzymatic degradation of collagen in the epoxy-treated bovine pericardium enhances its calcification *in vitro*. The data obtained suggest that the accumulation of collagenolytic enzymes in the leaflets of xenopericardial bioprosthetic heart valves is an important mechanism of structural degeneration.

**Key words:** bioprosthetic heart valves, structural valve degeneration, proteolysis, calcification, bacterial collagenase, *in vitro* modeling.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The research was funded by the Complex Program of Basic Research under the SB of RAS within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0001 “Discovering molecular, cellular and biomechanical mechanisms of cardiovascular diseases to develop novel approaches for their treatment, including personalized pharmacotherapy, minimally invasive surgery, composite biomaterials, and tissue-engineered cardiovascular implants”.

**Correspondence author.** Kostyunin A.E., e-mail: rhabdophis\_tigrina@mail.ru

**Citation.** Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Akentyeva T.N., Borisova N.N., Klyshnikov K.Yu., Onishchenko P.S., Klyueva A.A., Ovcharenko E.A. Enzymatic degradation of collagen as a factor enhancing calcification of epoxy-treated bioprosthetic heart valves: *in vitro* modeling data. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):120–126. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250313

## Введение

Большинство современных моделей биологических протезов (БП) клапанов сердца изготавливают из бычьего перикарда, стабилизированного химически посредством обработки глутаровым альдегидом (ГА) или диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ДЭЭ) [1]. Низкая тромбогенность ксеноперикардальных БП позволяет реципиентам избежать пожизненного приема антикоагулянтов и связанного с ним риска геморрагических событий, но долговечность этих медицинских изделий лимитирована постепенным развитием дегенеративных изменений (разрывов и кальцификации) в створчатом аппарате [2]. Так, из-за структурной дегенерации (СД) уже через 15 лет функционирования замены требуют около 30 % БП [2]. Этот недостаток накладывает существенные ограничения на возможность биопротезирования клапанов у пациентов, не достигших

пожилого возраста, ввиду высокой вероятности повторной операции.

Результаты исследований последних 20 лет демонстрируют, что за структурной дегенерацией стоит комплекс разнородных и синергически действующих патофизиологических механизмов [2, 3]. В их число входит усталостное разрушение биоматериала, вызываемое циклическими нагрузками на створки БП, а также его дистрофическая кальцификация, гликирование, окисление и ферментное расщепление, которые обусловлены инфильтрацией клапанов клеточными и молекулярными компонентами крови (лейкоцитами, ионами кальция, кальций-связывающими белками, липидами и ферментами) [2, 3]. Индивидуальный вклад перечисленных факторов в развитие структурной дегенерации, как и взаимодействия между ними, в настоящее время изучены недостаточно. Одним из них является протеолиз; так,

в створках, удаленных по причине дисфункции БП, присутствуют коллагенолитические ферменты, представленные различными матриксными металлопротеиназами [4, 5] и локализованные преимущественно вблизи кальциевых депозитов и на участках с выраженной фрагментацией коллагеновых волокон [4, 5].

Мы предположили, что протеолитическое расщепление коллагена в створках БП может быть фактором, усиливающим кальцификацию данных медицинских изделий. Для проверки этой гипотезы мы выполнили моделирование ускоренной ферментной деградации и кальцификации эпоксиобработанного бычьего перикарда *in vitro*. Цель исследования – оценить в эксперименте *in vitro* влияние ферментной деградации коллагена на последующую кальцификацию эпоксиобработанного бычьего перикарда, используемого в производстве БП.

## Материал и методы

В качестве материала для исследования мы использовали стабилизированные ДЭЭ ксеноперикардальные заплатки KemPeriplas-Neo (KPi 070080MS, НеоКор, Россия). Группой сравнения в тесте на потерю массы стали лоскуты нативного перикарда быка, любезно предоставленные производителем БП – компанией «НеоКор». Они были получены от здоровых животных сразу после убоя, промыты холодным (10 °С) 0,9%-м раствором натрия хлорида, отделены от окружающей соединительной ткани и заморожены при –140 °С до востребования.

Для моделирования ускоренной ферментной деградации коллагена в перикарде быка фрагменты последнего инкубировали в буфере (трис 0,1 моль/л, CaCl<sub>2</sub> 0,05 моль/л, pH 7,4), содержащем клостридиальную коллагеназу I типа (C0130-500MG, Sigma-Aldrich, США) из расчета 1 мл раствора на 1 см<sup>2</sup> ткани. Концентрация фермента (125 ЕД/мл) выбрана на основе литературных данных [6]. Инкубирование выполняли в шейкере-инкубаторе Incubator 1000 (Heidolph, Германия) при 37 °С и постоянном встряхивании (350 об/мин), после чего в течение суток образцы отмывали в буфере (трис 0,1 моль/л, pH 7,4) с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,1 моль/л) при комнатной температуре и с двукратной сменой раствора. Степень деградации образцов анализировали по потере массы и изменению механических свойств.

При оценке потери массы использовали квадратные фрагменты эпоксиобработанного и нативного перикарда площадью 1 см<sup>2</sup>. Для определения оптимального времени ферментной

деградации биоматериала и выполнения дальнейших тестов анализировали пять временных отрезков (3, 6, 12, 24 и 48 ч) по 10 образцов от группы на каждый. Перед началом и по завершении инкубирования в коллагеназе образцы сутки лиофилизировали в установке FreeZone 2.5 Plus (Labconco, США) и взвешивали на аналитических весах AND GR-200 (A&D Company, Япония). Степень деградации оценивали по потере массы в процентах от исходной массы сухого образца. В качестве контроля использовали фрагменты перикарда, инкубируемые в трис-буфере без добавления коллагеназы.

Изменение механических свойств оценивали для эпоксиобработанного ксеноперикарда посредством одноосного растяжения. Для этого на вырубном прессе ZCP 020 (Zwick GmbH & Co. KG, Германия) с использованием ножа специальной формы (B083, соответствующий стандарту ISO 37:2017) готовили фрагменты биоматериала. Образцы в экспериментальной группе ( $n = 10$ ) предварительно инкубировали в растворе коллагеназы 24 ч. Тестирование проводили на испытательной машине Zwick/Roell (Zwick GmbH & Co. KG) с датчиком номинальной силы 50 Н. Предел прочности образцов оценивали по максимальному напряжению при растяжении, упруго-деформативные характеристики – по относительному удлинению до начала разрушения образца и модулю Юнга, определяемому в диапазонах малых деформаций. Толщину фрагментов измеряли с помощью толщинометра Digimatic 547-301 (Mitutoyo, Япония) с погрешностью измерений 20 мкм.

С целью изучения предполагаемой связи между ферментной деградацией коллагена в эпоксиобработанном перикарде быка и его последующей кальцификацией готовили образцы площадью 0,25 см<sup>2</sup>. Фрагменты из экспериментальной группы ( $n = 10$ ) обрабатывали раствором коллагеназы в течение 24 ч по вышеописанной методике, тогда как контролем выступали образцы, хранившиеся в трис-буфере ( $n = 10$ ). Затем фрагменты биоматериала помещали индивидуально в 2 мл раствора, имитирующего физиологическую среду организма с повышенным уровнем ионов кальция и фосфатов. Для приготовления последнего брали 1,65 мл стерильной питательной среды DMEM/F-12 (D0697, Sigma-Aldrich, США), 0,2 мл эмбриональной бычьей сыворотки (F2442, Sigma-Aldrich), 0,05 мл кальция хлорида и 0,1 мл моногидрофосфата натрия. Инкубирование выполняли при 37 °С в углекислотном инкубаторе в течение трех недель. Содержание кальция в образцах определяли спектрофотометрическим методом. Для этого фрагменты перикарда лиофи-

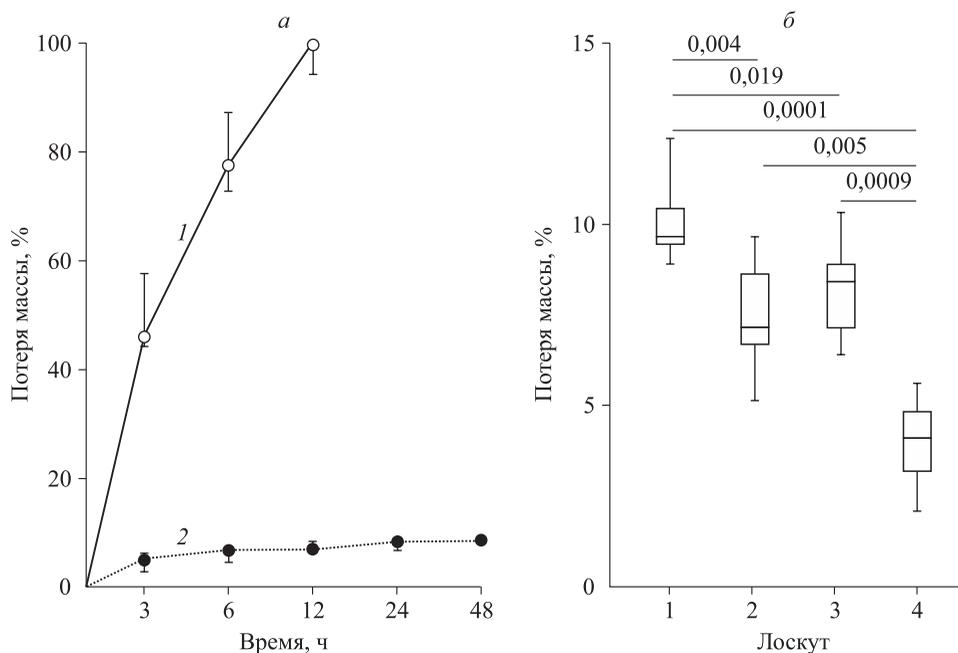
лизировали и измеряли их массу, после подвергая гидролизу в 0,5 мл 65%-й хлорной кислоты на песочной бане (150–180 °С) до полного растворения. Полученную смесь доводили до 5 мл стерильной водой для инъекций. Содержание кальция в растворе определяли на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Fisher Scientific, США) при длине волны 575 нм с использованием коммерческого набора Calcium Assay Kit (ab102505, Abscam, Великобритания) согласно протоколу производителя.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). Поскольку распределение в группах, определенное по критерию Колмогорова – Смирнова, оказалось отличным от нормального, использовали методы непараметрической статистики. Межгрупповое сравнение проводили с применением критерия Краскела – Уоллиса с поправкой на множественное сравнение, при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Количественные показатели представлены в виде медианы, процентилей, минимальных и максимальных значений (Me [25–75 %; min-max]).

## Результаты и их обсуждение

Вначале мы анализировали динамику потери массы фрагментов нестабилизированного (нативного) и эпоксиобработанного бычьего перикарда при инкубировании в растворе коллагеназы на пять временных отрезках, в обоих случаях исследуемые образцы были взяты из одного перикардального лоскута. Установлено, что консервация биоматериала ДЭЭ существенно увеличивает его устойчивость к ферментному расщеплению: если нативный перикард полностью деградировал в коллагеназе через 12 ч, то потеря массы эпоксиобработанной ткани составила только 7 % на том же отрезке времени (рис. 1, а). После 24 и 48 ч медиана потери массы стабилизированного ДЭЭ биоматериала не достигала 9 % без статистически достоверных различий между этими временными точками ( $p = 0,35$ ). По-видимому, 24 ч достаточно, чтобы молекулы фермента провазимодействовали с большинством доступных для расщепления сайтов в сшитых ДЭЭ коллагеновых волокнах. Таким образом, этот временной интервал был выбран для последующих тестов.

Нужно отметить, что для образцов эпоксиобработанного перикарда, инкубированных в буфере без добавления коллагеназы, не отмечено



**Рис. 1.** Динамика потери массы фрагментов нативного (1) и эпоксиобработанного (2) бычьего перикарда при инкубации в растворе коллагеназы (а); потеря массы образцов, полученных из разных эпоксиобработанных ксеноперикардальных заплат, после 24-часовой экспозиции в растворе коллагеназы (сравнение по критерию Краскела – Уоллиса) (б)

**Fig. 1.** Dynamics of weight loss in native (1) and epoxy-treated (2) bovine pericardium samples during incubation with collagenase solution (а); weight loss of samples obtained from various epoxy-treated pericardial patches after 24-hour incubation with collagenase solution (comparison by the Kruskal – Wallis criterion) (б)

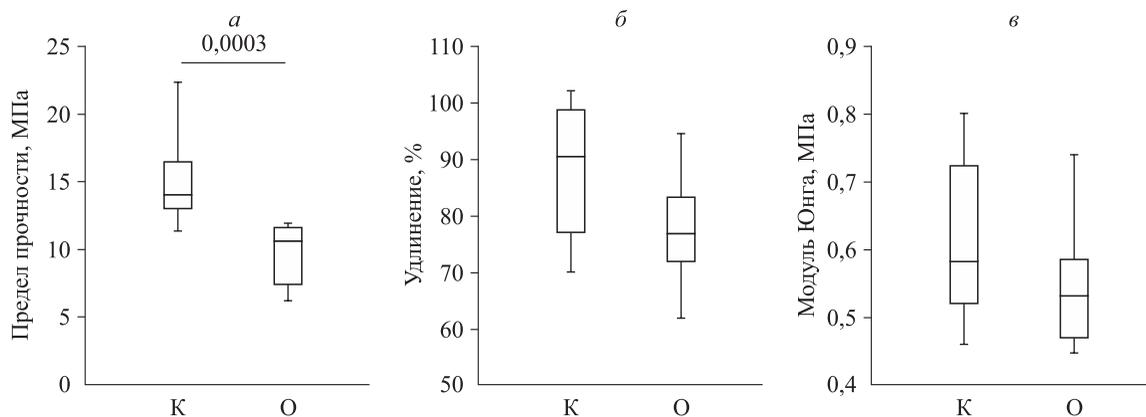
потери массы на любом временном отрезке. В свою очередь фрагменты нестабилизированного материала при нахождении в буфере теряли около 10 % массы в каждой точке (для обеих контрольных групп данные не показаны). Любопытно, что четыре отдельные эпоксиобработанные ксеноперикардальные заплатки, протестированные на потерю массы при 24-часовой экспозиции в растворе коллагеназы, показали значительную вариабельность в отношении склонности к ферментной деградации (рис.1, б), кратность различий в потере массы между наиболее и наименее чувствительным к протеолизу лоскутами составила около 2. Наблюдаемая картина, скорее всего, обусловлена индивидуальными особенностями животных-доноров.

Полученные значения потери массы для эпоксиобработанного ксеноперикарда при инкубировании в бактериальной коллагеназе оказались сопоставимы с аналогичным показателем перикарда, сшитого глутаровым альдегидом (образцы последнего также теряют менее 10 % массы при обработке указанным ферментом) [6, 7]. Впрочем, эти данные противоречат результатам других научных коллективов, которыми выявлена меньшая устойчивость эпоксиобработанных тканей к расщеплению в коллагеназе по сравнению с консервированными глутаровым альдегидом [6, 8]. В частности, И.Ю. Журавлева и соавт. отмечают, что после 24-часовой экспозиции в коллагеназе сшитый ДЭЭ ксеноперикард теряет до 30 % массы [6]. Объяснить это несоответствие может как изменчивость характеристик разных перикардальных лоскутов, так и отличия в технологии их

стабилизации. Если в предыдущих исследованиях авторы выполняли консервацию биоматериала ДЭЭ в лабораторных условиях самостоятельно, то исследуемые нами образцы были изготовлены промышленным способом.

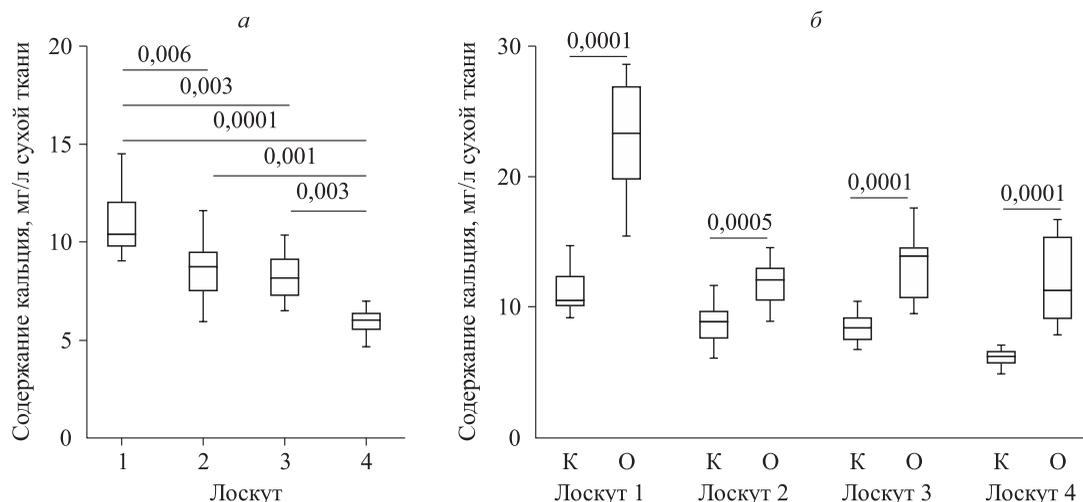
Для тестирования механических свойств мы использовали фрагменты перикарда, вырубленные из одной заплатки и разделенные на контрольную и экспериментальную группы. Полученные данные демонстрируют, что при инкубировании в коллагеназе наблюдается снижение предела прочности образцов, тогда как достоверных различий в упругодеформативных свойствах между группами не выявлено (рис. 2).

Инкубирование образцов эпоксиобработанного бычьего перикарда в кальцифицирующем растворе позволило сделать два вывода. Во-первых, как и в случае с чувствительностью к ферментной деградации, фрагменты разных перикардальных заплаток заметно различаются по устойчивости к кальцификации (рис. 3, а). Во-вторых, ферментная обработка способствует большему (в 1,4–2,3 раза) накоплению кальция в биоматериале независимо от его изначальной склонности к минерализации (рис. 3, б). При объединении данных по четырем исследуемым заплаткам кратность различий в содержании кальция между интактными и инкубированными в коллагеназе фрагментами составила 1,6 раза (8,61 [6,58–9,81; 4,78–14,53] мг кальция/г ткани в контроле и 13,41 [10,58–17,27; 7,76–28,41] мг кальция/г ткани в экспериментальной группе,  $p = 0,0001$ ). Таким образом, нами впервые показано, что ферментная деградация коллагена может являться фактором, усиливаю-



**Рис. 2.** Оценка механических свойств образцов эпоксиобработанного бычьего перикарда – предел прочности (а), удлинение (б) и модуль Юнга (в); К – контрольная группа (интактный перикард), О – экспериментальная группа (перикард после 24-часовой экспозиции в растворе коллагеназы)

**Fig. 2.** Assessment of mechanical properties of epoxy-treated bovine pericardium samples – tensile strength (a), elongation (б) and Young's modulus (в); К – control group (intact pericardium), О – study group (pericardium after 24-hour incubation with collagenase solution)



**Рис. 3.** Содержание кальция в образцах, полученных из разных эпоксиобработанных ксеноперикардальных заплат, после трех недель инкубирования в кальцинирующем растворе: во фрагментах, не контактировавших с коллагеназой (сравнение по критерию Краскела – Уоллиса) (а), в интактных (К) и обработанных коллагеназой образцах (О) (сравнение по U-критерию Манна – Уитни) (б)

**Fig. 3.** Calcium content in samples obtained from various epoxy-treated xenopericardial patches after 3 weeks of incubation with calcification solution: in samples that were not incubated with collagenase (comparison by the Kruskal – Wallis criterion) (a), in intact (K) and collagenase-treated samples (O) (comparison by the Mann – Whitney U-test)

щим кальцификацию эпоксиобработанного бычьего перикарда.

Помимо прочего, особый интерес представляет выявленная нами вариабельность в устойчивости ксеноперикардальных заплат к протеолизу и отложению кальция. Отчасти она объясняет неравномерность развития дегенеративных изменений (разрывов и кальцификации) в створках клинически используемых ксеноперикардальных БП [9]. Так, створчатый аппарат последних изготавливают из отдельных фрагментов перикарда, которые могут быть получены от разных животных или вырезаны из разных участков перикардальной сумки. В связи с этим створки одного БП, по-видимому, обладают неодинаковыми характеристиками, и поэтому им свойственны разные темпы кальцификации [9]. Впрочем, эта гипотеза требует дополнительной экспериментальной проверки.

### Заключение

Эпоксиобработанный бычий перикард устойчив, но не инертен к ферментной деградации. Его инкубирование в бактериальной коллагеназе вызывает заметную потерю массы и ухудшение прочностных свойств, а также приводит к усилению кальцификации *in vitro*. Результаты исследования позволяют предположить, что на-

копление коллагенолитических ферментов в биоматериале может являться важным механизмом развития дегенеративных изменений, связанных как с кальцификацией, так и разрывами створок БП. Требуется дополнительные исследования с рекомбинантными ферментами человека для воспроизведения физиологичной модели ферментной деградации БП.

### Список литературы / References

1. Barbarash L., Rutkovskaya N., Barbarash O., Odarenko Y., Stasev A., Uchasova E. Prosthetic heart valve selection in women of childbearing age with acquired heart disease: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2016;10:51. doi: 10.1186/s13256-016-0821-y
2. Cote N., Pibarot P., Clavel M.A. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr. Opin. Cardiol.* 2017;32(2):123–129. doi: 10.1097/HCO.0000000000000372
3. Marro M., Kossar A.P., Xue Y., Frasca A., Levy R.J., Ferrari G. Noncalcific mechanisms of bioprosthesis structural valve degeneration. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(3):e018921. doi: 10.1161/JAHA.120.018921
4. Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Lobov A.A., Ovcharenko E.A., Zainullina B.R., Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Markova V.E., Asanov M.A., Mukha-

mediarov R.A., ... Kutikhin A.G. Proteolytic degradation is a major contributor to bioprosthetic heart valve failure. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12(1):e028215. doi: 10.1161/JAHA.122.028215

5. Shetty R., Pibarot P., Audet A., Janvier R., Dagenais F., Perron J., Couture C., Voisine P., Després J.P., Mathieu P. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39(6):471–480. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02132.x

6. Zhuravleva I.Yu., Karpova E.V., Oparina L.A., Poveschenko O.V., Surovtseva M.A., Titov A.T., Ksenofontov A.L., Vasilieva M.B., Kuznetsova E.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Trofimov B.A. Cross-linking method using pentaepoxide for improving bovine and porcine bioprosthetic pericardia: a multiparametric assessment study. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2021;118:111473. doi: 10.1016/j.msec.2020.111473

7. Christian A.J., Lin H., Alferiev I.S., Connolly J.M., Ferrari G., Hazen S.L., Ischiropoulos H., Levy R.J. The susceptibility of bioprosthetic heart valve leaflets to oxidation. *Biomaterials.* 2014;35(7):2097–2102. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.11.045

8. Sung H.W., Chen W.Y., Tsai C.C., Hsu H.L. *In vitro* study of enzymatic degradation of biological tissues fixed by glutaraldehyde or epoxy compound. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 1997;8(8):587–600. doi: 10.1163/156856297x00191

9. Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.U., Glushkova T.V., Batranin A.V., Rezvova M.A., Kudryavtseva Y.A., Barbarash L.S. Evaluation of a failed heart valve bioprosthesis using microcomputed tomography. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine.* 2017;9(3):15–22. doi: 10.17691/stm2017.9.3.02

#### Сведения об авторах:

**Костюнин Александр Евгеньевич**, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6099-0315, e-mail: rhabdophis\_tigrina@mail.ru

**Глушкова Татьяна Владимировна**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: bio.tvg@mail.ru

**Акентьева Татьяна Николаевна**, ORCID: 0000-0002-0033-9376, e-mail: t.akentyeva@mail.ru

**Борисова Наталья Николаевна**, ORCID: 0009-0004-1138-9653, e-mail: brsvnn99@gmail.com

**Клышников Кирилл Юрьевич**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshnikovk@gmail.com

**Онищенко Павел Сергеевич**, ORCID: 0000-0003-2404-2873, e-mail: onis.pavel@gmail.com

**Клюева Анастасия Александровна**, ORCID: 0009-0008-8957-5041, e-mail: kaiketsu@mail.ru

**Овчаренко Евгений Андреевич**, к.т.н., ORCID: 0000-0001-7477-3979, e-mail: ov.eugene@gmail.com

#### Information about the authors:

**Alexandr E. Kostyunin**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6099-0315,

e-mail: rhabdophis\_tigrina@mail.ru

**Tatyana V. Glushkova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: bio.tvg@mail.ru

**Tatyana N. Akentyeva**, ORCID: 0000-0002-0033-9376, e-mail: t.akentyeva@mail.ru

**Natalya N. Borisova**, ORCID: 0009-0004-1138-9653, e-mail: brsvnn99@gmail.com

**Kirill Yu. Klyshnikov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshnikovk@gmail.com

**Pavel S. Onishchenko**, ORCID: 0000-0003-2404-2873, e-mail: onis.pavel@gmail.com

**Anastasia A. Klyueva**, ORCID 0009- 0008-8957-5041, e-mail: kaiketsu@mail.ru

**Evgeny A. Ovcharenko**, candidate of technical sciences, ORCID: 0000-0001-7477-3979, e-mail: ov.eugene@gmail.com

Поступила в редакцию 27.01.2025

После доработки 03.02.2025

Принята к публикации 03.05.2025

Received 27.01.2025

Revision received 03.02.2025

Accepted 03.05.2025

## Изучение антимикробной активности новых производных хиназолина в отношении *Staphylococcus aureus*

М.А. Самогруева<sup>1</sup>, А.А. Старикова<sup>1</sup>, А.А. Цибизова<sup>1</sup>, С.Ю. Козлов<sup>2</sup>, И.Н. Тюренков<sup>2,3</sup>,  
А.А. Озеров<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России  
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

<sup>3</sup> Волгоградский медицинский научный центр  
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

### Резюме

Цель исследования – изучение антимикробной активности новых производных хиназолина в отношении *Staphylococcus aureus* с прогнозированием взаимосвязи «структура – активность». **Материал и методы.** Первичный антимикробный скрининг новых производных хиназолина проведен с использованием метода серийных разведений. Количество колоний подсчитывали с помощью программно-аппаратного комплекса BIOMIC V3 (Giles Scientific, США). Для статистической обработки результатов исследования использовали программу «StatTech» (Россия) с применением параметрического метода с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Прогноз прямых биологических мишеней проведен с использованием программного инструмента PASS. Структурные параметры и коэффициент распределения октанол/вода (LogP) определяли с применением ProTox 3.0. **Результаты.** Установлен бактериостатический эффект вещества VMA-23-10 в отношении *S. aureus* в разведениях 128, 64 и 32 мкг/мл. Показано, что VMA-23-10, отличаясь присутствием в молекуле изопропильного радикала, характеризуется большей липофильностью. Представлен прогноз механизма действия вещества VMA-23-10. **Заключение.** Выполненное исследование позволило выявить соединение-лидер среди исследуемых производных, проявляющее бактериостатический эффект в отношении *S. aureus*. Отличие по липофильности VMA-23-10 от других исследуемых молекул, вероятно, определяет неодинаковую способность их проникновения через клеточную мембрану патогена. Спрогнозированная вероятность воздействия соединения VMA-23-10 на серин-треониновые протеинкиназы позволяет предполагать проявление им антимикробного эффекта за счет нарушения синтеза пептидогликана, а также подавления процесса образования биопленок.

**Ключевые слова:** производные хиназолинона, противомикробная активность, *Staphylococcus aureus*, липофильность, серин-треониновые протеинкиназы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Старикова А.А., e-mail: alhimik.83@mail.ru

**Для цитирования.** Самогруева М.А., Старикова А.А., Цибизова А.А., Козлов С.Ю., Тюренков И.Н., Озеров А.А. Изучение антимикробной активности новых производных хиназолина в отношении *Staphylococcus aureus*. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):127–133. doi: 10.18699/SSMJ20250314

## Study of the antimicrobial activity of new quinazoline derivatives against *Staphylococcus aureus*

М.А. Samotrueva<sup>1</sup>, А.А. Starikova<sup>1</sup>, А.А. Tsibizova<sup>1</sup>, S.Yu. Kozlov<sup>2</sup>, I.N. Tyurenkov<sup>2,3</sup>,  
А.А. Ozerov<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia  
414000, Astrakhan, Bakinskaya st., 121

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia  
400131, Volgograd, Fallen Fighters sq., 1

<sup>3</sup> Volgograd Medical Scientific Center  
400131, Volgograd, Fallen Fighters sq., 1

## Abstract

The aim of the study was to study the antimicrobial activity of new quinazoline derivatives against *Staphylococcus aureus* with the prediction of the structure-activity relationship. **Material and methods.** Primary antimicrobial screening of new quinazoline derivatives was carried out using the serial dilution method. The number of colonies was counted using the BIOMIC V3 software and hardware complex (Giles Scientific, USA). For statistical processing of the study results, the StatTech program (Russia) was used using the parametric method with the definition of Student's t-test with Bonferroni correction. Prediction of direct biological targets was carried out using the PASS software tool. Structural parameters and octanol/water partition coefficient (LogP) were determined using ProTox 3.0. **Results.** The bacteriostatic effect of the substance VMA-23-10 against *S. aureus* was established in dilutions of 128, 64 and 32 µg/ml. It has been shown that VMA-23-10, distinguished by the presence of an isopropyl radical in the molecule, is characterized by greater lipophilicity. The mechanism of action of the substance VMA-23-10 was predicted. **Conclusions.** The conducted study made it possible to identify the leading compound among the studied derivatives, which exhibits a bacteriostatic effect against *S. aureus*. The difference in lipophilicity between VMA-23-10 and other molecules studied probably determines their different ability to penetrate the cell membrane of the pathogen. The predicted probability of the effect of the compound VMA-23-10 on serine/threonine protein kinases suggests that it exhibits an antimicrobial effect due to disruption of peptidoglycan synthesis, as well as suppression of the process of biofilm formation.

**Key words:** quinazolinone derivatives, antimicrobial activity, *Staphylococcus aureus*, lipophilicity, serine/threonine protein kinases.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Starikova A.A., e-mail: alhimik.83@mail.ru

**Citation.** Samotruева М.А., Starikova A.A., Tsibizova A.A., Kozlov S.Yu., Tyurenkov I.N., Ozerov A.A. Study of the antimicrobial activity of new quinazoline derivatives against *Staphylococcus aureus*. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):127–133. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250314

## Введение

На сегодняшний день перечень заболеваний, вызванных *Staphylococcus aureus* (пневмония, менингит, инфекции кожи (импетиго, фурункулы), остеомиелит, бактериемия, эндокардит, сепсис и другие), ежедневно дополняется новыми разновидностями патологических процессов и их осложнений [1]. Известно, что основной проблемой, с которой приходится сталкиваться при разработке терапевтических стратегий при их лечении, является появление и быстрое распространение устойчивых к действию антимикробных веществ штаммов (метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA)). Способность патогена образовывать биопленки, сохраняя вирулентность при опсонизации, фагоцитозе и действии антимикробных агентов, рассматривается в качестве одной из возможных трудностей в практике разработки новых противомикробных средств.

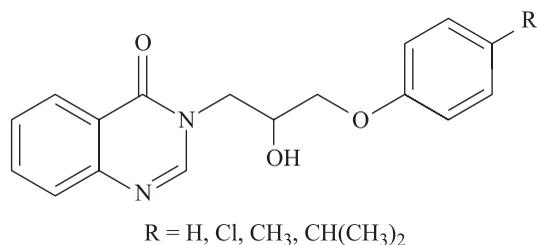
В настоящее время разработано достаточное количество методов медикаментозного воздействия на патоген, основанных на подавлении активности ферментов, рецепторов и белковых молекул, принимающих участие в процессах, которые лежат в основе поддержания жизнедеятельности бактериальной клетки, ее адаптационных механизмов и вирулентных признаков [2–5]. Показано, что поиск новых веществ сопряжен с выбором «привилегированных структур», под

которыми понимают соединения, проявляющие сродство к более чем одному виду мишеней и характеризующиеся оптимальными фармакокинетическими свойствами [4, 6, 7]. Их разновидностью являются производные хиназолинона, молекулы которых содержат конденсированную систему, образованную пиримидиновым и бензольным циклами [8]. Охарактеризован широкий спектр фармакологической активности веществ данной группы: противомикробной, противоопухолевой, противовоспалительной, гипогликемической и другой [9]. Способность производных хиназолинона проявлять непрямой антибактериальный эффект, опосредованный их воздействием на различные рецепторы, ферменты или белковые системы, делает соединения ценным объектом изучения не только при разработке индивидуальных лекарственных средств, но и как исходных веществ при синтезе новых соединений [10, 11].

Цель исследования – изучение антимикробной активности новых производных хиназолинона в отношении *S. aureus* с прогнозированием взаимосвязи «структура – активность».

## Материал и методы

Объектами исследования явились новые производные хиназолин-4(3H)-она, их общая формула представлена на рисунке. Соедине-



Общая формула новых производных хиназолин-4(3H)-она

The general formula of the new derivatives of quinazolinone-4(3H)-one

ния синтезировали путем N-алкилирования хиназолин-4(3H)-она различными фенилглицидиловыми эфирами в N,N-диметилформамиде в присутствии безводного калия карбоната при комнатной температуре. Физико-химические свойства соединений представлены в табл. 1.

В качестве эталона (препарата сравнения) при исследовании использован препарат коммерческого происхождения цефтриаксон-АКОС, порошок для приготовления раствора для внутримышечного и внутривенного введения (ОАО «Синтез», г. Курган, Р N000750/01), из которого готовили раствор с концентрацией, эквивалентной концентрации рабочего раствора. Соединение-лидер в ряду синтезированных веществ, имеющих лабораторные шифры VMA-23-07, VMA-23-08, VMA-23-09 и VMA-23-10, выявляли в ходе первичного скрининга антимикробной активности с использованием выделенных от пациентов культур *S. aureus*, которые были предоставлены клинико-диагностической лабораторией Городской клинической больницы № 3 им. С.М. Кирова (г. Астрахань). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 6 от 27.11.2018).

Использование метода серийных разведений, регламентированного требованиями Международного стандарта ISO 20776-1:20061 и Нацио-

нального стандарта ГОСТ Р ИСО 20776-1-20102, идентичного международному, позволило провести первичный антимикробный скрининг *in vitro*. Применение макрометода (пробирочного) в среде мясопептонного бульона, приготовленного в соответствии с ГОСТ 20729-75, сделало возможным установить чувствительность *S. aureus* к исследуемым производным хиназолинона.

Для приготовления рабочего раствора навеску исследуемого производного массой 4 мг растворяли в 0,5 мл диметилсульфоксида (ДМСО) с последующим добавлением к нему 4,5 мл 0,9%-го раствора NaCl. Выбор растворителя обоснован его соответствием требованиям методических рекомендаций «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», а также степенью растворимости в нем изучаемых веществ (трудно растворимы в воде, малорастворимы в 40- и 90%-м этиловом спирте и хорошо растворимы в ДМСО). Предварительно оценивали воздействие ДМСО на используемые штаммы микроорганизмов [9]. Полученный исходный раствор использовали для приготовления серии растворов с убывающей в геометрической прогрессии концентрацией: 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5 и 0,25 мкг/мл. Рабочие растворы вносили в пробирки по 1 мл.

Инокулят готовили методом прямого суспендирования морфологически схожих колоний сбором стерильной бактериологической петлей с последующим переносом в стерильный изотонический раствор. Первичный антимикробный скрининг проводили по следующей методике: вносили по 1 мл инокулята *S. aureus* в изотоническом растворе с концентрацией 10<sup>6</sup> КОЕ/мл в пробирки с растворами хиназолиноновых производных, закрывая каждую из них стерильными ватно-марлевыми пробками, инкубировали при температуре 37 °С в течение суток, так же как и контрольный раствор с нативной культурой без изучаемого производного и референтного препарата. Впоследствии визуально сравнивали в проходящем свете все анализируемые объекты. Интенсивный рост культуры в контрольной пробирке оценивали по полному помутнению

Таблица 1. Свойства новых производных хиназолин-4(3H)-она

Table 1. Properties of new derivatives of quinazolinone-4(3H)-one

| Соединение | R                                 | Температура плавления, °С | Брутто-формула   | Выход, % | R <sub>f</sub> (этилацетат) |
|------------|-----------------------------------|---------------------------|--|----------|-----------------------------|
| VMA-23-07  | H                                 | 138–140                   | C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>    | 58       | 0,79                        |
| VMA-23-08  | CH <sub>3</sub>                   | 145–148                   | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>    | 62       | 0,73                        |
| VMA-23-09  | Cl                                | 169–173                   | C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> Cl | 52       | 0,39                        |
| VMA-23-10  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 130–133                   | C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>    | 70       | 0,84                        |

питательной среды, отсутствие помутнения позволило определить наименьшую концентрацию соединений, при которой бактериального роста не было (минимальную подавляющую концентрацию (МПК)).

Величину минимальной ингибирующей концентрации (МИК), при которой предотвращается видимый рост бактерий, использовали для оценки жизнеспособности бактерий. Определение данного показателя проводили отделением супернатанта после центрифугирования содержимого пробирок при 1500 об/мин в течение 10 мин и посева его в количестве 0,05 мл на мясопептонный агар (МПА), полученный при растворении сухого агара и его автоклавирования, в чашках Петри. Характерный рост устанавливали через 24 ч после инкубирования в термостате при 37 °С. Исследование предполагало шестикратное воспроизведение описанной методики анализа. Количество колоний подсчитывали с помощью программно-аппаратного комплекса BIOMIC V3 (Giles Scientific, США).

Для статистической обработки результатов исследования использовали программу StatTech (Россия). Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Различия оценивали с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## Результаты и их обсуждение

Анализ антимикробного действия веществ с шифрами VMA-23-07, VMA-23-08, VMA-23-09 и VMA-23-10 продемонстрировал его взаимосвязь с кратностью разведения. Результаты визуальной оценки активности соединений в отношении ро-

ста *S. aureus* в среде мясопептонного бульона и МПА представлены в табл. 2 и 3. В контрольных пробирках отмечен интенсивный рост *S. aureus* в виде диффузного помутнения, тогда как в пробирках с препаратом сравнения наблюдалась полная прозрачность среды, что свидетельствовало об отсутствии роста микроорганизма. Визуальная оценка активности производных хиназолин-4(3H)-она в отношении роста *S. aureus* в среде мясопептонного бульона показала, что в разведении 128, 64 и 32 мкг/мл наблюдался слабый рост микроорганизма под влиянием VMA-23-10, что проявлялось неполной прозрачностью среды. Под влиянием оставшихся соединений во всех разведениях отмечен интенсивный рост *S. aureus*.

Характерным ростом для *S. aureus* на МПА считается образование ровных круглых колоний (2–4 мм в диаметре) с блестящей поверхностью и ровными краями, окрашенных в цвет липохромного пигмента (зеленовато-желтый, желтый, оранжевый, кремовый). Соединения VMA-23-07, VMA-23-08 и VMA-23-09 оказались малоактивными в разведении 128 мкг/мл и неактивными в других разведениях, что подтверждалось наличием характерного роста практически по всей площади чашек Петри. Соединение VMA-23-10 способствовало появлению нехарактерного роста микроорганизма от 25 до 50 % от поверхности чашки Петри, свидетельствуя о его средней активности в отношении *S. aureus*; в разведениях от 16 до 0,25 мкг/мл соединение было неактивно, что сопровождалось наличием характерного роста практически по всей площади чашки Петри.

Результаты оценки количества колоний *S. aureus* на МПА под влиянием соединения VMA-23-10 в наиболее активных разведениях представлены в табл. 4. Под влиянием цефтриаксона наблюдается статистически значимое

**Таблица 2.** Результаты визуальной оценки активности производных хиназолин-4(3H)-она в отношении роста *S. aureus* в среде мясопептонного бульона

**Table 2.** Results of visual assessment of the activity of quinazoline-4(3H)-oh derivatives in relation to the growth of *S. aureus* in meat-peptone broth medium

| Соединение, препарат | n | Концентрация, мкг/мл |     |     |     |     |     |     |     |     |      |     |
|----------------------|---|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|
|                      |   | 128                  | 64  | 32  | 16  | 8   | 4   | 2   | 1   | 0,5 | 0,25 |     |
| Контроль             |   | +++                  | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++  | +++ |
| Цефтриаксон          | 6 | –                    | –   | –   | –   | –   | –   | –   | –   | –   | –    | –   |
| VMA-23-07            | 6 | +++                  | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++  | +++ |
| VMA-23-08            | 6 | +++                  | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++  | +++ |
| VMA-23-09            | 6 | +++                  | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++  | +++ |
| VMA-23-10            | 6 | +                    | +   | +   | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++  | +++ |

**Примечание.** «–» – отсутствие роста (полная прозрачность среды); «+» – слабый рост (неполная прозрачность среды); «+++» – умеренный рост (диффузное помутнение среды); «++++» – интенсивный рост (диффузное помутнение с хлопьевидным осадком).

**Таблица 3.** Результаты визуальной оценки активности производных хиназолин-4(3H)-она в отношении роста *S. aureus* на МПА

**Table 3.** Results of visual assessment of the activity of quinazoline-4(3H)-oh derivatives in relation to the growth of *S. aureus* on meat-peptone agar

| Соединение, препарат | n | Концентрация, мкг/мл |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|----------------------|---|----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                      |   | 128                  | 64         | 32         | 16         | 8          | 4          | 2          | 1          | 0,5        | 0,25       |            |
| Контроль             | 6 | ХР<br>++++           | ХР<br>++++ | ХР<br>++++ | ХР<br>++++ | ХР<br>++++ | ХР<br>++++ | ХР<br>++++ | ХР<br>++++ | ХР<br>++++ | ХР<br>++++ | ХР<br>++++ |
| Цефтриаксон          | 6 | –                    | –          | –          | –          | –          | –          | –          | –          | –          | –          | –          |
| VMA-23-07            | 6 | ХР<br>+++            | ХР<br>++++ |
| VMA-23-08            | 6 | ХР<br>+++            | ХР<br>++++ |
| VMA-23-09            | 6 | ХР<br>+++            | ХР<br>+++  | ХР<br>++++ |
| VMA-23-10            | 6 | НХР<br>++            | НХР<br>++  | НХР<br>++  | НХР<br>+++ | ХР<br>++++ |

**Примечание.** НХР – нехарактерный рост, ХР – характерный рост; «–» – разведения высокой активности (отсутствие характерного роста); «+» – разведения активные (наличие характерного роста менее 25 %); «++» – разведения средней активности (наличие характерного роста от 25 до 50 %); «+++» – разведения малоактивные (наличие характерного роста от 50 до 75 %); «++++» – разведения неактивные (наличие характерного роста более 75 %)

снижение количества колоний в сравнении с контролем в 41, 22 и 16 ( $p < 0,001$ ) раз в разведениях 128, 64 и 32 мкг/мл соответственно, что характеризует бактерицидную активность препарата сравнения. Соединение VMA-23-10 по отношению к контрольным значениям также снижало количество колоний *S. aureus* в разведениях 128, 64 и 32 мкг/мл в 4, 3,5 и 3,2 раза соответственно ( $p < 0,001$ ). В сравнении с показателями цефтриаксона изучаемое вещество показало в 9,3 раза менее выраженный антистафилококковый эффект в разведении 128 мкг/мл ( $p < 0,001$ ), в разведениях 64 и 32 мкг/мл – в 6 и 4,8 раза соответственно ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты свидетельствуют о проявлении бактериостатического эффекта веществом VMA-23-10 в отношении *S. aureus* в разведениях от 128 до 32 мкг/мл.

Анализ структуры исследуемых производных с применением программных возможностей ProTox 3.0 показал, что они являются биоизостерами, характеризующимися одинаковым количеством

акцепторов и доноров водородной связи, равным 4 и 1 соответственно [12]. Отличаясь от других соединений по количеству вращающихся фрагментов (VMA-23-10 – 6, тогда как у VMA-23-07, VMA-23-08, VMA-23-09 – 5), VMA-23-10, вероятно, характеризуется большей конформационной вариативностью, что позволяет предполагать большую вероятность образования стабильного белок-лигандного комплекса в одном из его пространственных состояний. Присутствие изопропильного радикала в молекуле VMA-23-10, вероятно, способствует увеличению его липофильности, повышая степень проникновения через липидный слой мембраны клетки патогена и, как следствие, антимикробную активность. Рассчитанные коэффициенты распределения октанол/вода (LogP) для исследуемых веществ подтверждают большую гидрофобность VMA-23-10 (2,96) по сравнению с другими соединениями (1,84, 2,14 и 2,49 для VMA-23-07, VMA-23-08 и VMA-23-09 соответственно) при одинаковых значениях топо-

**Таблица 4.** Влияние производного хиназолин-4(3H)-она VMA-23-10 на количество колоний *S. aureus*

**Table 4.** Effect of the quinazoline-4(3H)-oh derivative VMA-23-10 on the number *S. aureus* colonies

| Соединение, препарат | n | Концентрация, мкг/мл |                |                 |
|----------------------|---|----------------------|----------------|-----------------|
|                      |   | 128                  | 64             | 32              |
| Контроль             | 6 | 412,23±25,68         | 416,74±28,45   | 417,23±24,35    |
| Цефтриаксон          | 6 | 10,28±1,00***        | 19,23±1,13***  | 26,58±2,45***   |
| VMA-23-10            | 6 | 95,69±8,54*.#        | 118,46±9,85*.# | 127,76±11,25*.# |

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,001$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – контроля, # – цефтриаксона.

логической площади полярной поверхности, равных  $64,35 \text{ \AA}^2$ . Использование программы ProTox 3.0 сделало возможным прогнозировать степень токсичности изучаемых веществ по рассчитанным значениям средних полулетальных доз ( $LD_{50}$ ): VMA-23-07, VMA-23-08 и VMA-23-10 – 2000 мг/кг и VMA-23-09 – 1500 мг/кг). Изучаемые вещества могут быть отнесены к IV классу токсичности в соответствии с согласованной на глобальном уровне системой классификации опасности и химической продукции (СГС) [13].

С помощью программы PASS дан прогноз воздействия VMA-23-10 с вероятностью  $P_a = 0,6590$  на прямую мишень – серин-треониновую протеинкиназу [14, 15]. Принимая во внимание способность данного фермента участвовать в активации работы двухкомпонентной сигнальной системы патогенов, сделано предположение, что одним из возможных механизмов действия VMA-23-10 может быть нарушение синтеза пептидогликана, а также подавление процесса образования биопленок *S. aureus*.

## Заключение

Проведенное исследование позволило выявить соединение-лидер среди исследуемых производных (VMA-23-10), проявляющее бактериостатический эффект в отношении *S. aureus*. Отличие по степени полярности от других изучаемых соединений, вероятно, обуславливает большую степень его проникновения через клеточную мембрану патогена. Прогнозируемая вероятность воздействия VMA-23-10 на серин-треониновую протеинкиназу определяет один из возможных механизмов его действия, заключающийся в нарушении целостности мембраны клетки *S. aureus* за счет блокирования синтеза пептидогликана и процесса образования биопленок. Прогноз токсичности, результаты первичного антимикробного скрининга позволяют рассматривать VMA-23-10 как соединение, которое может быть использовано в индивидуальном виде или в форме пролекарства для лечения инфекционных процессов, вызванных *S. aureus*, а также как исходное вещество для синтеза новых соединений с более выраженной степенью антимикробной активности.

## Список литературы/ References

- Jacobs L.M., Console P., Chen Y. Drug discovery in the field of  $\beta$ -lactams: an academic perspective. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(1):59. doi: 10.3390/antibiotics13010059
- Dos Santos J.F.S., Tintino S.R., da Silva A.R.P., Dos S Barbosa C.R., Scherf J.R., de S. Silveira Z., de Freitas T.S., de Lacerda Neto L.J., Barros L.M., de A. Menezes I.R., ... Cunha F.A.B. Enhancement of the antibiotic activity by quercetin against Staphylo-

coccus aureus efflux pumps. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2021;53(2):157–167. doi: 10.1007/s10863-021-09886-4

- Wacnik K., Rao V.A., Chen X., Lafage L., Pazos M., Booth S., Vollmer W., Hobbs J.K., Lewis R.J., Foster S.J. Penicillin-binding protein 1 (PBP1) of *Staphylococcus aureus* has multiple essential functions in cell division. *MBio*. 2022;13(4):e00669–22. doi: 10.1128/mbio.00669-22

- Ibrahim O.O. *Staphylococcus aureus* a gram-positive coccid bacterium causing microbial infections, and toxins symptoms including food poisoning. *EC Microbiol.* 2020;16:61–76.

- Абитаева Г.К., Буланин Д., Марченко Е.В., Вангелиста Л. Новые стратегии борьбы со стафилококковыми инфекциями. *Медицинский журнал Астаны*. 2020;105(3):70–78.

- Abitayeva G., Bulanin D., Marchenko E., Vangelista L. New therapeutic approaches for the treatment of staphylococcal infections. *Meditsinskiy zhurnal Astany = Astana Medical Journal*. 2020;105(3):70–78. [In Russian].

- Hu Y., Meng J., Shi C., Hervin K., Fratamico P.M., Shi X. Characterization and comparative analysis of a second thermonuclease from *Staphylococcus aureus*. *Microbiol. Res.* 2013;168(3):174–182. doi: 10.1016/j.micres.2012.09.003

- Costantino L., Barlocco D. Privileged structures as leads in medicinal chemistry. *Curr. Med. Chem.* 2006;13(1):65–85.

- Auti P.S., George G., Paul A.T. Recent advances in the pharmacological diversification of quinazoline/quinazolinone hybrids. *RSC Adv.* 2020;10(68):41353–41392. doi: 10.1039/d0ra06642g

- Старикова А.А., Цибизова А.А., Золотарева Н.В., Мережкина Д.В., Озеров А.А., Самотруева М.А. Новые производные хиназолинона как объект при поиске веществ, проявляющих мультитаргетный эффект. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(1):155–171. doi: 10.18699/SSMJ20240116

- Starikova A.A., Tsbizova A.A., Zolotareva N.V., Merezhkina D.V., Ozerov A.A., Samotruева M.A. New derivatives of quinazolinone as an object in the search for substances exhibiting a multitargeting effect. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):155–171. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240116

- Vandeveldelde N.M., Tulkens P.M., van Bambeke F. Modulating antibiotic activity towards respiratory bacterial pathogens by co-medications: a multi-target approach. *Drug Discov. Today*. 2016;21(7):1114–1129. doi: 10.1016/j.drudis.2016.04.001

- O'Shea R., Moser H.E. Physicochemical properties of antibacterial compounds: implications for drug discovery. *J. Med. Chem.* 2008;51(10):2871–2878. doi: 10.1021/jm700967e

- Kikon R., Chetia D., Borthakur M. S., Patowary L., Tayeng D., Zothantluanga J.H. In-silico design and screening of quinolone derivatives against

girase of staphylococcus. *Current Trends in Pharmaceutical Research*. 2022;9(1):1–16.

13. Хамидулина Х.Х., Рябикова Д.Н. Классификация смесей в соответствии с согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химической продукции (СГС). *Токсикол. вестн.* 2014;(1):43–63.

Khamidullina H.H., Ryabikova D.N. Classification of mixtures in accordance with the Globally harmonized System of Classification and Labelling of Chemical products (GHS). *Toksikologicheskij vestnik = Toxicological Review*. 2014;(1):43–63. [In Russian].

14. Захаревич Н.В., Даниленко В.Н. Серин-треониновые протеинкиназы бактерий – потенциальная

мишень для регуляции состава микробиоты человека. *Вестн. РГМУ*. 2017;(2):20–29.

Zakharevich N.V., Danilenko V.N. Serine/threonine protein kinases of bacteria are potential targets for regulation of human microbiota composition. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University*. 2017;(2):20–29. [In Russian].

15. Débarbouillé M., Dramsi S., Dussurget O., Nahori M.A., Vaganay E., Jouvion G., Cozzone A., Msadek T., Duclos B. Characterization of a serine/threonine kinase involved in virulence of *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.* 2009;191(13):4070–4081. doi: 10.1128/JB.01813-08

#### Сведения об авторах:

**Самотруева Марина Александровна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

**Старикова Алла Андреевна**, ORCID: 0000-0002-5210-5248, e-mail: alhimik.83@mail.ru

**Цибизова Александра Александровна**, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru

**Козлов Сергей Юрьевич**, ORCID: 0009-0001-3403-0238, e-mail: sergei.k.2012@mail.ru

**Тюренков Иван Николаевич**, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0001-7574-3923, e-mail: fibfuv@mail.ru

**Озеров Александр Александрович**, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof\_ozеров@yahoo.com

#### Information about the authors:

**Marina A. Samotrueva**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

**Alla A. Starikova**, ORCID:0000-0002-5210-5248, e-mail: alhimik.83@mail.ru

**Alexandra A. Tsibizova**, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru

**Sergey Yu. Kozlov**, ORCID: 0009-0001-3403-0238, e-mail: sergei.k.2012@mail.ru

**Ivan N. Tyurenkov**, doctor of medical sciences, professor, member of the RAS, ORCID: 0000-0001-7574-3923, e-mail: fibfuv@mail.ru

**Alexandr A. Ozerov**, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof\_ozеров@yahoo.com

Поступила в редакцию 05.11.2024

Принята к публикации 15.04.2025

Received 05.11.2024

Accepted 15.04.2025

## Катаболизм аминокислот при ожоговой болезни

Е.И. Верещагин<sup>1</sup>, И.М. Митрофанов<sup>1</sup>, Р.И. Селиверстов<sup>2</sup>, И.В. Пешкова<sup>1,2</sup>,  
И.Ю. Саматов<sup>1,2</sup>, Е.И. Стрельцова<sup>1,2</sup>, В.Н. Кохно<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>2</sup>Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

### Резюме

Выраженность катаболического синдрома при ожоговой болезни определяет исход наряду с течением шока и иммуносупрессией, поэтому коррекция белково-энергетической недостаточности является важным блоком интенсивной терапии. Отмеченные нами ранее изменения обмена нуклеиновых кислот у пациентов с тяжелой ожоговой травмой могут быть причиной развития и поддержания катаболического синдрома. Целью работы послужила оценка связи обмена нуклеиновых кислот и катаболизма аминокислот при тяжелой ожоговой болезни. **Материал и методы.** В исследование включено 40 пациентов обоего пола в возрасте 18–70 лет с ожогами II–III степени общей площадью > 40 % и площадью глубоких ожогов > 20 %, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы более трех суток. В первую группу вошли выжившие больные (30 человек), во вторую – умершие (10 человек). **Результаты.** У всех пациентов отмечался статистически значимый рост уровня мочевины крови, начиная с третьих суток наблюдения. В первой группе соотношение содержания мочевины и креатинина в крови на третьи сутки составило  $0,073 \pm 0,007$  с увеличением показателя на пятые сутки и дальнейшим ростом с седьмых по десятые сутки до  $0,124 \pm 0,010$ , т.е. в 1,7 раза ( $p = 0,0002$ ). Гипоурекемия (снижение уровня мочевой кислоты в плазме крови < 200 мкмоль/л) отмечалась практически у всех больных с максимальным уменьшением на седьмые и десятые сутки ( $142,7 \pm 9,0$  и  $139,0 \pm 7,5$  мкмоль/л соответственно). Характерно, что максимальные изменения соотношения содержания мочевины и креатинина в крови и гипоурекемии совпадали по времени. Для уточнения связи катаболизма аминокислот с обменом нуклеиновых кислот проведен корреляционный анализ между экскрецией азота мочевины и уровнем мочевой кислоты плазмы крови у пациентов первой группы. Анализ показал наличие статистически значимой зависимости между суточной экскрецией азота мочевины на седьмые сутки и уровнем мочевой кислоты плазмы крови на третьи ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,0392$ ) и десятые ( $r = -0,66$ ,  $p = 0,0376$ ) сутки. С учетом выявленной связи проведена оценка информативности соотношения содержания мочевины и мочевой кислоты в крови. Величина данного индекса в первой группе на третьи сутки наблюдения составила  $0,032 \pm 0,006$  со статистически значимым ростом к седьмым ( $0,07 \pm 0,010$ ,  $p = 0,0002$ ) и десятым ( $0,072 \pm 0,007$ ,  $p = 0,0002$ ) суткам, т.е. более чем в 2 раза. **Заключение.** Увеличение катаболизма аминокислот происходит синхронно с изменениями обмена нуклеиновых кислот с максимальными изменениями на седьмые и десятые сутки после ожоговой травмы. Отмечена статистически значимая ассоциация между суточной экскрецией азота мочевины и уровнем мочевой кислоты плазмы крови в первые десять дней после тяжелой ожоговой травмы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что усиление катаболизма аминокислот может быть связано с изменениями обмена нуклеиновых кислот при критическом состоянии.

**Ключевые слова:** тяжелая термическая травма, ожоговая болезнь, катаболический синдром, катаболизм аминокислот, мочевая кислота.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Пешкова И.В., e-mail: ness-24@yandex.ru

**Для цитирования.** Верещагин Е.И., Митрофанов И.М., Селиверстов Р.И., Пешкова И.В., Саматов И.Ю., Стрельцова Е.И., Кохно В.Н. Катаболизм аминокислот при ожоговой болезни. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):134–139. doi: 10.18699/SSMJ20250315

## Catabolism of amino acids in severe burn disease

E.I. Vereshchagin<sup>1</sup>, I.M. Mitrofanov<sup>1</sup>, R.I. Seliverstov<sup>2</sup>, I.V. Peshkova<sup>1,2</sup>, I.Yu. Samatov<sup>1,2</sup>,  
E.I. Streltsova<sup>1,2</sup>, V.N. Kokhno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia

630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

<sup>2</sup>Novosibirsk State Regional Hospital

630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

## Abstract

The severity of the catabolic syndrome for burn disease determines the outcome along with the course of shock and immunosuppression, so correction of protein-energy deficiency is an important part of intensive care. The changes in nucleic acid metabolism in patients with severe burn injury that we noted earlier can be the cause of the development and maintenance of catabolic syndrome. The aim of the work was an objective assessment of the relationship between the nucleic acids exchange and the amino acids catabolism in severe burn trauma. **Material and methods.** 40 patients of both sexes aged 18–70 years with severe burn injury were included in the study: burn of II–III degree with a total area of more than 40 % (and a deep burn area of > 20 %), who had been in the intensive care unit for burn injuries for more than three days after trauma. The first group included surviving patients (30 people), the second – deceased patients (10 people). **Results.** Significant increase in the level of blood urea was observed starting from the third day of trauma in all patients. In the first group, the blood urea/creatinine ratio on the third day was  $0.073 \pm 0.007$ , with a significant increase from the fifth day, and a further increase on the tenth day to  $0.124 \pm 0.010$ , i.e. 1.7 times ( $p = 0.0002$ ). Hypouricemia (decrease in serum uric acid less than  $200 \mu\text{mol/l}$ ) was observed in almost all patients, with a maximum decrease on the seventh and tenth days ( $142.7 \pm 9.0$  and  $139.0 \pm 7.5 \mu\text{mol/l}$ , respectively). It is characteristic that the maximum changes in the blood urea/creatinine ratio and hypouricemia coincided in time. To clarify the relationship between amino acid catabolism and nucleic acid metabolism, a correlation analysis was carried out between the excretion of urea nitrogen and the level of serum uric acid in the first group patients. The analysis showed a significant correlation between the daily excretion of urea nitrogen on the seventh day, and the level of serum uric acid on the third day ( $r = 0.66$ ,  $p = 0.0392$ ) and on the tenth day ( $r = -0.66$ ,  $p = 0.0376$ ). Considering the revealed relationship, the informative value of the ratio of blood urea/uric acid was assessed. The value of this index in the first group on the third day of observation was  $0.032 \pm 0.006$ , with a significant increase to the seventh ( $0.07 \pm 0.010$ ,  $p = 0.0002$ ) and tenth days ( $0.072 \pm 0.007$ ,  $p = 0.0002$ ), i.e. more than 2 times. **Conclusions.** An increase in amino acid catabolism occurs almost simultaneously with changes in nucleotide metabolism, with maximum changes on the seventh and tenth days after burn injury. A significant correlation was noted between the daily urea nitrogen excretion and the level of serum uric acid in the first tenth days after a severe burn injury. The results obtained indicate that an increase in amino acid catabolism may also be associated with changes in the metabolism of nucleic acids in a critical condition.

**Key words:** severe thermal injury, burn disease, catabolic syndrome, amino acid catabolism, uric acid.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Peshkova I.V., e-mail: ness-24@yandex.ru

**Citation.** Vereshchagin E.I., Mitrofanov I.M., Seliverstov R.I., Peshkova I.V., Samatov I.Yu., Streltsova E.I., Kokhno V.N. Catabolism of amino acids in severe burn disease. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):134–139. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250315

## Введение

В настоящее время для пациентов с сепсисом, политравмой или тяжелой ожоговой травмой (ТОТ) используется определение «хроническое критическое состояние» (chronic critical illness, CCI). Ключевыми в его патогенезе являются персистирующее системное воспаление, иммуносупрессия (лимфопения) и катаболический синдром (persistent inflammatory-immunosuppressive and catabolic syndrome, PICS). Исходно термин использовали для пациентов с сепсисом, однако в настоящее время его применяют ко всем пациентам (в том числе с тяжелой ожоговой травмой) с осложненным течением критического состояния с полиорганной дисфункцией, инфекционным процессом, катаболическим синдромом, истоще-

нием и пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии более 14 суток [1, 2].

В реакции обмена веществ на ТОТ можно выделить две фазы. В первой фазе ТОТ сопровождается крайне выраженным гиперметаболизмом и катаболизмом. Очевидно, что первые дни при тяжелой ожоговой болезни ведущим регулятором катаболизма белка является системная воспалительная реакция с усиленной продукцией IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 и других провоспалительных цитокинов и медиаторов, способных вызвать как клеточные повреждения, так и непосредственно катаболизм белковых молекул [3]. Кроме того, нарушения макро- и микроциркуляции, увеличение уровня гормонов стресса, интоксикация, деструкция мембран, смешанная гипоксия также ведут к повреждению тканей и усилению катаболизма

белка. Одновременно усиливается липолиз и увеличивается концентрация жирных кислот в плазме. Однако нарушение целостности клеточных структур в период шока, как правило, не сопровождается усилением катаболизма аминокислот.

Известно, что аминокислоты в абсолютном большинстве используются в синтезе белковых молекул, в некоторых случаях – для метилирования, в ряде органов они также являются источником для синтеза глутатиона, окиси азота, полипептидов, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, а также других аминокислот (аланин, пролин и др.) [4]. Глюконеогенез, как известно, значительно усиливается при метаболическом стрессе и гипогликемии и осуществляется преимущественно за счет лактата и продуктов липолиза, использование аминокислот в этом процессе ограничено [5, 6].

Усиление катаболизма аминокислот отмечается, как правило, спустя несколько дней после окончания ожогового шока, что отражается на увеличении соотношения содержания мочевины и креатинина крови и усилении экскреции азота мочевины. Повышение продукции мочевины в пересчете на креатинин крови свидетельствуют об усилении катаболизма аминокислот вследствие преобладания распада белка над его синтезом [4, 7]. Одной из причин активации катаболизма аминокислот является прогрессирующее снижение синтеза белка *de novo*, что, в частности, доказывает увеличение катаболизма аминокислот при ингибировании синтеза белка [8]. При снижении синтеза белка аминокислоты утилизируются, и усиление катаболизма аминокислот считается наиболее тяжелым проявлением катаболического синдрома, отражая как активацию распада белка, так и торможение синтеза белковых молекул. Таким образом, в данном случае усиленный катаболизм аминокислот является в большей степени следствием снижения синтеза белка, чем распада белковых структур, характеризуясь усиленным окислением и повышенной продукцией мочевины вследствие преобладания распада белка над синтезом [3, 9].

Снижение синтеза белка с увеличением распада аминокислот может иметь несколько причин. При критических состояниях наиболее изучены нарушения в системе окислительного фосфорилирования, или субстратная энергетическая недостаточность [10]. Известно, что у взрослых около 20 % всей потребляемой в ходе основного обмена энергии идет именно на обмен белка, поэтому его всегда следует рассматривать в качестве энергетического субстрата [5]. Для профилактики и терапии катаболического синдрома используется усиленное снабжение энергетическими субстра-

тами при расчете суточной потребности в энергии до 20–25 ккал/кг/сутки.

Ранее нами показаны изменения обмена нуклеиновых кислот при ТОТ, а также связь изменений их обмена с тяжестью течения, в том числе исхода, ожоговой болезни. Об этом свидетельствуют однотипные изменения концентрации мочевой кислоты и олигонуклеотидов в сыворотке крови. В частности, в остром периоде характерно выраженное снижение содержания мочевой кислоты (менее 100 мкмоль/л) (с быстрой стабилизацией у выживших), которое, очевидно, связано с усилением синтеза нуклеиновых кислот и потребления пуриновых оснований. В условиях повышенной потребности в пуриновых основаниях лишь малая их доля подвергается последующему расщеплению до мочевой кислоты. Показано, что наиболее выраженное снижение содержания олигонуклеотидов и мочевой кислоты в плазме крови отмечалось именно в группе умерших пациентов [11]. Более того, установлены критические значения уровня мочевой кислоты в плазме крови, ниже которых вероятность летального исхода статистически значимо возрастала. Предварительный анализ также показал, что изменения обмена нуклеиновых кислот происходили одновременно с изменениями катаболизма аминокислот. Установление связи метаболизма нуклеиновых кислот с катаболизмом белка/аминокислот позволило бы сформировать новые подходы к профилактике и терапии катаболического синдрома.

Целью работы послужило определение связи катаболизма аминокислот с изменениями обмена нуклеиновых кислот при тяжелой ожоговой болезни.

## Материал и методы

В исследование включено 40 пациентов в возрасте 18–70 лет с ожогами II–III степени общей площадью > 40 % и площадью глубоких ожогов > 20 %, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» более трех суток. Исследование одобрено локальным этическим комитетом организации (протокол № 2 от 21.10.2024). В первую группу вошли выжившие пациенты (30 человек), во вторую – умершие (10 человек). Критериями исключения являлись возраст старше 70 лет, наличие декомпенсированных хронических и онкологических заболеваний в стадиях III–IV, почечной недостаточности, требующей заместительной терапии.

Интенсивная терапия тяжелой ожоговой травмы в острый и подострый периоды осуществля-

лась согласно клиническим рекомендациям [12]. При проведении нутритивной поддержки руководствовались национальными рекомендациями [13, 14], принимали во внимание рекомендации Европейского общества клинического питания и метаболизма [15].

Контроль биохимических показателей плазмы крови, в том числе уровня мочевины, креатинина и мочевой кислоты, осуществлялся на биохимическом анализаторе AU-480 (Beckman Coulter, Великобритания). Выраженность катаболизма аминокислот оценивалась по экскреции азота мочевины и соотношению содержания мочевины и креатинина плазмы крови [16], изменения обмена нуклеиновых кислот – по динамике мочевой кислоты в плазме крови [17], сопряжение обмена аминокислот и нуклеотидов/нуклеиновых кислот – по отношению уровня мочевины к уровню мочевой кислоты плазмы крови.

Статистический анализ проводили с использованием пакета статистических программ Statistica v. 10.0 (StatSoft, США). Для проверки гипотезы о соответствии выборочных распределений теоретическому нормальному распределению (Гаусса – Лапласа) применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Поскольку исследованные показатели имели нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ( $M \pm SEM$ ). Для сравнительного анализа различий между величинами показателей в группах применяли критерий Стьюдента, для оценки различий между разными временными точками – критерий множественного сравнения Ньюмена – Кейлса. Корреляционный анализ проведен при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена с учетом небольшой выборки пациентов. Уровень значимости принят равным 0,05.

## Результаты

Летальность составила 25 %, все летальные исходы отмечены в сроки более 20 суток с момента поступления и были связаны с развитием сепсиса и полиорганной недостаточности в подостром периоде ожоговой болезни. Отмечался рост уровня мочевины крови: в первой группе он составил  $5,9 \pm 0,5$  ммоль/л на третьи и  $9,5 \pm 0,9$  ммоль/л на десятые сутки наблюдения ( $p = 0,0002$ ), во второй – соответственно  $11,0 \pm 2,4$  и  $18,0 \pm 4,6$  ммоль/л ( $p = 0,1012$ ). Соотношение содержания мочевины и креатинина крови составило  $0,073 \pm 0,007$  на третьи сутки со статистически значимым увеличением на пятые сутки и дальнейшим ростом с седьмых по десятые сутки до  $0,124 \pm 0,010$ , т.е. в 1,7 раза ( $p = 0,0002$ ). Таким

образом, катаболизм аминокислот, оцениваемый по статистически значимому увеличению соотношения содержания мочевины и креатинина крови, отмечался у всех обследованных пациентов, а пик катаболизма аминокислот наблюдался на седьмые и десятые сутки. Гипоурекемия (уменьшение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови  $< 200$  мкмоль/л) отмечалась у всех больных, в наибольшей степени – также на седьмые и десятые сутки ( $142,7 \pm 9,0$  и  $139,0 \pm 7,5$  мкмоль/л соответственно).

Для уточнения связи катаболизма аминокислот и нуклеотидов проведен корреляционный анализ между экскрецией азота мочевины и уровнем мочевой кислоты в плазме крови. У пациентов первой группы установлена ассоциация между экскрецией азота мочевины с суточной мочой на седьмые сутки и содержанием мочевой кислоты в плазме на третьи ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,0392$ ) и десятые ( $r = -0,66$ ,  $p = 0,0376$ ) сутки, а также между экскрецией азота мочевины и концентрацией мочевой кислоты на седьмые ( $r = -0,63$ ,  $p = 0,0498$ ) и десятые ( $r = 0,80$ ,  $p = 0,0052$ ) сутки. С учетом выявленной связи проведена оценка информативности соотношения содержания в крови мочевины и мочевой кислоты. Величина данного индекса на третьи сутки наблюдения составила  $0,032 \pm 0,006$  со статистически значимым ростом к седьмым ( $0,07 \pm 0,010$ ,  $p = 0,0002$ ) и десятым ( $0,072 \pm 0,007$ ,  $p = 0,0002$ ) суткам.

## Обсуждение

Ключевой задачей нутритивной поддержки при интенсивной терапии является оптимизация синтеза белка. Однако оценка нутритивного статуса с помощью традиционных критериев (индекс массы тела и дефицит массы тела, содержание в крови альбумина, трансферрина) при ТОТ остается серьезной проблемой в связи развитием синдрома капиллярной утечки на фоне системной воспалительной реакции. Поэтому поиск новых критериев оценки нутритивного статуса и катаболического синдрома остается актуальным. В данной работе оценивалась информативность оценки азотистого баланса и концентрации азота мочевины плазмы крови (характеризуют интенсивность катаболизма аминокислот), а также мочевой кислоты (характеризует интенсивность обмена пуриновых оснований), и одним из ее результатов является однозначно положительная оценка данных биомаркеров.

В катаболическом синдроме при ТОТ можно выделить три составляющих: повреждение и распад клеточных структур, катаболизм собственно белковых молекул и катаболизм аминокислот.

Очевидно, что все три процесса идут параллельно, взаимно усиливая друг друга. Однако максимальная выраженность катаболизма аминокислот приходится не на период ожогового шока, а на 7–10-е сутки. В последующем при развитии инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности возможно его дальнейшее нарастание. Ранее нами показано, что для ТОТ характерно статистически значимое снижение уровня мочевой кислоты начиная с 5 суток, с максимальным снижением на 7–10-е сутки, что точно совпадает с развитием катаболизма аминокислот. Уменьшение содержания мочевой кислоты до значений менее 100 мкмоль/л было наиболее характерно для наиболее тяжелых пациентов с высоким риском летального исхода.

Таким образом, определилась необходимость анализа связи катаболизма аминокислот (содержание в крови мочевины в пересчете на концентрацию креатинина, или суточная экскреция азота) и обмена нуклеиновых кислот (в качестве показателя использовался уровень мочевой кислоты в крови, отражающий в данном случае потребность в нуклеотидах, в частности пуриновых).

В данной работе установлена статистически значимая корреляционная связь между содержанием мочевой кислоты и суточной экскрецией азота, что подтверждает предположение о связи усиленного катаболизма аминокислот с изменениями обмена нуклеиновых кислот при ТОТ. Кроме того, показана информативность соотношения концентрации в крови мочевины и мочевой кислоты, а также низкая вариабельность данного биомаркера, который, таким образом, может использоваться как в клинической практике, так и экспериментальной медицине для уточнения патогенеза катаболического синдрома. Очевидно, что выраженное снижение уровня мочевой кислоты (отмечено у всех обследованных пациентов) свидетельствует о высоком напряжении обмена нуклеиновых кислот, и это само по себе становится важным диагностическим критерием. В свою очередь, увеличение катаболизма аминокислот может быть связано не только с энергетическим дефицитом, но и с нарушением обмена нуклеиновых кислот, играющих ключевую роль в синтезе белка.

Усиление катаболизма аминокислот на фоне выраженного снижения содержания мочевой кислоты может быть отслежено с помощью анализа соотношения концентрации в крови мочевины и мочевой кислоты. В целом, количественная оценка связи катаболизма аминокислот и обмена нуклеиновых кислот открывают новые возможности в диагностике, профилактике и терапии катаболического синдрома.

## Заключение

Повышение катаболизма аминокислот происходит практически синхронно с изменениями обмена нуклеотидов, с максимальными изменениями на седьмые и десятые сутки после ожоговой травмы. Отмечена статистически значимая ассоциация между экскрецией азота мочевины и уровнем мочевой кислоты крови. Увеличение соотношения концентрации в плазме крови мочевины и мочевой кислоты свидетельствует о том, что усиление катаболизма аминокислот может быть также связано с изменениями обмена нуклеиновых кислот при критическом состоянии.

## Список литературы / References

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., ... Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
2. Mira J., Gentile L., Mathias B.J., Efron P.A., Brakenridge S.C., Mohr A.M., Moore F.A., Moldawer L.L. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit. Care Med*. 2017;45(2):253–262. doi: 10.1097/CCM.0000000000002074
3. Tredget E., Yu Y. The metabolic effects of thermal injury. *World J. Surg*. 1992;16(1):68–79. doi: 10.1007/BF02067117
4. Wu G. Intestinal mucosal amino acid catabolism. *J. Nutr*. 1998;128(8):1249–1252. doi: 10.1093/jn/128.8.1249
5. Schutz Y. Protein turnover, ureagenesis and gluconeogenesis. *Int. J. Vitam. Nutr. Res*. 2011;81(2-3):101–107. doi: 10.1024/0300-9831/a000064
6. Wagenmakers A.J. Protein and amino acid metabolism in human muscle. *Adv. Exp. Med. Biol*. 1998;441:307–319. doi: 10.1007/978-1-4899-1928-1\_28
7. Yamaguchi Y., Yu Y., Zupke C., Yarmush D.M., Berthiaume F., Tompkins R.G., Yarmush M.L. Effect of burn injury on glucose and nitrogen metabolism in the liver: preliminary studies in a perfused liver system. *Surgery*. 1997;121(3):295–303. doi: 10.1016/s0039-6060(97)90358-5
8. Benevenga N., Gahl M., Blemings K. Role of protein synthesis in amino acid catabolism. *J. Nutr*. 1993;123(2, Suppl.):332–336. doi: 10.1093/jn/123.suppl\_2.332
9. Asano Y., Yasukawa K. Identification and development of amino acid oxidases. *Curr. Opin. Chem. Biol*. 2019;49:76–83. doi: 10.1016/j.cbpa.2018.10.020
10. Рахимов Р.Т., Лейдерман И.Н., Белкин А.А. Особенности белково-энергетического обмена и нутритивного статуса у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиол. и реаниматол*. 2019;(6):20–24. doi: 10.17116/anaesthesiology201906120

Rakhimov R.T., Leyderman I.N., Belkin A.A. Key markers of visceral and somatic protein pool, energy needs at rest and during rehabilitation procedures in intensive care unit patients with respiratory neuropathy. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;(6):20–24. [In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology201906120

11. Верещагин Е.И., Митрофанов И.М., Силиверстов Р.И., Саматов И.Ю., Пешкова И.В. Мочевая кислота сыворотки крови как новый критерий оценки метаболического статуса при ожоговой болезни. *Политравма*. 2023;(4):35–39.

Vereshchagin E.I., Mitrofanov I.M., Siliverstov R.I., Samatov I.Yu., Peshkova I.V. Serum uric acid as a criterion for assessing metabolic status in burn disease. *Politравма = Politrauma*. 2023;(4):35–39. [In Russian].

12. Клинические рекомендации «Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей». Режим доступа: [clk.ru/3M5Lc3](http://clk.ru/3M5Lc3)

Clinical guidelines “Thermal and chemical burns. Sunburns. Burns of the respiratory tract”. Available at: [clk.ru/3M5Lc3](http://clk.ru/3M5Lc3) [In Russian].

13. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Ломидзе С.В., Мазурок В.А., Нехаев И.В., Николаенко Э.М., Николенко А.В., Поляков И.В., Сытов А.В., Ярошецкий А.И. Периоперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. *Вестн. интенсив. терапии*. 2021;(4):7–20. doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-7-20

Leyderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., Lomidze S.V., Mazurok V.A., Nekhaev I.V., Nikolaenko E.M., Nikolenko A.V., Poliakov I.V., Sytov A.V., Yaroshetskiy A.I. Perioperative nutritional support. Russian Federation of anesthesiologists and

reanimatologists guidelines. *Vestnik intensivnoy terapii = Bulletin of Intensive Care*. 2021;(4):7–20. [In Russian]. doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-7-20

14. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Крылов К.Ю., Мазурок В.А., Ярошецкий А.И. Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции легких. *Анестезиол. и реаниматол.* 2022;(5):6–17. doi: 10.17116/anaesthesiology20220516

Leyderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., Lebedinskiy K.M., Krylov K.Yu., Mazurok V.A., Yaroshetskiy A.I. Metabolic monitoring and nutritional support following long-term mechanical ventilation. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2022;(5):6–17. [In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology20220516

15. Singer P., Berger M.M., van den Berghe G., Bilo G., Calder P., Forbes A., Griffiths R., Kreyman G., Lerverve X., Pichard C., ESPEN. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin. Nutr.* 2009;28(4):387–400. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.024

16. Vankrunkelsven W., Derde S., Gunst J., Vander Perre S., Declerck E., Pauwels L., Derese I., van den Berghe G., Langouche L. Obesity attenuates inflammation, protein catabolism, dyslipidaemia, and muscle weakness during sepsis, independent of leptin. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):418–433. doi: 10.1002/jcsm.12904

17. Vereshchagin E.I., Mitrofanov I.M., Samatov I.Yu., Streltsova E.I., Veinberg A.L., Potter E.A., Bogachov S.S. Nucleic acid metabolism in patients with severe burn injury and the possibility of its correction. *General Reanimatology*. 2019;15(1):56–64. doi: 10.15360/1813-9779-2019-1-4

#### Сведения об авторах:

Верещагин Евгений Иванович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1366-3420, e-mail: [eivv1961@gmail.com](mailto:eivv1961@gmail.com)

Митрофанов Игорь Михайлович, д.м.н., проф., e-mail: [mim07@mail.ru](mailto:mim07@mail.ru)

Селиверстов Роман Игоревич, e-mail: [seliverstov9159@gmail.com](mailto:seliverstov9159@gmail.com)

Пешкова Инесса Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3810-2788, e-mail: [ness-24@yandex.ru](mailto:ness-24@yandex.ru)

Саматов Игорь Юрьевич, к.м.н., e-mail: [isamatov67@gmail.com](mailto:isamatov67@gmail.com)

Стрельцова Елена Ивановна, к.м.н., e-mail: [eistreltsova@mail.ru](mailto:eistreltsova@mail.ru)

Кохно Владимир Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5965-2594, e-mail: [kair2007@mail.ru](mailto:kair2007@mail.ru)

#### Information about the authors:

Evgeniy I. Vereshchagin, doctor of medical science, professor, ORCID: 0000-0003-1366-3420, e-mail: [eivv1961@gmail.com](mailto:eivv1961@gmail.com)

Igor M. Mitrofanov, doctor of medical science, professor, e-mail: [mim07@mail.ru](mailto:mim07@mail.ru)

Roman I. Seliverstov, e-mail: [seliverstov9159@gmail.com](mailto:seliverstov9159@gmail.com)

Inessa V. Peshkova, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-3810-2788, e-mail: [ness-24@yandex.ru](mailto:ness-24@yandex.ru)

Igor Yu. Samatov, candidate of medical sciences, e-mail: [isamatov67@gmail.com](mailto:isamatov67@gmail.com)

Elena I. Streltsova, candidate of medical sciences, e-mail: [eistreltsova@mail.ru](mailto:eistreltsova@mail.ru)

Vladimir N. Kokhno, doctor of medical science, professor, ORCID: 0000-0002-5965-2594, e-mail: [kair2007@mail.ru](mailto:kair2007@mail.ru)

Поступила в редакцию 14.11.2024

После доработки 28.04.2025

Принята к публикации 28.04.2025

Received 14.11.2024

Revision received 28.04.2025

Accepted 28.04.2025

## Содержание компонентов системы сосудистого эндотелиального фактора роста в крови и опухоли у больных раком мочевого пузыря в сочетании с сахарным диабетом

И.В. Каплиева, Е.М. Атаева, Л.К. Трепитаки, А.Н. Шевченко, П.С. Качесова,  
Д.А. Швырев, С.Г. Власов, А.В. Снежко

*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России  
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63*

### Резюме

Компоненты системы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) участвуют в патогенезе рака мочевого пузыря (РМП) и сахарного диабета второго типа (СД2). Отсутствуют данные о состоянии системы VEGF у больных с совместным течением немышечно-инвазивной формы РМП (НМИРМП) и СД2. Целью данного исследования явилось изучение особенностей содержания компонентов системы VEGF в крови и ткани опухоли при НМИРМП у пациентов с СД2. **Материал и методы.** Содержание компонентов системы VEGF определяли методом ИФА в крови пациентов с РМП на фоне СД2 (основная группа, 8 мужчин и 3 женщины), больных РМП (контрольная группа, 6 мужчин и 5 женщин), больных СД 2 (группа сравнения, 4 мужчины и 4 женщины) и сопоставимых по возрасту доноров без онкологических заболеваний и СД2 (норма, 5 мужчин и 6 женщин), а также в гомогенатах опухолевой ткани. **Результаты.** При РМП концентрация VEGF-A и VEGF-C в крови не отличалась от уровня в группе доноров. При СД2 только содержание VEGF-C превышало соответствующее значение в группе доноров. У всех мужчин основной группы концентрация VEGF-C была в 2,7 раза меньше, чем у пациентов из группы сравнения, а у женщин – напротив, в 2,5 раза больше. Содержание sVEGF-R3 в крови превышало норму только у больных основной группы. В ткани опухоли отсутствовали различия в содержании VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1 и sVEGF-R3 между больными РМП обеих групп, но пациенты с сочетанием патологий имели более низкий уровень sVEGF-R2. **Заключение.** При сочетании РМП и СД2 прослеживается усиление вовлеченности системы VEGF в течение онкологического заболевания, при этом у всех пациентов на первый план выступают изменения, связанные с компонентами, которые отвечают за лимфангиогенез.

**Ключевые слова:** немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, сопутствующая патология, сахарный диабет второго типа, компоненты системы VEGF, кровь, ткань опухоли.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор переписки.** Каплиева И.В., e-mail: kaplirina@yandex.ru

**Для цитирования.** Каплиева И.В., Атаева Е.М., Трепитаки Л.К., Шевченко А.Н., Качесова П.С., Швырев Д.А., Власов С.Г., Снежко А.В. Содержание компонентов системы сосудистого эндотелиального фактора роста в крови и опухоли у больных раком мочевого пузыря в сочетании с сахарным диабетом. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):140–146. doi: 10.18699/SSMJ20250316

## The content of vascular endothelial growth factor system components in the blood and tumor tissue of patients with bladder cancer and type 2 diabetes mellitus

I.V. Kaplieva, E.M. Ataeva, L.K. Trepitaki, A.N. Shevchenko, P.S. Kachesova, D.A. Shvyrev,  
S.G. Vlasov, A.V. Snezhko

*National Medical Research Centre for Oncology of Minzdrav of Russia  
344037, Rostov-on-Don, 14 liniya st., 63*

## Abstract

The components of the vascular endothelial growth factor (VEGF) system are involved in the pathogenesis of bladder cancer (BC) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, data regarding the state of the VEGF system in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) and concurrent T2DM are lacking. The aim of the study was to investigate the characteristics of the content of VEGF system components in the blood and tumor tissue in NMIBC in patients with T2DM. **Material and methods.** VEGF component level was measured using ELISA in the blood of patients with both BC and type T2DM (main group, 8 men, 3 women), patients with BC without T2DM (control group, 6 men, 5 women), patients with T2DM without BC (comparison group, 4 men, 4 women), and age-matched healthy donors (norm, 5 men, 6 women), and in homogenates of tumor tissue. **Results.** In BC, VEGF-A and VEGF-C concentrations were similar to those in the donor group. In T2DM, only VEGF-C content was elevated. VEGF-C concentration in men of the main group was lower than in the comparison group, whereas in women – was higher. Circulating sVEGF-R3 content exceeded the norm only in the main group. In tumor tissue, there were no significant differences in VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, or sVEGF-R3 level between BC patients with or without T2DM. However, patients with concurrent conditions exhibited lower sVEGF-R2 levels in tumor tissue. **Conclusions.** In the case of a combination of BC and T2DM, there is an increase in the involvement of the VEGF system during the course of the oncological disease, while in all patients, changes associated with the components responsible for lymphangiogenesis prevail.

**Key words:** non-muscle-invasive bladder cancer, comorbidity, type 2 diabetes mellitus, components of the VEGF system, blood, tumor tissue.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Kaplieva I.V., e-mail: kaplirina@yandex.ru

**Citation.** Kaplieva I.V., Ataeva E.M., Trepitaki L.K., Shevchenko A.N., Kachesova P.S., Shvyrev D.A., Vlasov S.G., Snezhko A.V. The content of vascular endothelial growth factor system components in the blood and tumor tissue of patients with bladder cancer and type 2 diabetes mellitus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):140–146. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250316

## Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) остается одним из самых распространенных видов злокачественных новообразований во всем мире, он связан со значительным влиянием на качество жизни пациентов и существенной экономической нагрузкой на систему здравоохранения. В некоторых регионах мира, включая Россию, наблюдается увеличение показателей заболеваемости РМП [1–3]. Немышечно-инвазивная форма составляет до 75 % всех случаев рака мочевого пузыря (НМИРМП). Основным методом лечения НМИРМП является трансуретральная резекция опухоли, за которой следует адьювантная внутривезикулярная терапия, с учетом индивидуального риска развития рецидива и прогрессирования заболевания [4, 5]. Группы НМИРМП и МИРМП неоднородны и имеют уникальные патологические особенности и молекулярные характеристики [3].

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) наряду со злокачественными новообразованиями представляет собой серьезную мировую проблему, являясь 12-й по значимости причиной смерти [6, 7]. Вследствие высокой глобальной распространенности и растущего уровня заболеваемости СД2 признается социально значимой неинфекционной эпидемией и находится под контролем ООН и национальных систем здравоохранения во мно-

гих странах. К 2021 г. число пациентов в возрасте 20–79 лет, страдающих СД2, превзошло ожидаемый мировой прирост, достигнув 537 млн. Согласно прогнозам, к 2045 г. это число увеличится на 46 % и составит 783 млн человек [6]. В Российской Федерации, как и в других странах мира, распространенность СД2 продолжает расти: с 2000 г. количество пациентов с СД2 увеличилось более чем в 2 раза и составило 4,96 млн человек [6].

Все чаще СД2 диагностируется у пациентов с онкологическими заболеваниями, им страдают около 8–18 % таких пациентов. Связь между этими патологиями установлена в отношении рака поджелудочной железы, печени, толстой кишки, молочной железы, желудка и некоторых других видов рака. В частности, при наличии СД2 риск развития рака молочной железы и колоректального рака увеличивается с 20 до 30 %, а риск внутрипеченочной холангиокарциномы или рака эндометрия возрастает на 97 % [7]. Однако данные о влиянии СД2 на РМП неоднозначны [8]. Кроме того, некоторые злокачественные опухоли и препараты для их лечения увеличивают риск развития СД2. К сожалению, механизмы связи между СД2 и раком до сих пор неизвестны [7].

Установлено, что компоненты системы васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF)

участвуют в патогенезе и РМП, и СД2 [9–11]. Выявлено значительное увеличение экспрессии VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов (VEGF-R) в образцах РМП, что послужило их применению в качестве предиктивно-прогностических биомаркеров при этой патологии [10, 12]. Однако неизвестно влияние СД2 на уровень компонентов системы VEGF в тканях при НМИРМП.

Целью данного исследования явилось изучение особенностей содержания компонентов системы VEGF в крови и ткани опухоли при НМИРМП у пациентов с СД2.

## Материал и методы

Проведение работы одобрено советом по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 26 от 08.09.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены данные, полученные при обследовании 22 больных НМИРМП, разделенных на две группы по 11 человек в каждой. Основную группу составили пациенты с установленным диагнозом НМИРМП, протекающего на фоне СД2, 8 мужчин и 3 женщины, возраст  $66,2 \pm 1,9$  года, в контрольную группу вошли больные РМП без СД2, 6 мужчин и 5 женщин, возраст  $68,3 \pm 4,3$  года. В качестве групп сравнения выступали 11 доноров без онкологических заболеваний и СД2 (норма), 5 мужчин и 6 женщин, возраст  $57,9 \pm 2,5$  года, а также 8 пациентов с СД2 без онкологических заболеваний, 4 мужчины и 4 женщины, возраст  $59,4 \pm 2,0$  года («группа сравнения»). Практически все больные СД2, за исключением одного мужчины из основной группы, получали сахароснижающую терапию. Все пациенты с НМИРМП имели гистологическое строение опухолей в виде уротелиальных аденокарцином.

Содержание компонентов системы VEGF определяли посредством анализа на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Австрия): VEGF-A (# ELH-VEGF-1), VEGF-C (# ELH-VEGF-C-1), sVEGF-R1 (# ELH-VEGFR1-1), sVEGF-R3 (# ELH-VEGFR3-1) (Ray-Biotech, США) и sVEGF-R2 (# DVR200) (R&D Systems, США) в крови и в гомогенатах ткани опухоли. Статистическую обработку полученных результатов проводили посредством программы STATISTICA 10.0, наличие межгрупповых различий определяли с применением критерия Стьюдента, поскольку данные соответствовали закону нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка). Результаты представлены в виде среднего

арифметического значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациенты с СД2 без онкологической патологии имели в 1,9 раза больший, чем доноры, уровень VEGF-C в крови, тогда как содержание VEGF-A не отличалось от соответствующего показателя здоровых людей (табл. 1). При сочетанной патологии уровень VEGF-A в крови статистически значимо не отличался от величины показателя других групп, тогда как содержание VEGF-C в крови зависело от пола пациента. Так, концентрация VEGF-C у мужчин основной группы в 2,5 раза меньше, а у женщин больше, чем у лиц соответствующего пола с СД2, при этом у женщин основной группы она также была снижена по сравнению с пациентками с СД2, РМП и мужчинами с сочетанной патологией (в 4,7, 3,5 и 6,9 раза соответственно) (см. табл. 1). Содержание sVEGF-R1 и sVEGF-R2 в крови не изменялось ни в одной из групп. Только у больных с сочетанной патологией сывороточный уровень sVEGF-R3 был в 1,4 раза больше, чем у доноров (см. табл. 1).

При анализе содержания изучаемых факторов в опухолевой ткани установлено отсутствие статистически значимых отличий по содержанию VEGF-A и VEGF-C между лицами с НМИРМП и больными НМИРМП, протекающим на фоне СД2 (табл. 2). В то же время у последних в опухоли содержалось меньше растворимых рецепторов – sVEGF-R2 в 1,8 раза, sVEGF-R3 в 1,4 раза (на уровне тенденции).

## Обсуждение

В нашем исследовании биологические ткани (кровь и опухоль) больных НМИРМП с наличием СД2 и его отсутствием статистически значимо не отличались по содержанию VEGF-A и sVEGF-R1, при этом по сывороточному уровню показателей данные группы были сопоставимы с донорами и пациентами с СД2 без онкологической патологии. Отсутствие отклонений в концентрации VEGF-A в крови может указывать на хороший прогноз при НМИРМП, поскольку VEGF-A, наряду с другими маркерами (MP-2, MMP-9, bFGF, CD105-MVD), выступает как независимый прогностический фактор плохой выживаемости пациентов с НМИРМП и МИРМП [13]. Содержание VEGF-A в верхнем квинтиле служило значимым предиктором общей и онкологической смертности у пациентов с НМИРМП, получавших пероральный ретиноидфенретирид [14]. Эффективное проти-

**Таблица 1.** Содержание VEGF и их растворимых рецепторов в крови пациентов с НМИРМП, протекающим на фоне СД2 или без него

**Table 1.** The content of VEGF and their soluble receptors in the blood of patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), occurring against the background of type 2 diabetes mellitus (T2DM) or without it

| Показатель                 | Доноры (норма) | Группа сравнения (СД2)            | Контрольная группа (НМИРМП) | Основная группа (СД2 + НМИРМП)  |
|----------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------|---|
| Содержание VEGF-A, пг/мл   | 86,52 ± 13,54  | 110,17 ± 19,27                    | 95,21 ± 12,32               | 94,28 ± 20,27   |
| Содержание VEGF-C, пг/мл:  |                |                                   |                             |   |
| вся группа                 | 30,71 ± 4,81   | 59,34 ± 9,52;<br><i>p</i> = 0,007 | 40,11 ± 4,81                | 60,44 ± 20,86   |
| мужчины                    | 25,01 ± 5,85   | 55,20 ± 13,46                     | 37,55 ± 11,08               | 21,82 ± 7,62;<br><i>p</i> <sub>1</sub> = 0,033  |
| женщины                    | 32,35 ± 5,74   | 60,06 ± 12,07                     | 41,19 ± 8,56                | 150,56 ± 17,79;<br><i>p</i> = 0,00007<br><i>p</i> <sub>1</sub> = 0,0071,<br><i>p</i> <sub>2</sub> = 0,00073,<br><i>p</i> <sub>3</sub> = 0,00001 |
| Содержание sVEGF-R1, нг/мл | 1,72 ± 0,14    | 7,31 ± 2,31                       | 4,72 ± 1,18                 | 1,97 ± 0,25   |
| Содержание sVEGF-R2, нг/мл | 7,39 ± 0,33    | 7,70 ± 0,46                       | 7,34 ± 0,31                 | 6,91 ± 0,38   |
| Содержание sVEGF-R3, нг/мл | 2,22 ± 0,23    | 2,39 ± 0,33                       | 2,63 ± 10,26                | 3,13 ± 0,34,<br><i>p</i> = 0,03   |

**Примечание.** Статистическая значимость различий относительно показателей в группе: *p* – доноров, *p*<sub>1</sub> – СД2, *p*<sub>2</sub> – РМП, *p*<sub>3</sub> – мужчин с СД2 и РМП.

воопухоловое комбинированное лечение пациентов с НМИРМП сопровождалось снижением концентрации не только TNFα, С-реактивного белка, IL-6, но и VEGF-A в крови [15].

Однако если у 16 пациентов с НМИРМП в нашем исследовании содержание VEGF-A в опухолевой ткани не превышало 600 пг/г ткани, то шестерых оно было больше на 1–2 порядка: у троих больных изолированным НМИРМП – от 2138,2 до 5647,7 пг/г ткани, у троих с сочетанной патологией – от 9797,5 до 22595,4 пг/г ткани. Установлено, что экспрессия VEGF-A при РМП может увеличиваться как на уровне мРНК, так и

на уровне белка не только в сыворотке крови, но и в опухолях [13]. Возрастание экспрессии VEGF связано с повышением экспрессии гена гемоксигеназы-1 [16]. Регулировать ангиогенез и уровень VEGF-A при РМП может miR-200c, который подавляет экспрессию VEGF-A и HIF-1α через сигнальный путь Akt2/mTOR [17].

Уровень экспрессии VEGF-A в опухолях при НМИРМП связывают со стадией заболевания, высокой степенью злокачественности опухолей и их склонностью к рецидивированию [18]. В нашем исследовании интересной находкой явилось то, что высокая экспрессия VEGF-A у пациентов

**Таблица 2.** Содержание VEGF и их растворимых рецепторов в опухоли у пациентов с НМИРМП, протекающим на фоне СД2 или без него

**Table 2.** The content of VEGF and their soluble receptors in the tumor tissue of patients with NMIBC, occurring against the background of T2D or without it

| Показатель                      | Контрольная группа (НМИРМП) | Основная группа (СД2 + НМИРМП)   |
|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Содержание VEGF-A, пг/г ткани   | 1256,56 ± 396,30            | 2498,00 ± 1317,91                |
| Содержание VEGF-C, пг/г ткани   | 143,51 ± 12,33              | 137,60 ± 16,23                   |
| Содержание sVEGF-R1, нг/г ткани | 106,36 ± 9,62               | 77,36 ± 20,67                    |
| Содержание sVEGF-R2, пг/г ткани | 372,90 ± 29,94              | 204,77 ± 26,26, <i>p</i> = 0,008 |
| Содержание sVEGF-R3, пг/г ткани | 104,74 ± 11,37              | 75,29 ± 11,61, <i>p</i> = 0,055  |

с СД2 была характерна исключительно для опухолей с умеренной степенью дифференцировки (G2), тогда как у двух пациентов без СД2 опухоли с большим содержанием VEGF-A были низкодифференцированными (G3). Исходя из этого факта, можем предположить, что у пациентов с сочетанной патологией опухоли с меньшей степенью злокачественности больше склонны к рецидивированию. Данное предположение требует подтверждения в исследованиях на больших группах пациентов с НМИРМП. В целом VEGF-A является общепризнанным биомаркером рецидивирования РМП [19].

Отсутствие накопления VEGF-A в крови у пациентов с СД2 мы объясняем компенсацией эндокринного заболевания противодиабетическими препаратами. Так, существует положительная корреляция между концентрацией VEGF и количественными параметрами гликемического контроля (содержанием гликированного гемоглобина и глюкозы) в крови пациентов с СД2 [20].

Уровень VEGF-C в крови у мужчин с НМИРМП, который сочетался с СД2, был таким же низким, как у доноров, а у женщин – значительно увеличивался, при этом содержание sVEGF-R3, с которым связывается VEGF-C, у всех пациентов с комбинированной патологией было больше, чем у доноров. Способствовать увеличению концентрации VEGF-C в крови у женщин при РМП может  $17\beta$ -эстрадиол через связывание с разновидностью рецептора эстрогенов – ER $\alpha$ 36. Так, у пациентов с раком гортани установлена положительная корреляционная связь между количеством ER $\alpha$ 36 и VEGF в опухолевой ткани, а также между количеством ER $\alpha$ 36 в опухоли и увеличением ее метастазирования в лимфатические узлы [21]. Максимально высокий уровень VEGF-C, участвующего в лимфангиогенезе [22], в организме женщин с НМИРМП и СД2 может способствовать худшим онкологическим прогнозам у данной категории пациенток [23].

В ткани опухоли у пациентов с СД2 содержалось меньше sVEGF-R2 и отмечалась тенденция к меньшему содержанию sVEGF-R3. Дефицит sVEGF-R у пациентов с НМИРМП, возможно, указывает на большую злокачественность онкологического процесса, поскольку известно, что часто sVEGF-R выступают в качестве ловушек VEGF, не давая им связаться с рецепторами, фиксированными на мембране клетки. Такая закономерность выявлена у женщин с карциномами яичников, у которых уровень sVEGF-R2 в тканях был ниже, чем при доброкачественном процессе, и являлся предиктором плохой общей выживаемости и выживаемости без рецидива [24].

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют об усилении вовлеченности компонентов системы VEGF в патогенез РМП, развивающегося на фоне СД2, при этом у всех пациентов на первый план выступают изменения, связанные с компонентами, ответственными за лимфангиогенез, и имеющие половую специфичность, что, вероятно, способствует прогрессированию онкологического заболевания, особенно у женщин.

## Список литературы / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. М.: МНИОИ, 2024. 276 с.

Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI, 2024. 276 p. [In Russian].

2. Lobo N., Afferi L., Moschini M., Mostafid H., Porten S., Psutka S.P., Gupta S., Smith A.B., Williams S.B., Lotan Y. Epidemiology, screening, and prevention of bladder cancer. *Eur. Urol. Oncol.* 2022;5(6):628–639. doi: 10.1016/j.euo.2022.10.003

3. Lopez-Beltran A., Cookson M.S., Guercio B.J., Cheng L. Advances in diagnosis and treatment of bladder cancer. *BMJ.* 2024;384:e076743. doi: 10.1136/bmj-2023-076743

4. Пулатова А.А., Димитриади С.Н., Кутилин Д.С., Зыкова Т.А., Франциянц Е.М., Шевякова Е.А., Хван В.К., Гончаров С.И. Клинико-морфологические особенности течения рака мочевого пузыря у ВПЧ-инфицированных больных. *Юж.-Рос. онкол. ж.* 2023;4(3):12–19. doi: 10.37748/2686-9039-2023-4-3-2

Pulatova A.A., Dimitriadi S.N., Kutilin D.S., Zykova T.A., Frantsiyants E.M., Shevyakova E.A., Khwan V.K., Goncharov S.I. Clinical and morphological features of bladder cancer course in HPV-infected patients. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = South Russian Journal of Cancer.* 2023;4(3):12–19. [In Russian]. doi: 10.37748/2686-9039-2023-4-3-2

5. Semeniuk-Wojtaś A., Poddębniak-Strama K., Modzelewska M., Baryła M., Dziąg-Dudek E., Syryło T., Górnicka B., Jakiela A., Stec R. Tumor microenvironment as a predictive factor for immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2023;72(7):1971–1989. doi: 10.1007/s00262-023-03376-9

6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сах. диабет.* 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035

- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. [In Russian]. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
7. Pliszka M., Szablewski L. Associations between diabetes mellitus and selected cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(13):7476. doi: 10.3390/ijms25137476
8. Мисникова И.В. Сахарный диабет и рак. *Рос. мед. ж.* 2016;24(20):1346–1350.
- Misnikova I.V. Diabetes and cancer. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2016;24(20):1346–1351. [In Russian].
9. Shi G.J., Shi G.R., Zhou J.Y., Zhang W.J., Gao C.Y., Jiang Y.P., Zi Z.G., Zhao H.H., Yang Y., Yu J.Q. Involvement of growth factors in diabetes mellitus and its complications: a general review. *Biomed. Pharmacother.* 2018;101:510–527. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.105
10. Hsu M.C., Pan M.R., Hung W.C. Two birds, one stone: double hits on tumor growth and lymphangiogenesis by targeting vascular endothelial growth factor receptor 3. *Cells*. 2019;8(3):270. doi: 10.3390/cells8030270
11. Sadaf A., Rahman M.Z., Bhattacharjee P., Ahamad M.S.U., Nasreen S. Significance of vascular endothelial growth factor expression in the bladder urothelial carcinoma and its association with tumor grade and invasiveness. *Iran. J. Pathol.* 2021;16(4):362–369. doi: 10.30699/IJP.20201.138671.2518
12. Chan T.C., Hsing C.H., Shiue Y.L., Huang S.K., Hsieh K.L., Kuo Y.H., Li C.F. Angiogenesis driven by the CEBPD-hsa-miR-429-VEGFA signaling axis promotes urothelial carcinoma progression. *Cells*. 2022;11(4):638. doi: 10.3390/cells11040638
13. Siddhartha R., Goel A., Singhai A., Garg M. Matrix metalloproteinases -2 and -9, vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and CD105-micro-vessel density are predictive markers of non-muscle invasive bladder cancer and muscle invasive bladder cancer subtypes. *Biochem. Genet.* 2024. Online ahead of print. doi: 10.1007/s10528-024-10921-3
14. Puntoni M., Petrera M., Campora S., Garrone E., Defferrari C., Torrioni R., Johansson H., Bruno S., Curotto A., DeCensi A. Prognostic significance of VEGF after twenty-year follow-up in a randomized trial of fenretinide in non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2016;9(6):437–444. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0345
15. Dong X., Wang Y., Wang S., Li C., Zhang M., Hou F. Clinical effect of the combination of compound kushen injection and gemcitabine on postoperative patients with non-muscle invasive bladder cancer and its influence on serum-related factors. *Arch. Esp. Urol.* 2023;76(9):657–665. doi: 10.56434/j.arch.esp.urol.20237609.80
16. Kozakowska M., Dobrowolska-Glazar B., Okoń K., Józkwicz A., Dobrowolski Z., Dulak J. Preliminary analysis of the expression of selected proangiogenic and antioxidant genes and microRNAs in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *J. Clin. Med.* 2016;5(3):29. doi: 10.3390/jcm5030029
17. Wu S.Q., He H.Q., Kang Y., Xu R., Zhang L., Zhao X.K., Zhu X. MicroRNA-200c affects bladder cancer angiogenesis by regulating the Akt2/mTOR/HIF-1 axis. *Transl. Cancer Res.* 2019;8(8):2713–2724. doi: 10.21037/tcr.2019.10.23
18. El Azzouzi M., El Ahanidi H., Hafidi Alaoui C., Chaoui I., Benbacer L., Tetou M., Hassan I., Bensaid M., Oukabli M., Ameer A., Al Bouzidi A., Attaleb M., El Mzibri M. The evaluation of vascular endothelial growth factor A (VEGFA) and VEGFR2 receptor as prognostic biomarkers in bladder cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(8):1471. doi: 10.3390/diagnostics13081471.
19. Gogalic S., Sauer U., Doppler S., Heinzel A., Perco P., Lukas A., Simpson G., Pandha H., Horvath A., Preininger C. Validation of a protein panel for the non-invasive detection of recurrent non-muscle invasive bladder cancer. *Biomarkers*. 2017;22(7):674–681. doi: 10.1080/1354750X.2016.1276628
20. Kurniawan L.B., Andriany R., Widaningsih Y., Esa T., Bahrin U., Adnan E., Arif M. Glycemic control as the main determinant factor of serum VEGF levels in type 2 diabetes mellitus patients. *Rom. J. Intern. Med.* 2023;61(3):135–140. doi: 10.2478/rjim-2023-0009
21. Schwartz N., Chaudhri R.A., Hadadi A., Schwartz Z., Boyan B.D. 17Beta-estradiol promotes aggressive laryngeal cancer through membrane-associated estrogen receptor-alpha 36. *Horm. Cancer*. 2014;5(1):22–32. doi: 10.1007/s12672-013-0161-y
22. Hsu M.C., Pan M.R., Hung W.C. Two birds, one stone: double hits on tumor growth and lymphangiogenesis by targeting vascular endothelial growth factor receptor 3. *Cells*. 2019;8(3):270. doi: 10.3390/cells8030270
23. Uhlig A., Strauss A., Seif Amir Hosseini A., Lotz J., Trojan L., Schmid M., Uhlig J. Gender-specific differences in recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol. Focus*. 2018;4(6):924–936. doi: 10.1016/j.euf.2017.08.007
24. Sallinen H., Heikura T., Koponen J., Kosma V.M., Heinonen S., Ylä-Herttua S., Anttila M. Serum angiopoietin-2 and soluble VEGFR-2 levels predict malignancy of ovarian neoplasm and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:696. doi: 10.1186/1471-2407-14-696

**Сведения об авторах:**

**Каплиева Ирина Викторовна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3972-2452, e-mail: kaplirina@yandex.ru  
**Атаева Елена Муратовна**, ORCID: 0009-0007-2642-6295, e-mail: lena.ataevae1996@yandex.ru  
**Трепитаки Лидия Константиновна**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-9749-2747, e-mail: legolab69@yandex.ru  
**Шевченко Алексей Николаевич**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9468-134X, e-mail: alexshew@mail.ru  
**Качесова Полина Сергеевна**, ORCID: 0000-0001-6928-5014, e-mail: vnp.kachesova@gmail.com  
**Швырев Дмитрий Александрович**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4012-4257, e-mail: dima2410@bk.ru  
**Власов Станислав Григорьевич**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4680-8991, e-mail: stasikvlasov1994rgmu@gmail.com  
**Снежко Александр Владимирович**, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3998-8004, e-mail: snezhko.tanya@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Irina V. Kaplieva**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3972-2452, e-mail: kaplirina@yandex.ru  
**Elena M. Ataeva**, ORCID: 0009-0007-2642-6295, e-mail: lena.ataevae1996@yandex.ru  
**Lidiya K. Trepitaki**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9749-2747, e-mail: legolab69@yandex.ru  
**Alexey N. Shevchenko**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-00029468-134X, e-mail: alexshew@mail.ru  
**Polina S. Kachesova**, ORCID: 0000-0001-6928-5014, e-mail: vnp.kachesova@gmail.com  
**Dmitriy A. Shvyrev**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4012-4257, e-mail: dima2410@bk.ru  
**Stanyslav G. Vlasov**, candidate of medical sciences, ORCID: 000-0002-4680-8991, e-mail: stasikvlasov1994rgmu@gmail.com  
**Alexandr V. Snezhko**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3998-8004, snezhko.tanya@yandex.ru

*Поступила в редакцию 25.11.2024*

*После доработки 07.04.2025*

*Принята к публикации 07.04.2025*

*Received 25.11.2024*

*Revision received 07.04.2025*

*Accepted 07.04.2025*

## Место синдрома распада опухоли среди причин смерти больных онкогематологическими заболеваниями (на примере Пензенской области)

Е.В. Комарова, М.Г. Федорова, Е.К. Пивцаева, С.К. Трифонова

*Пензенский государственный университет  
440026, г. Пенза, ул. Красная, 40*

### Резюме

Несмотря на активное развитие диагностики, терапии и накопление знаний в онкологии, показатели смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) по сей день сохраняются высокими по всему миру. Причина заключается в несвоевременности постановки диагноза, оказания помощи и некорректности назначенной терапии, с которой, помимо возможной неэффективности лечения, тесно связано развитие жизнеугрожающего состояния: синдрома распада опухоли (СРО). Цель исследования – определить распространенность СРО в зависимости от вида диагностированного ЗНО у пациентов онкологического профиля на примере данных Пензенской области за 2021–2023 гг. **Материал и методы.** Проанализированы данные Региональной информационно-аналитической медицинской системы «ПроМед». Смертность изучалась в период с 2021 по 2023 г. **Результаты.** Зафиксировано 16 случаев смертей от ЗНО, сопровождающихся СРО, что составляет 0,4 % от общего числа летальных случаев вследствие ЗНО. В основном СРО сопровождал ЗНО легких и бронхов – 25 % случаев, ЗНО сигмовидной кишки – 12,5 % и ЗНО гортани – 12,5 % от общего числа случаев СРО за указанный период, несмотря на показания глобальной статистики с указанием наибольшей частоты встречаемости СРО среди гематологических и лимфопролиферативных видов рака. **Заключение.** Установлено преобладание СРО при ЗНО легких, бронхов, гортани и сигмовидной кишки. СРО крайне редко сопровождает ЗНО. Увеличение частоты выявления СРО за 2021–2023 гг. показывает совершенствование методов диагностики синдрома.

**Ключевые слова:** синдром распада опухоли, смертность, метаболиты, терапия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Трифонова С.К., e-mail: sofatrifonova13@gmail.com

**Для цитирования.** Комарова Е.В., Федорова М.Г., Пивцаева Е.К., Трифонова С.К. Место синдрома распада опухоли среди причин смерти больных онкогематологическими заболеваниями (на примере Пензенской области). *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):147–152. doi: 10.18699/SSMJ20250317

## The place of tumor lysis syndrome among causes of death in patients with oncohematological diseases (on the example of the Penza region)

E.V. Komarova, M.G. Fedorova, E.K. Pivtsaeva, S.K. Trifonova

*Penza State University  
440026, Penza, Krasnaya st., 40*

### Resume

Despite the active development of diagnostics, therapy and accumulation of knowledge in oncology, mortality rates from malignant neoplasms remain high all over the world to this day. The reason is the untimely diagnosis, provision of assistance and incorrectness of the prescribed therapy. The latter, in addition to the possible ineffectiveness of treatment, is closely associated with the development of a life-threatening condition: tumor lysis syndrome (TLS). Aim of the study was to determine the prevalence of TLS depending on the type of diagnosed malignant neoplasm in cancer patients using the example of data from the Penza region for 2021–2023. **Material and methods.** The data of the Regional Information and Analytical Medical System “ProMed” were analyzed. Mortality was studied during the period from 2021 to 2023. **Results.** There were 16 cases of deaths from malignant neoplasms accompanied by TLS, which constitutes 0.4% of the

total number of deaths due to malignant neoplasms. TLS mainly accompanied malignant neoplasms of the lungs and bronchi – 25 % of cases, malignant neoplasms of the sigmoid colon – 12.5 % and malignant neoplasms of the larynx – 12.5 % of the total number of TLS cases for the specified period, despite global statistics indicating the highest incidence of TLS among hematological and lymphoproliferative types of cancer. **Conclusion.** The prevalence of TLS in malignant neoplasms of the lungs, bronchi, larynx and sigmoid colon has been established. TLS extremely rarely accompanies malignant neoplasms. The increase in the frequency of detection of tumor disintegration syndrome in 2021–2023 shows the improvement of diagnostic methods for the syndrome.

**Key words:** tumor lysis syndrome, mortality, metabolites, therapy.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Trifonova S.K., e-mail: sofatrifonova13@gmail.com

**Citation.** Komarova E.V., Fedorova M.G., Pivtsaeva E.K., Trifonova S.K. The place of tumor lysis syndrome among causes of death in patients with oncohematological diseases (on the example of the Penza region). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):147–152. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250317

## Введение

Синдром распада опухоли (СРО), E88.3, представляет собой совокупность метаболических нарушений, возникающих в качестве осложнения агрессивной терапии злокачественного новообразования (ЗНО) – массивного разрушения опухоли и отравления организма метаболитами погибших клеток. Данная реакция связана с тем, что клетки активно развивающихся опухолей в течение своей жизни из-за необходимости поддержания интенсивного метаболизма накапливают пурины, калий, фосфаты, кальций, которые высвобождаются при массивной гибели опухоли. Их количество во много раз превышает гомеостатические возможности организма, что приводит к тяжелой интоксикации. В первую очередь страдают почки, не способные справиться с избытком метаболитов, и развивается острая почечная недостаточность (ОПН) – одна из основных причин смерти пациента при СРО.

Данный синдром чаще развивается в отношении интенсивно пролиферирующих новообразований, например, гематобластозов и лимфо-пролиферативных опухолей, поскольку в связи с активным количественным ростом атипичных клеток увеличивается скорость накопления метаболитов. Однако на практике встречаются случаи СРО, связанные с агрессивной терапией иных ЗНО. Предполагается, что разрушение опухоли у данных пациентов обусловлено еще и активацией иммунной системы – выраженным лейкоцитозом и цитотоксическим действием [1].

## Этиология и патогенез

СРО возникает из совокупности реакций организма на выброс клеточных метаболитов. Для того чтобы рассмотреть течение патологии, необходимо оценить влияние каждого из активных ве-

ществ на здоровые клетки организма. Основными метаболитами-маркерами, указывающими на интенсивность распада клеток, служат повышение уровня ЛДГ, гиперурикемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия [2, 3].

ЛДГ, фермент анаэробного метаболического пути, участвует в выработке клетками АТФ. Примечательно, что даже при достаточном кровоснабжении клетки злокачественных опухолей производят энергию с помощью активного гликолиза, а не с использованием кислорода и цикла Кребса, что связывают с нарушением функции митохондрий при малигнизации (эффект Варбурга) [4]. При массовой гибели клеток опухоли в кровь высвобождается большое количество ЛДГ, не свойственное организму, что служит маркером начала развития СРО.

Повышение уровня мочевой кислоты, или гиперурикемия, связано с увеличением выброса и распада пуриновых оснований. Разрушение клетки сопровождается выделением во внеклеточное пространство ее содержимого, в том числе ДНК. Избыток пуринов приводит к активации их метаболизма, конечным продуктом которого является мочевая кислота. В норме это соединение выводится почками, однако при СРО и ряде прочих заболеваний ее содержание превышает оптимальное в десятки раз. Метаболиты накапливаются в почках в избытке без возможности выведения. Мочевая кислота оказывает повреждающее действие на функцию почек, что предшествует развитию нефропатии. Гиперурикемия способствует гиалинозу приносящих артериол, сопровождаясь дисфункцией эндотелия, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и возникновением порочного круга. Кроме того, мочевая кислота в избытке оказывает провоспалительное действие, индуцируя продукцию ИЛ-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Локальные патологические

изменения в нефронах усиливаются, ускоряется развитие ОПН, что провоцирует развитие синдрома системного воспалительного ответа [5].

Следующей проблемой при СРО становится гиперкалиемия. В норме содержание катионов калия превалирует в клетке по сравнению с экстрацеллюлярным матриксом, что играет важную роль в передаче возбуждения. При увеличении их концентрации во внеклеточном пространстве нарушается процесс деполяризации мембран и формирование потенциала действия. Чаще всего при гиперкалиемии развиваются патологические состояния кардиомиоцитов и скелетной мускулатуры. Нарушения в проводящей системе сердца приводят к развитию брадикардии и различных блокад, все подтипы мышечных волокон теряют свой тонус. Отмечается атония кишечника, падение давления в сосудистом русле и отягощение почечной недостаточности [6]. Таким образом, можно сделать вывод: причиной гиперкалиемии служит не только разрушение опухолевых клеток, но и почечная недостаточность, вызывающая снижение экскреции данного иона.

На развитие недостаточности влияет также гиперфосфатемия – увеличение уровня фосфатов в сыворотке крови. Опухолевые клетки характеризуются способностью к повышенному накоплению фосфатов. При их распаде избыточный фосфор связывается с сывороточным кальцием с развитием гипокальциемии и образованием нерастворимых кристаллов солей. Их осаждение в почечных канальцах приводит к нефрокальцинозу и некрозу клеток, что также ведет к снижению клубочковой фильтрации и ухудшению выведения метаболитов. Наряду с гиперфосфатемией в крови снижается содержание ионов кальция, так как значительная их часть расходуется на нейтрализацию фосфатных групп. Как и калий, кальций играет важную роль в нервно-мышечной передаче. Особое влияние эти ионы оказывают на сокращение мускулатуры, поэтому при их недостатке развивается выраженная мышечная слабость, тремор и судороги, аритмии, падение тонуса сосудистой стенки и парез кишечника [4, 7].

При выделении в кровь избытка перечисленных метаболитов в почках развивается некроз эндотелиоцитов канальцев, повреждаются приносящие артериолы, что запускает порочный круг. Компенсированное нагнетание давления приводит к ишемии паренхимы и скорому развитию ОПН, азотемии и уремической коме на фоне отека мозга.

### Клиническая картина

Несмотря на разнообразие новообразований и их проявлений, в силу однотипности процесса

симптомы у пациентов с СРО являются клинически схожими. Степень их выраженности варьирует в зависимости от концентрации продуктов распада опухоли и степени органной дисфункции.

Клинические проявления СРО можно поделить на несколько больших групп: почечные проявления, сердечные проявления, мышечные проявления, прочие проявления СРО. Среди почечных патологий ведущее место занимает ОПН (N17), от которой погибают около 85 % диагностируемых больных. Развитие этой патологии связано с гиперурикемией и гиперфосфатемией. Ведущим звеном патогенеза является тубулоэксикс – очаговый некроз канальцев с деструкцией базальных мембран, к которому приводит нарушение гемодинамики в приносящей артериоле. Следствием является резкое уменьшение эффективного фильтрационного давления и скорости клубочковой фильтрации. К клиническим проявлениям ОПН относят уремию, которая сопровождается задержкой метаболитов в жидкостях организма. ОПН считается потенциально обратимым явлением, однако часто ее последствия, например интоксикация, приводят к полиорганным патологиям и смерти [2].

Сердечные проявления развиваются преимущественно из-за гиперкалиемии. Нарушение проводимости и возбудимости миокарда ведет к развитию аритмий, появлению АВ- и СА-блокад (I44.0–I44.7) и фатальной аритмии, или фибрилляции желудочков (I49.0). Нарушения ритма являются прямым следствием гиперкалиемии и требуют немедленного медицинского вмешательства. Из-за нарушения нервно-мышечного проведения вследствие гипокальциемии и гиперкалиемии развиваются также мышечные проявления: кратковременные тонические судороги, мышечная слабость, дыхательная недостаточность, вызванные гипокальциемией; тошнота, рвота, парестезии кишечника, вызванные гиперкалиемией.

К прочим проявлениям СРО можно отнести более редкие клинические симптомы. Накопление метаболитов из-за угнетения клубочковой фильтрации приводит к метаболическому ацидозу и церебральным нарушениям – сонливости, тошноте, спутанности сознания и коматозным состояниям. В связи с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы поврежденными почками возникает риск развития гипертонического криза и отека головного мозга (G93.6). Острая кровопотеря при повреждении сосудов опухоли ведет к анемии и геморрагическому шоку – еще одному жизнеугрожающему состоянию [8].

Лабораторные данные говорят о развитии СРО у 50 % онкологических больных, что свя-

зано с лизисом новообразования, индуцированной терапией, или является следствием само-разрушения опухоли. Клинические проявления встречаются примерно у 16 % больных с данным синдромом, и примерно у 27 % больных СРО сопровождается летальным исходом.

Цель исследования – выявить место СРО среди причин смерти онкологических больных, определение распространенности СРО в зависимости от вида диагностированного ЗНО у пациентов онкологического профиля на примере данных Пензенской области за 2021–2023 гг.

## **Материал и методы**

Работа выполнена на базе ГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». В качестве источника данных использована региональная информационно-аналитическая медицинская система «ПроМед», использующаяся в медицинских учреждениях Пензенской области для сбора, хранения и обработки медицинской, экономической и статистической информации. Анализ смертности проведен по данным свидетельств о смерти. Для поперечного статистического анализа использовалась информация, указанная в графах «непосредственная причина смерти» и «прочие важные состояния, способствовавшие смерти». Период регистрации летальных случаев – с ноября 2021 г. по ноябрь 2023 г.

## **Результаты и их обсуждение**

### **Диагностика СРО в лечебных учреждениях**

СРО является жизнеугрожающим состоянием и часто сопровождает терапию больных онкогематологическими заболеваниями. При разработке и проведении лечения ЗНО специалист должен отслеживать лабораторные показатели и общее состояние пациента. С этой целью разработан принцип определения СРО, получивший название метода Каиро и Бишопы, согласно которому признаком развития у пациента лабораторной формы СРО является возникающее в течение семи дней после цитотоксической терапии или оперативного вмешательства отклонение содержания двух и более биомаркеров от нормы: моче-вая кислота  $\geq 476$  ммоль/л, калий  $\geq 6,0$  ммоль/л, фосфор  $\geq 2,1$  ммоль/л у детей и  $\geq 1,45$  ммоль/л у взрослых, кальций  $\leq 1,75$  ммоль/л. Критерием развития клинической формы СРО является наличие лабораторного подтверждения СРО и не менее одного из следующих симптомов: содержание креатинина  $\geq 1,5$  раза превышает верхнюю границу возрастной нормы, анурия, кардиальные аритмии, судороги [9].

Для подтверждения актуальности проблемы рассмотрим случай развития СРО у больного онкогематологическим заболеванием, находившегося на лечении. Пациент 64 лет поступил в отделение онкохирургии с гепатоцеллюлярной карциномой и рядом сопутствующих печеночных патологий, включая хронический гепатит В, на поэтапную гепатэктомиию. После проведения первой операции, в ходе которой был перевязан участок воротной вены, прилежащий к новообразованию, у больного развилась анурия. Лабораторные показатели выявили повышение уровня калия до 5,4 ммоль/л, мочевой кислоты до 609 ммоль/л, фосфора до 2,52 ммоль/л и снижение содержания кальция до 1,98 ммоль/л. Концентрация креатинина была значительно больше верхней границы возрастной нормы.

Учитывая гиперурикемию, гиперфосфатемию вместе с повышением уровня креатинина и развитием анурии, по классификации Каиро и Бишопы пациенту диагностирована клиническая форма СРО. Предположительно, данное состояние возникло из-за окислительного стресса, вызванного ограничением притока крови к печени во время операции и перевязкой воротной вены, что являлось целью первого этапа гепатэктомии. Опухоль подверглась острой ишемии, в результате чего содержимое поврежденных опухолевых клеток попало в системный кровоток.

Плановая терапия была прекращена для стабилизации состояния больного в отделении реанимации. После проведения инфузионной терапии и гемодиализа уже в первый день отмечено положительное изменение показателей пациента. Для лечения гиперурикемии назначен курс расбуриказы – препарата на основе уратоксидазы. Диурез улучшился и стал выше 2,0 мл/кг/ч со второго дня. Пациент провел неделю в отделении интенсивной терапии, после чего плановое лечение было возобновлено. Вторая операция прошла успешно. Рецидивов СРО не замечено. Функция почек пациента впоследствии улучшилась, уровень креатинина приблизился к нормальному. При дальнейшей реабилитации больной почувствовал себя восстановленным и вернулся домой через несколько недель после второй операции [10].

Из приведенного выше случая следует, что СРО, являясь препятствием для проведения длительной запланированной терапии для онкологов, – это контролируемый и поддающийся лечению процесс. Основной задачей врача является своевременное выявление признаков СРО и коррекция дальнейших действий для спасения жизни больного.

## Обсуждение

Частота встречаемости СРО при гематологических видах рака варьирует от 21,1 до 75,5 %, при этом летальность составляет 27 %. При солидных опухолях СРО встречается реже, что, однако, может быть связано с недостаточностью диагностики синдрома при солидном раке, смертность же составляет до 40 %. Статистические данные о частоте встречаемости СРО в качестве непосредственной причины смерти отсутствуют, что может быть связано с поздней диагностикой синдрома и сложностью дифференциальной диагностики [1, 11].

Анализ данных о причинах смерти населения по Пензенской области показал, что в период с 2021 по 2023 г. зарегистрировано 3573 случая, когда ЗНО являлись либо первоначальной причиной смерти, либо сопутствующим патологическим состоянием. Из них 16 случаев сопровождалась СРО, что составляет 0,4 %. Наиболее распространен синдром среди ЗНО легких, бронхов (С34), что составляет 25 % от общего числа случаев СРО за период с 2021 по 2023 г., а также ЗНО сигмовидной кишки (С18), что составляет 12,5 %, и гортани (С32), что также составляет 12,5 %, несмотря на показания глобальной статистики с указанием наибольшей частоты встречаемости СРО у пациентов с гематологическими и лимфо-пролиферативными видами рака [8]. К оставшимся 50 % СРО (по одному случаю, 6,25 %) относятся печеночно-клеточный рак (С22), вторичное ЗНО других уточненных локализаций (С79), ЗНО большой срамной губы (С51), ЗНО кожи (С44), ЗНО соединительной и мягких тканей грудной клетки (С49), ЗНО языка (С01), ЗНО передней части дна полости рта (С04), ЗНО тела матки (С54).

## Заключение

Поскольку СРО является тяжелым жизнеугрожающим состоянием, часто сопровождающим агрессивную терапию ЗНО, знание о нем и его своевременное определение значительно снизят смертность среди больных онкогематологическими заболеваниями. Для адекватной лабораторной и клинической диагностики СРО разработаны специальные шкалы, позволяющие отследить начальный этап развития патологии и скорректировать терапию. И хотя на данный момент разработаны методы купирования синдрома, лучшим способом борьбы с СРО является его профилактика, так как восстановление электролитного баланса организма требует остановки основного лечения и экстренного подбора подходящей для конкретного пациента терапии. Врач-онколог должен адекватно оценивать возможно-

сти назначаемых препаратов и прогнозировать не только возможное развитие, но и деградацию опухоли. Пациенты с высоким риском развития синдрома должны находиться на мониторинге в стационарных условиях и получать необходимые поддерживающие препараты для предотвращения возникновения патологии.

Согласно результатам проведенного исследования, СРО не имеет значимости в связи с низкой долей встречаемости среди других причин смерти онкологических больных, что составляет лишь 0,4 % от общей смертности за 2021–2023 гг.

## Список литературы / References

1. Koura S., Parekh V., Parikh A.D., Kaur K., Dunn B.K. Spontaneous tumor lysis syndrome secondary to metastatic small cell lung cancer. *Cureus*. 2023;15(2):e34557. doi: 10.7759/cureus.34557
2. Cao L., Zhang W. Tumor lysis syndrome in a patient with advanced lung squamous cell carcinoma undergoing combined therapy with a programmed cell death protein 1 inhibitor and first-line chemotherapy: A case report. *Oncol. Lett.* 2024;28(2):380. doi: 10.3892/ol.2024.14513
3. Myint Z.W., Cho B.B., Tebit E.V., Goodner S.A., Stelow E.B., Weiss G.R., Fracasso P.M. Tumor lysis syndrome in a patient with metastatic non-small cell lung cancer: case report and literature review. *Cancer Treat. Commun.* 2015;4:10–14. doi: 10.1016/j.ctrc.2015.03.002
4. Lu J., Tan M., Cai Q. The Warburg effect in tumor progression: mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism. *Cancer Lett.* 2015;356(2 Pt A):156–164. doi: 10.1016/j.canlet.2014.04.001
5. Елисева М.Е., Елисеев М.С. Гиперурикемия как фактор риска развития патологии почек и перспективы уратснижающей терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;(15):26–30. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-23-26-30
- Eliseeva M.E., Eliseev M.S. Hyperuricemia as a risk factor for development of renal pathology and the prospects for urate lowering therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2019;(15):26–30. [In Russian]. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-23-26-30
6. Lupușoru G., Ailincăi I., Frățilă G., Ungureanu O., Andronesi A., Lupușoru M., Banu M., Văcăroiu I., Dina C., Sinescu I. Tumor lysis syndrome: an endless challenge in onco-nephrology. *Biomedicines*. 2022;10(5):1012. doi: 10.3390/biomedicines10051012
7. Alqurashi R.M., Tamim H.H., Alsubhi Z.D., Alzahrani A.A., Tashkandi E. Tumor lysis syndrome in patients with solid tumors: a systematic review of reported cases. *Cureus*. 2022;14(10):e30652. doi: 10.7759/cureus.30652
8. Матинян Н.В., Валиев Т.Т., Мартынов Л.А., Акимов В.П., Ковалева Е.А., Буйденко Ю.В. Синдром

острого лизиса опухоли: современное состояние проблемы. *Онкогематология*. 2022;17(4):185–195. doi: 10.17650/1818-8345-2022-17-4-185-195

Matinyan N.V., Valiev T.T., Martynov L.A., Aki-mov V.P., Kovaleva E.A., Bujdenok Yu.V. Tumor lysis syndrome: modern aspects of the problem. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2022;17(4):185–195. [In Russian]. doi: 10.17650/1818-8345-2022-17-4-185-195

9. Belay Y., Yirdaw K., Enawgaw B. Tumor lysis syndrome in patients with hematological ma-

lignancies. *J. Oncol.* 2017;2017:9684909. doi: 10.1155/2017/9684909

10. Cheung H.H., She W.H., Yap D.Y., Tsang S.H., Cheung T.T. A case report of tumor lysis syndrome after stage-one ALPPS. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(10):e29040. doi: 10.1097/MD.00000000000029040

11. Rivera-Gamma S., Davis M.E. CE: tumor lysis syndrome: an oncologic emergency. *Am. J. Nurs.* 2023;123(3):30–35. doi: 10.1097/01.NAJ.0000920996.75505.c2

#### Сведения об авторах:

**Комарова Екатерина Валентиновна**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-1333-0151, e-mail: ekaterina-log@inbox.ru

**Федорова Мария Геннадьевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4177-8460, e-mail: fedorovamerry@gmail.com

**Пивцаева Елизавета Константиновна**, ORCID: 0009-0008-8720-4570, e-mail: Pivtsaeva\_liza13@mail.ru

**Трифорова Софья Константиновна**, ORCID: 0009-0002-7361-5738, e-mail: sofatrifonova13@gmail.com

#### Information about the authors:

**Ekaterina V. Komarova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1333-0151, e-mail: ekaterina-log@inbox.ru

**Mariya G. Fedorova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4177-8460, e-mail: fedorovamerry@gmail.com

**Elizaveta K. Pivtsaeva**, ORCID: 0009-0008-8720-4570, e-mail: Pivtsaeva\_liza13@mail.ru

**Sofia K. Trifonova**, ORCID: 0009-0002-7361-5738, e-mail: sofatrifonova13@gmail.com

*Поступила в редакцию 12.12.2024*

*После доработки 26.03.2025*

*Принята к публикации 24.04.2025*

*Received 12.12.2024*

*Revision received 26.03.2025*

*Accepted 24.04.2025*

## Деминерализованные костные трансплантаты в реконструктивной челюстно-лицевой хирургии

П.Г. Сысолятин<sup>1,2</sup>, С.П. Сысолятин<sup>3</sup>, М.Н. Дровосеков<sup>2</sup>, П.А. Железный<sup>2</sup>, О.В. Ильенок<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630008, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>3</sup>Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 12

### Резюме

Проблема разработки оптимальных пластических материалов для замещения дефектов челюстей, способных заменить аутогенную костную ткань, является одной из центральных в современной челюстно-лицевой хирургии. Перспективным направлением в этом плане является использование консервированных различными методами костных аллотрансплантатов. Цель исследования – изучить остеопластические свойства деминерализованных костных трансплантатов (ДКТ) при пересадке в дефекты нижней челюсти в эксперименте на животных и оценить возможности их применения в клинической практике при реконструктивных операциях на лицевом скелете. **Материал и методы.** Проведены три серии опытов на 10 собаках. В первой серии краевые дефекты нижней челюсти размером 3×1 см замещали ортотопическими ДКТ, во второй – минерализованными КТ (МКТ), консервированными замораживанием при температуре –25 °С, в третьей – комбинированными трансплантатами, консервированными замораживанием, в сочетании с ДКТ. Результаты костной пластики оценивали по данным макроскопических, рентгенологических и гистологических исследований через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после операции. В клинике прооперированы 143 больных: 45 – с полостными дефектами челюстей после удаления доброкачественных опухолей и опухолевидных образований, 34 – с повреждениями нижней стенки орбиты при взрывных и скуловерхнечелюстных переломах, 32 – с несросшимися переломами нижней челюсти, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом, 26 – со сквозными дефектами и 6 – с деформациями нижней челюсти. **Результаты и их обсуждение.** Экспериментальные исследования показали, что пересаженные в свежесформированные дефекты нижней челюсти животным ДКТ замещаются костным регенератом значительно быстрее (через 6 и 12 месяцев соответственно) и полноценнее по сравнению с МКТ. Трансплантация МКТ в сочетании с ДКТ способствовала ускорению процессов костеобразования и приводила к замещению дефекта костным регенератом через 9 месяцев. В клинической практике положительные результаты получены у 136 (95,1 %) из 143 оперированных больных. **Заключение.** ДКТ представляют собой полноценный остеопластический материал, который может быть использован с заместительной целью при полостных дефектах челюстей, дефектах нижнеглазничной стенки орбиты при взрывных переломах орбиты и скуловерхнечелюстных переломах, при секвестрэктомии при несросшихся переломах нижней челюсти, осложненных хроническим травматическим остеомиелитом. При дефектах нижней челюсти с нарушением ее непрерывности показана пересадка МКТ в сочетании с ДКТ, при которых создаются условия для сохранения остеопластических и механических свойств пересаженного биоматериала.

**Ключевые слова:** деминерализованные костные трансплантаты, костная пластика, челюстно-лицевая хирургия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Сысолятин П.Г., e-mail: sysolyatinpg@mail.ru

**Для цитирования.** Сысолятин П.Г., Сысолятин С.П., Дровосеков М.Н., Железный П.А., Ильенок О.В. Деминерализованные костные трансплантаты в реконструктивной челюстно-лицевой хирургии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):153–160. doi: 10.18699/SSMJ20250318

## Demineralized bone grafts in reconstructive maxillofacial surgery

P.G. Sysolyatin<sup>1,2</sup>, S.P. Sysolyatin<sup>3</sup>, M.N. Drovosekov<sup>2</sup>, P.A. Zhelezny<sup>2</sup>, O.V. Ilyenok<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Regional Clinical Hospital  
630008, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba  
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 12

## Abstract

The problem of developing optimal plastic materials for replacement of jaw defects capable of replacing autogenous bone tissue is one of the central problems in modern maxillofacial surgery. A promising direction in this regard is the use of bone allografts preserved by various methods. The aim of the study was to investigate the osteoplastic properties of demineralized bone grafts (DBG) at transplantation into the mandibular defects in animal experiment and to evaluate the possibilities of their application in clinical practice at reconstructive surgeries on the facial skeleton. **Material and methods.** 3 series of experiments on 10 dogs were carried out. In the first series the 3×1 cm marginal defects of the mandible were replaced by orthotopic DBG, in the second – by mineralized BG (MBG) preserved by freezing at the temperature –25 °C, in the third – by combined grafts preserved by freezing in combination with DBG. The results of bone grafting were evaluated according to the data of macroscopic, radiologic and histological studies 1, 3, 6, 9 and 12 months after the operation. 143 patients were operated on in the clinic: 45 patients with cavity defects of the jaws after removal of benign tumors and tumor-like formations, 34 patients with injuries of the lower wall of the abdomen in explosive and zygomatic-vertebral fractures, 32 patients with ununited fractures of the mandible complicated by chronic traumatic osteomyelitis, 26 patients with penetrating defects and 6 patients with deformations of the mandible. **Results and discussion.** Experimental studies have shown that DBG transplanted into the freshly formed defects of the mandible in animals are replaced by the bone regenerate much faster (after 6 and 12 months respectively) and more completely in comparison with MBG. MBG transplantation in combination with DBG contributed to the acceleration of bone formation processes and led to the defect replacement with bone regenerate in 9 months. In clinical practice positive results were obtained in 136 (95.1 %) out of 143 operated patients. **Conclusions.** DBG is a full-fledged osteoplastic material that can be used for replacement purposes in cavity defects of the jaws, defects of the lower orbital wall of the orbit in explosive fractures of the orbit and zygomatic fractures, in sequestrectomy in ununited fractures of the mandible complicated by chronic traumatic osteomyelitis. In case of mandibular defects with violation of its continuity the transplantation of MCT in combination with DBG is indicated, which creates conditions for preservation of osteoplastic and mechanical properties of the transplanted biomaterial.

**Key words:** demineralized bone grafts, bone grafting, maxillofacial surgery.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Sysolyatin P.G., e-mail: sysolyatinpg@mail.ru

**Citation.** Sysolyatin P.G., Sysolyatin S.P., Drovosekov M.N., [Zhelezny P.A.], Ilyenok O.V. Demineralized bone grafts in reconstructive maxillofacial surgery. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):153–160. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250318

## Введение

Деминерализованный костный трансплантат (ДКТ) среди других видов костных трансплантатов аллогенного и ксеногенного происхождения имеет существенные особенности, которые заключаются в том, что лишенная в процессе деминерализации неорганических солей кортикальная кость начинает с большим постоянством индуцировать остеогенез в необычных для нее условиях, в частности, при внутримышечной пересадке [1–4]. Многолетними исследованиями М. Urist et al. установлено, что обработка аллогенного кортикального костного трансплантата 0,6 Н раствором соляной кислоты резко улучшает его остеогенные свойства, приводит к образованию органическо-

го матрикса кости, обладающего выраженными остеоиндуктивными свойствами за счет наличия в ней особого морфогенетического белка, активность которого может существенно меняться под влиянием различных физических и химических средств [5–7]. ДКТ после эктопической, ортопической или гетеротопической имплантации активно стимулируют регенерацию, значительно быстрее по сравнению с другими видами консервированных аллотрансплантатов замещаются новообразованной костной тканью. Клинические наблюдения показали, что такие трансплантаты могут с успехом использоваться для стимуляции остеогенеза и с заместительной целью при различных патологических процессах кости, довольно быстро вступают в репаративные процессы,

подвергаясь резорбции с одновременным замещением новообразованной костной тканью [2, 3, 8–10]. Область применения ДКТ в челюстно-лицевой хирургии главным образом ограничивается небольшими костными дефектами альвеолярных отростков при дентальной имплантации или небольших полостей после удаления зубов и одонтогенных кист [2, 4, 11–16]. Между тем, учитывая положительный клинический опыт применения ДКТ с заместительной целью, в травматологии и ортопедии и других разделах костнопластической хирургии имеется необходимость оценить возможности и показания к их использованию в качестве пластического материала в реконструктивной челюстно-лицевой хирургии [1, 8–10, 17–19].

Цель исследования – изучить остеопластические свойства ДКТ при пересадке в дефекты нижней челюсти в эксперименте на животных и оценить возможности их применения в клинической практике при реконструктивных операциях на лицевом скелете.

## Материал и методы

В эксперименте на 10 беспородных собаках выполнены три серии опытов: в первой краевые дефекты тела нижней челюсти размером 3×1 см замещались ортотопическими ДКТ, во второй – минерализованными костными трансплантатами (МКТ), консервированными замораживанием при температуре –25 °С, в третьей – комбинированными ортотопическими трансплантатами, консервированными замораживанием при –25 °С, с поверхности покрытыми пленчатыми препаратами из деминерализованной кости.

ДКТ готовили по методике В.И. Савельева и соавт. [11]. Уход за животными осуществлялся в соответствии с требованиями инструкции «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментальных биологических клиник (вивариев)», утвержденных 06.04.1973 № 1045-73. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (протокол № 2 от 21.10.2024).

Результаты костной пластики дефектов нижней челюсти в эксперименте оценивали по данным макроскопических, рентгенологических и гистологических исследований через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после операции. В отмеченные сроки животных выводили из эксперимента путем умерщвления электротоком, осуществляли рентгенографию нижней челюсти и забор материала для гистологических исследований. Препараты для морфологических исследований готовили

следующим образом. Фрагменты из нижней челюсти в области пересадки в блоке с мягкими тканями фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, декальцинировали в трилоне В, обезжировали в спиртах восходящей концентрации, после чего заливали в целлоидин и готовили срезы толщиной 10–12 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пирюфуксином по Ван Гизону и исследовали с помощью светового микроскопа.

В клинике ДКТ были применены у 143 больных, из них у 33 детей в возрасте от 7 до 15 лет. У 45 больных ДКТ использовали для замещения полостных дефектов челюстей после цистэктомии или внутрикостной резекции по поводу доброкачественных опухолей и опухолевидных образований, у двоих из них полостные дефекты были осложнены переломами нижней челюсти. У 66 человек показаниями к костной пластике явились неогнестрельные повреждения лицевого черепа: у 34 – переломы нижней стенки орбиты при «взрывных» переломах орбиты и скуловерхнечелюстных переломах, у 32 – несросшиеся переломы нижней челюсти, осложненные хроническим травматическим остеомиелитом. 26 больным выполнена костная пластика по поводу сегментарных дефектов нижней челюсти с нарушением ее непрерывности на протяжении от 2 до 16 см, 6 человек оперированы по поводу асимметричных деформаций нижней челюсти.

При реконструкции нижней стенки орбиты ДКТ применяли в виде пленки толщиной 1,5–2 мм, которые изготавливали из компактной костной ткани и помещали в область дефекта кости. Больным с несросшимися переломами нижней челюсти, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом, проводили тщательную хирургическую санацию гнойного очага (иссекали некротические ткани, удаляли костные секвестры и патологические грануляции). Отломки нижней челюсти внеочагово фиксировали металлической спицей по методу В.В. Донского. Через 10–14 дней после заживления раны костный дефект замещали чрескожно с помощью револьверного шприца А.А. Лимберга размельченным ДКТ по разработанной нами методике [20]. Пластический материал вводили в несколько большем количестве, чем объем костного дефекта. Критерием полноценного заполнения костного дефекта являлась сглаженность краев дефекта и восстановление контуров нижней челюсти. Послеоперационные полостные дефекты челюстей также замещали размельченным ДКТ, сегментарные дефекты непосредственно после резекции нижней челюсти при доброкачественных опухолях устраняли ДКТ в сочетании с ау-

токостью или МКТ, обладающими необходимыми механическими свойствами. При устранении асимметричной деформации нижней челюсти внутриротовым доступом в области деформированного участка челюсти отделяли наружную компактную пластинку вместе с прилежащими тканями. Костный декортикат перемещали до нормализации контуров нижней челюсти по разработанной нами методике [21]. Образовавшийся между декортикатом и челюстью дефект кости сложной конфигурации заполняли соответствующим по форме фигурным ДКТ, который легко моделировался с помощью скальпеля. Результаты костной пластики оценивали на основании клинических и рентгенологических данных. Сроки наблюдения за больными после операции составили от 3 до 12 лет.

### Результаты и их обсуждение

Экспериментальные исследования показали, что при пересадке в свежесформированные дефекты нижней челюсти животным ортотопические ДКТ (первая серия опытов) замещались органотипичным костным регенератом, при этом репаративные процессы протекали быстрее и полноценнее в сравнении с пластикой МКТ, консервированными при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$ .

Макроскопически через один месяц пересаженный ДКТ сохранял свою форму, был спаян с костным ложем реципиента. Рентгенологически четко прослеживались границы костного дефекта, трансплантат определялся в виде слабо выраженной тени (рис. 1, а). Морфологически к этому сроку он на всем протяжении был спаян с материнским ложем молодыми костными балками. В центре трансплантата происходили процессы интенсивного рассасывания и фрагментации пересаженной кости, между отдельными костными фрагментами наблюдалось врастание остеогенной ткани и формировались молодые генерации кости. Через 3 месяца после операции рентгенологически весь дефект выполнен регенератом неоднородной структуры, соответствующим по

плотности губчатой кости. Края дефекта местами размыты, сглажены, имеют нечеткую границу. В области базального края нижней челюсти наблюдалось формирование компактной костной пластинки (рис. 1, б). Морфологически область пересадки выполнена костной тканью трабекулярного строения, плотно спаянной костными структурами с материнским ложем. На отдельных участках вновь сформированного костного регенерата видны все еще не рассосавшиеся мелкие и более крупные фрагменты пересаженной кости, подвергающиеся активному рассасыванию и замещению новыми костными структурами. Эти процессы отмечались как на поверхности костных фрагментов, так и по ходу многочисленных сосудов, внедрившихся между расслоившимися безостеоцитными структурами трансплантата. Спустя 6 месяцев после операции рентгенологически границы костного регенерата и материнского ложа установить не удалось, в препаратах определялся единый массив новообразованной костной ткани (рис. 1, в). Морфологически в центральной части регенерата костная ткань имела преимущественно балочное строение, снаружи располагался довольно толстый массив плотной кортикальной кости. Трансплантат полностью замещен новообразованными костными структурами, происходила его активная перестройка.

Значительно медленнее и менее интенсивно процессы репаративного остеогенеза протекали при пересадке МКТ, консервированного замораживанием (вторая серия опытов). Так, рентгенологически спустя 6 месяцев трансплантат спаян с костным ложем реципиента, структура его на всем протяжении неоднородна, участки уплотнения костной ткани сочетаются с очагами остеопороза. Морфологически, несмотря на активную перестройку трансплантата, все еще сохраняются значительные массивы пересаженной кости, разделенные слоями клеточно-волоконистой остеогенной ткани (особенно в центральной части). Процессы остеогенеза на поверхности и глубине трансплантата продолжались. Вновь образующи-



**Рис. 1.** Рентгенограмма нижней челюсти собаки через 1 (а), 3 (б) и 6 месяцев (в) после пересадки ДМК

**Fig. 1.** Radiograph of the dog's mandible 1 (a), 3 (б) and 6 months (в) after transplantation of demineralized bone grafts

еся структуры представлены незрелой костной тканью с нерегулярными линиями склеивания. На отдельных участках наблюдалось рассасывание костных структур с замещением этих очагов фиброзной тканью. Репаративные процессы при пересадке замороженных трансплантатов продолжались и через 12 месяцев после операции. Рентгенологически к этому сроку на месте трансплантата сформировался костный регенерат неоднородной структуры, прочно сросшийся с материнским ложем. Базальный край нижней челюсти, представленный компактной костной тканью, сформировался не на всем протяжении регенерата (рис. 2, а). Морфологически наряду с участками новообразованной костной ткани в глубине трансплантата видны довольно большие зоны остеогенной и фиброзной ткани, в центральной части определяются небольшие массивы безостеоцитной кортикальной кости, в которую местами врастают элементы соединительной ткани.

Отмечено более интенсивное течение процессов репаративной регенерации при пересадке ДКТ в комбинации с МКТ, консервированными при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$  (рис. 2, б). В комбинированном трансплантате в отличие от МКТ процессы резорбции и замещения протекали более синхронно и осуществлялись не только за счет структур, прилежащих к нему со стороны материнского ложа, но и за счет остеоиндуктивных свойств ДМК, расположенного на поверхности минерализованного трансплантата.

В клинической практике ДМК обеспечили положительные результаты костной пластики у 136 (95,1 %) из 143 оперированных больных. Высокая пластичность, легкость обработки ДМК позволили без особого труда формировать во время операции необходимый по форме, структуре и размерам костный трансплантат. Для этих целей пригоден матрикс, приготовленный из кортикальной костной ткани трубчатых костей, костей свода черепа, нижней челюсти. Однако ДМК не обладает необходимой механической прочностью и пригоден в чистом виде для замещения дефек-

тов верхней челюсти, полостей и сегментарных дефектов нижней челюсти без нарушения ее непрерывности, т.е. в тех случаях, когда он не несет опорной функции в послеоперационном периоде. При замещении сквозных дефектов нижней челюсти размерами от 4 до 12 см у 11 больных ДМК сочетались с пересадкой аутогенных или аллогенных трансплантатов, осуществляющих опорную нагрузку. Такая комбинация трансплантатов обеспечивала более благоприятное течение репаративных процессов в условиях механической нагрузки, сокращала сроки лечения больных.

Наши наблюдения показали что, пересадка ДКТ показана с заместительной целью у больных с полостными дефектами челюстей – положительные результаты достигнуты в 95,5 % случаев. На месте пересаженных костных трансплантатов у взрослых пациентов органотипичный костный регенерат сформировался спустя 8–11 месяцев, у детей – через 6–7 месяцев. Клинико-рентгенологические исследования, проведенные в динамике, показали отсутствие в зоне оперативных вмешательств атрофических и деформационных изменений кости. Переломы нижней челюсти, проходящие через костную полость, имевшие место у 2 (4,5 %) больных, не повлияли заметным образом на сроки сращения костных отломков. Важно отметить, что высокая эластичность ДКТ дает возможность вводить их в костную полость для стимуляции остеогенеза пункционно без разреза мягких тканей с помощью пистолета А.А. Лимберга. Этот метод, как показали наши клинические наблюдения, открывает новые перспективы для внедрения малотравматичных эндоскопических технологий, особенно при лечении больших кистозных образований челюстей [12]. Отрицательные результаты зарегистрированы в двух (4,5 %) случаях и были связаны с гнойными осложнениями.

У 34 пациентов с неосложненными переломами стенок верхнечелюстной пазухи, орбиты, в качестве пластического материала ДКТ использовались в виде пленчатых препаратов. Послед-



**Рис. 2.** Рентгенограмма нижней челюсти собаки через 12 месяцев после пересадки МКТ, консервированного при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$  (а) и через 9 месяцев после пересадки комбинированного трансплантата (б)

**Fig. 2.** Radiograph of the dog's mandible through 12 months after transplantation of a mineralized bone graft, preserved at a temperature of  $-25^{\circ}\text{C}$  (a) and 9 months after composite transplantation (b)

ние, как отмечают многие исследователи, обладая остеоиндуктивными свойствами, выполняют роль ограничителя мягких тканей и способствуют оптимизации репаративных процессов. У всех оперированных больных этой группы достигнуты положительные результаты.

Большую сложность в клинической практике представляет лечение людей с несросшимися переломами нижней челюсти, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом. Применяемые сегодня методы первичной костной пластики в гнойной ране часто заканчиваются отторжением пересаженного материала из-за развития воспалительных осложнений. Учитывая такие уникальные свойства ДКТ, как высокая пластичность, устойчивость к инфекции, остеоиндуктивные свойства, возможности значительного измельчения и чрескожного введения материала в область дефекта кости с помощью пистолета А.А. Лимберга, мы разработали отсроченный способ пластики костного дефекта после секвестрэктомии: с целью предупреждения рецидива гнойного процесса пластику постостеомиелитического дефекта производят не сразу после секвестрэктомии, а спустя 10–14 дней после заживления раны слизистой оболочки и кожи путем чрескожной пересадки пластического материала деминерализованной кости в грануляционную ткань.

В этой группе больных осложнения отмечены у трех (9,4 %) человек. У двух из них в результате нерадикально проведенной секвестрэктомии наступил рецидив остеомиелитического процесса, у третьего из-за нестабильного остеосинтеза фиксации костных фрагментов отмечено рассасывание пластического материала и формирование ложного сустава. У остальных 29 (90,6 %) больных послеоперационный период протекал без осложнений, и наступило сращение отломков. Клинически через 4–5 недель подвижность отломков не определялась, и фиксирующие конструкции были сняты. Рентгенологические исследования, проведенные в динамике, показали, что пересаженный в дефект декальцинированный костный матрикс замещается полноценным костным регенератом. Формирование кости, близкой по структуре к окружающим участкам челюсти, происходило на месте ДКТ через 8–11 месяцев.

Клинические наблюдения показали целесообразность использования ДКТ в сочетании с аутогенными или аллогенными трансплантатами, способными выполнять механическую нагрузку, при дефектах 4 см и более с нарушением непрерывности нижней челюсти.

## **Заключение**

ДКТ представляют собой полноценный остеопластический материал, который может быть использован с заместительной целью при полостных дефектах челюстей, дефектах нижнеглазничной стенки при взрывных переломах орбиты и скуловерхнечелюстных переломах, при секвестрэктомии при несросшихся переломах нижней челюсти, осложненных хроническим травматическим остеомиелитом. При дефектах нижней челюсти с нарушением ее непрерывности показана пересадка МКТ в сочетании с ДМК.

## **Список литературы**

1. Кирилова И.А. Деминерализованный костный трансплантат как стимулятор остеогенеза: современные концепции. *Хирургия позвоночника*. 2004;(3):105–110.
2. Панкратов А.С., Фадеева И.С., Юрасова Ю.Б., Гринин В.М., Черкесов И.В., Коршунов В.В. Остеоиндуктивный потенциал частично деминерализованного костного матрикса и возможности его использования в клинической практике. *Вестн. РАМН*. 2022;77(2):143–151. doi: 10.15690/vramn1722
3. Савельев В.И., Этитейн Ю.В., Сысолятин П.Г., Подорожная В.Т., Высочкин В.П., Тулупова И.Г. Заготовка и применение декальцинированного аллогенного костного матрикса в костнопластической хирургии. *Бюл. СО АМН СССР*. 1987;7(2):41–43.
4. Al-Moraissi E.A., Alkhutari A.S., Abotaleb B., Altairi N.H., Del Fabbro M. Do osteoconductive bone substitutes result in similar bone regeneration for maxillary sinus augmentation when compared to osteogenic and osteoinductive bone grafts? A systematic review and frequentist network meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2020;49(1):107–120. doi: 10.1016/j.ijom.2019.05.004
5. Urist M.R., Dowell T.A., Hay P.H., Strates B.S. Inductive substrates for bone formation. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1968;59:59–96.
6. Urist M.R., Strates B.S. Bone morphogenetic protein. *J. Dent. Res.* 1971;50(6):1392–1419. doi: 10.1177/00220345710500060601
7. Urist M.R., Mikulski A.J. Soluble bone morphogenetic protein extracted from bone matrix with a mixed aqueous and nonaqueous solvent. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1979;162(1):48–53. doi: 10.3181/00379727-162-40616
8. Акатов В.С., Бугров С.Н., Гурьев В.В., Лекишвили М.В., Очкуренко А.А., Рагинов Е.С., Рябов А.Д., Скляничук Е.Д., Фадеева И.С., Чеканов А.С., Юрасова Ю.Б. Костнопластические остеоиндуктивные материалы в травматологии и ортопедии. *Гений*

ортопедии. 2015;(4):61–67. doi: 10.18019/1028-4427-2015-4-61-67

9. Боджоков А.Р. Пластика костных дефектов стенок околоносовых пазух деминерализованными костными трансплантатами (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2012.

10. Деев Р.В., Дробышев А.Ю., Бозо И.Я. Ординарные и активированные остеопластические материалы. *Вестн. травматол. и ортопедии*. 2015;(1):51–69. doi: 10.32414/0869-8678-2015-1-51-69

11. Савельев В.И., Сивков С.Н., Румянцова В.В., Кравцов В.А., Иванкин Д.Е. Заготовка и консервация деминерализованных костных трансплантатов. Метод. реком. № 152. Л., 1984. 25 с.

12. Сысолятин П.Г., Сысолятин С.П., Байдик О.Д. Эндоскопическая хирургия при лечении больных с обширными одонтогенными кистами челюстей. *Стоматология*. 2017;96(5):40–42. doi: 10.17116/stomat201796540-42

13. Brink O. The choice between allograft or demineralized bone matrix is not unambiguous in trauma surgery. *Injury*. 2021;52(Suppl. 2):S2–S28. doi: 10.1016/j.injury.2020.11.013

14. Patel A., Greenwell H., Hill M., Shumway B., Radmall A. Ridge augmentation comparing an allograft plus autogenous bone chips to an osteoinductive demineralized bone matrix: a clinical and histologic study in humans. *Implant. Dent.* 2019;28(6):613–620. doi: 10.1097/ID.0000000000000925

15. Sampath T.K., Vukicevic S. Biology of bone morphogenetic protein in bone repair and regeneration: A role for autologous blood coagulum as carrier. *Bone*. 2020;141:115602. doi: 10.1016/j.bone.2020.115602

16. Simonffy L., Minya F., Trimmel B., Lacza Z., Dobo-Nagy C. Albumin-impregnated allograft filling of surgical extraction sockets achieves better bone remodeling than filling with either blood clot or bovine xenograft. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2020;35(2):297–304. doi: 10.11607/jomi.7554

17. Ахмедов Ш.М., Быкова В.П., Лекишвили М.В., Мухамедов И.Т., Ханукаева З.Б. Морфологическое исследование деминерализованного костного аллоимплантата Перфоост при пластике задней стенки наружного слухового прохода. *Вестн. оториноларингол.* 2013;(6):31–33.

18. Чеканов А.С., Волошин В.П., Лекишвили М.В., Очкуренко А.А., Мартыненко Д.В. Реконструкция тазобедренного сустава деминерализованными аллоимплантатами при ревизионном эндопротезировании. *Вестн. травматол. и ортопедии*. 2015;(1):43–46. doi: 10.17816/vto201522143-46

19. Лекишвили М.В., Васильев М.Г. Свойства остеопластических материалов, импрегнированных сульфатированными гликозаминогликанами. *Трансплантология*. 2013;(1):10–17.

20. Плотников Н.А., Сысолятин П.Г., Мельников В.И., Железный П.А. Способ лечения

несросшихся переломов нижней челюсти, осложненных хроническим остеомиелитом. Авт. с-во № 1107837; опубли. 1984.

21. Плотников Н.А., Сысолятин П.Г. Способ лечения недоразвития нижней челюсти. Авт. с-во № 1107837; опубли. 1986.

## References

1. Kirilova I.A. Demineralized bone graft as an osteogenesis stimulator: current literature review. *Khirurgia pozvonochnika = Spine Surgery*. 2004;(3):105–110. [In Russian].

2. Pankratov A.S., Fadeeva I.S., Yurasova Yu.B., Grinin V.M., Cherkesov I.V., Korshunov V.V. The osteoinductive potential of partially demineralized bone matrix and the possibility of its use in clinical practice. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(2):143–151. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn1722

3. Saveliev V.I., Etitain Yu.V., Sysolyatin P.G., Podorozhnaya V.T., Vysochkin V.P., Tulupova I.G. Preparation and application of decalcified allogeneic bone matrix in bone plastic surgery. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Akademii meditsinskikh nauk Soyuzo Sovetskikh Sotsialisticheskikh Respublik = Bulletin of Siberian Branch of Academy of Medical Sciences of the Union of Soviet Socialist Republics*. 1987;7(2):41–43. [In Russian].

4. Al-Moraissi E.A., Alkhatari A.S., Abotaleb B., Altairi N.H., Del Fabbro M. Do osteoconductive bone substitutes result in similar bone regeneration for maxillary sinus augmentation when compared to osteogenic and osteoinductive bone grafts? A systematic review and frequentist network meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2020;49(1):107–120. doi: 10.1016/j.ijom.2019.05.004

5. Urist M.R., Dowell T.A., Hay P.H., Strates B.S. Inductive substrates for bone formation. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1968;59:59–96.

6. Urist M.R., Strates B.S. Bone morphogenetic protein. *J. Dent. Res.* 1971;50(6):1392–1419. doi: 10.1177/00220345710500060601

7. Urist M.R., Mikulski A.J. Soluble bone morphogenetic protein extracted from bone matrix with a mixed aqueous and nonaqueous solvent. *Proc. Sos. Exp. Biol. Med.* 1979;162(1):48–53. doi: 10.3181/00379727-162-40616

8. Akatov V.S., Bugrov S.N., Guryev V.V., Le-kishvili M.V., Ochurenko A.A., Raginov E.S., Ryabov A.D., Sklyanchuk E.D., Fadeeva I.S., Chekanov A.S., Yurasova Yu.B. Osteoplastic osteoinductive materials in traumatology and orthopedics. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedics*. 2015;(4):61–67. [In Russian]. doi: 10.18019/1028-4427-2015-4-61-67

9. Bodjokov A.R. Plastic surgery of bone defects in the walls of the paranasal sinuses with demineralized

bone grafts (clinical and experimental study): abstract of thesis ... cand. med. sci. Saint-Petersburg, 2012. [In Russian].

10. Deev R.V., Drobyshv A.Yu., Bozo I.Ya. Ordinary and activated osteoplastic materials. *Vestnik travmatologii i ortopedii = Reporter of Traumatology and Orthopedics*. 2015;(1):51–69. [In Russian].

11. Saveliev V.I., Sivkov S.N., Rumyantseva V.V., Kravtsov V.A., Ivankin D.E. Procurement and conservation of demineralized bone grafts. Methodological recommendations No 152. Leningrad, 1984. 25 p. [In Russian].

12. Sysolyatin P.G., Sysolyatin S.P., Baydik O.D. Endoscopic surgery in the treatment of patients with extensive odontogenic cysts. *Stomatologiya = Stomatology*. 2017;96(5):40–42. [In Russian]. doi: 10.17116/stomat201796540-42

13. Brink O. The choice between allograft or demineralized bone matrix is not unambiguous in trauma surgery. *Injury*. 2021;52(Suppl. 2):S2–S28. doi: 10.1016/j.injury.2020.11.013

14. Patel A., Greenwell H., Hill M., Shumway B., Radmall A. Ridge augmentation comparing an allograft plus autogenous bone chips to an osteoinductive demineralized bone matrix: a clinical and histologic study in humans. *Implant. Dent*. 2019;28(6):613–620. doi: 10.1097/ID.0000000000000925

15. Sampath T.K., Vukicevic S. Biology of bone morphogenetic protein in bone repair and regeneration: A role for autologous blood coagulum as carrier. *Bone*. 2020;141:115602. doi: 10.1016/j.bone.2020.115602

16. Simonffy L., Minya F., Trimmel B., Lacza Z., Dobo-Nagy C. Albumin-impregnated allograft filling of surgical extraction sockets achieves better bone remodeling than filling with either blood clot or bovine xenograft. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2020;35(2):297–304. doi: 10.11607/jomi.7554

17. Akhmedov Sh.M., Bykova V.P., Lekishvili M.V., Mukhamedov I.T., Khanukaeva Z.B. The morphological study of the Perfoost demineralized bone alloimplant applied for the plastic reconstruction of the posterior wall of the external auditory canal. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;(6):31–33. [In Russian].

18. Chekanov A.S., Voloshin V.P., Lekishvili M.V., Ochurenko A.A., Martynenko D.V. Hip reconstruction with demineralized allografts in revision arthroplasty. *Vestnik travmatologii i ortopedii = Reporter of Traumatology and Orthopedics*. 2015;(1):43–46. [In Russian]. doi: 10.17816/vto201522143-46

19. Lekishvili M.V., Vasiliev M.G. The properties of osteoplastic materials impregnated with sulfated glycosaminoglycans. *Transplantologiya = The Russian Journal of Transplantation*. 2013;(1):10–17. [In Russian].

20. Plotnikov N.A., Sysolyatin P.G., Melnikov V.I., Zhelezny P.A. A method for the treatment of uncrossed fractures of the mandible complicated by chronic osteomyelitis. Author's note № 1107837; published 1984. [In Russian].

21. Plotnikov N.A., Sysolyatin P.G. Method of treatment of underdevelopment of the lower jaw. Author's note № 1237175; published 1986. [In Russian].

#### Сведения об авторах:

**Сысолятин Павел Гаврилович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4045-2664, e-mail: sysolyatinpg@mail.ru

**Сысолятин Святослав Павлович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5794-9087, e-mail: sp-sysolyatin@yandex.ru

**Дровосек Михаил Николаевич**, д.м.н., ORCID: 0009-0009-7649-029X, e-mail: dmn78.ru@mail.ru

**Железный Павел Александрович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7045-3289

**Ильенок Оксана Валерьевна**, ORCID: 0009-0007-0431-5455, e-mail: shkv2@yandex.ru

#### Information about authors:

**Pavel G. Sysolyatin**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4045-2664, e-mail: sysolyatinpg@mail.ru

**Svyatoslav P. Sysolyatin**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5794-9087,

e-mail: sp-sysolyatin@yandex.ru

**Mikhail N. Drovosekov**, doctor of medical sciences, ORCID: 0009-0009-7649-029X, e-mail: dmn78.ru@mail.ru

**Pavel A. Zhelezny**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7045-3289

**Oksana V. Ilyenok**, ORCID: 0009-0007-0431-5455, e-mail: shkv2@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.11.2024

После доработки 31.03.2025

Принята к публикации 08.04.2025

Received 28.11.2024

Revision received 31.03.2025

Accepted 08.04.2025

## Комплексная оценка эффективности факоемульсификации катаракты у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией на фоне антиангиогенной терапии

А.Ж. Фурсова<sup>1,2</sup>, Е.И. Дмитриева<sup>2</sup>, Т.Ю. Ким<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

### Резюме

Цель исследования – комплексная оценка (включая мнение пациента) влияния факоемульсификации катаракты (ФЭК) на состояние зрительных функций, морфологических биомаркеров активности заболевания у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией (нВМД) на фоне антиангиогенной терапии. **Материал и методы.** В исследование включены лица с нВМД и катарактой, в основную группу вошли 117 пациентов (117 глаз) (возраст  $76,2 \pm 5,7$  года, среднее арифметическое  $\pm$  среднеквадратическое отклонение), в группу контроля – 96 человек (96 глаз) (возраст  $77,01 \pm 6,02$  года). Все пациенты получали терапию ингибитором ангиогенеза (афлиберцепт 2 мг) в режиме Treat&Extend, лица группы контроля – после выполнения ФЭК. ФЭК в основной группе выполнялась при условии контроля за активностью заболевания. Для опроса пациентов был разработан опросник, включающий 10 вопросов, 9 из которых оценивались до ФЭК, через 1 и 6 мес. после нее, 10-й вопрос (по удовлетворенности пациентов результатами операции) – через 1 и 6 мес. после ФЭК. **Результаты.** Количество инъекций до ФЭК составило  $6,85 \pm 1,78$ , в первый год после ФЭК –  $7,85 \pm 0,83$  с последующим уменьшением до  $7,04 \pm 1,50$  и  $3,85 \pm 1,22$  во второй и третий год, соответственно удлинялся интервал между инъекциями (до  $13,35 \pm 1,84$  недели к третьему году). В 100 % глаз наблюдалось значимое улучшение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) с абсолютным повышением от исходного уровня до ФЭК к окончанию наблюдения на  $0,28$  (с  $0,22 \pm 0,17$  до  $0,50 \pm 0,18$ ). Отмечена положительная динамика снижения центральной толщины сетчатки (на  $138,5$  мкм,  $36,5$  %) по сравнению с показателем в начале терапии, а также отслойки нейро- и пигментного эпителия на всем протяжении наблюдения. Выявлены статистически значимые корреляции МКОЗ, количества инъекций, межинъекционного интервала с морфологическими биомаркерами активности нВМД на протяжении наблюдения. Наблюдалось значимое улучшение оценки пациентами качества жизни, связанного со зрением. Наиболее скомпрометированным аспектом до ФЭК являлась способность читать текст в газетах, книгах, журналах. После ФЭК отмечалась существенная динамика показателей, характеризующих адаптацию пациента к навигации и активности вне дома. 99 пациентов (84,0 %) сообщили об удовлетворенности результатами операции. **Заключение.** ФЭК и продолжение антиангиогенной терапии нВМД в соответствии с активностью макулярной неоваскуляризации сопровождаются сокращением числа интравитреальных инъекций и способствуют положительной динамике функциональных и анатомических показателей в кратко- и долгосрочной перспективе, что имеет клиническую ценность для врача и оказывает важное влияние на повседневное функционирование пациента.

**Ключевые слова:** неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, факоемульсификация катаракты, опросник, удовлетворенность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Фурсова А.Ж., anzhellafursova@yandex.ru

**Для цитирования.** Фурсова А.Ж., Дмитриева Е.И., Ким Т.Ю. Комплексная оценка эффективности факоемульсификации катаракты у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией на фоне антиангиогенной терапии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):161–171. doi: 10.18699/SSMJ20250319

# Comprehensive evaluation of cataract phacoemulsification surgery efficacy in patients with neovascular age-related macular degeneration treated by of antiangiogenic drugs

A.Zh. Fursova<sup>1,2</sup>, E.I. Dmitrieva<sup>2</sup>, T.Yu. Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Regional Hospital

630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia

630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

## Abstract

The aim of the study is a comprehensive assessment (including the patient's opinion) of the impact of cataract phacoemulsification on the state of visual functions, morphological biomarkers of disease activity in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) against the background of antiangiogenic therapy. **Material and methods.** The study included individuals with nAMD and cataract; the main group included 117 patients (117 eyes) (age  $76.2 \pm 5.7$  years, arithmetic mean  $\pm$  standard deviation), and the control group included 96 people (96 eyes) (age  $77.01 \pm 6.02$  years). All patients received angiogenesis inhibitor therapy (aflibercept 2 mg), in Treat&Extend regimen, patients in control group – after phacoemulsification. In the main group, phacoemulsification was performed under the condition of monitoring disease activity. A questionnaire including 10 questions was developed to interview patients, 9 of which were assessed before, 1 and 6 months after phacoemulsification, and a 10<sup>th</sup> question on patient satisfaction with the results of surgery – 1 and 6 months after cataract surgery. **Results.** The number of injections was  $6.85 \pm 1.78$  before surgery,  $7.85 \pm 0.83$  in the first year with a subsequent decrease to  $7.04 \pm 1.50$  and  $3.85 \pm 1.22$  in the second and third years, respectively; the interval between injection was prolonged accordingly (to  $13.35 \pm 1.84$  weeks by the third year). In 100 % of eyes, there was a significant improvement in best-corrected visual acuity with an absolute increase from pre-surgery baseline to the end of follow-up by 0.28 (from  $0.22 \pm 0.17$  to  $0.50 \pm 0.18$ ). Positive dynamics of the central retinal thickness reduction (by 138.5  $\mu$ m, 36.5 %) was noted in comparison with value at the beginning of therapy, as well as neuro- and pigment epithelium detachment throughout the entire observation period. Statistically significant correlations of best-corrected visual acuity, number of injections, and interval between injections with morphologic biomarkers of nAMD activity were found throughout the follow-up. There was a significant improvement in patients' assessment of vision-related quality of life. The most compromised aspect before surgery was the ability to read text in newspapers, books, and magazines. After surgery there was a significant improvement of the indicators characterizing the patient's adaptation to navigation and outside activities. 99 patients (84.0 %) reported satisfaction with the results of the surgery. **Conclusions.** Cataract surgery and continuation of antiangiogenic therapy of nAMD based on MNV activity are accompanied by a reduction in the number of intravitreal injections and contribute to the positive dynamics of functional and anatomical parameters in the short and long term, which is of clinical value to the physician and has an important impact on the daily functioning of the patient.

**Key words:** neovascular age-related macular degeneration, cataract phacoemulsification, questionnaire, patient's satisfaction.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Fursova A.Zh., e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

**Citation.** Fursova A.Zh., Dmitrieva E.I., Kim T.Yu. Comprehensive evaluation of cataract phacoemulsification surgery efficacy in patients with neovascular age-related macular degeneration treated by of antiangiogenic drugs. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):161–171. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250319

## Введение

Катаракта и возрастная макулярная дегенерация являются основными причинами снижения зрения, сопровождающими рост продолжительности жизни и глобальное старение населения в мире [1]. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается около 2,2 млрд человек, име-

ющих различные нарушения зрительных функций, и из них 65 млн – вследствие катаракты [2]. Наиболее безопасный и эффективный способ хирургического лечения – факэмульсификация катаракты (ФЭК), позволяющая добиться максимального и эффективного восстановления зрения. Результаты долгосрочных наблюдательных исследований показали, что неоваскулярная фор-

ма возрастной макулярной дегенерации (нВМД) является самой распространенной причиной низкого зрения после ФЭК [3, 4]. Общеизвестна целесообразность оперативного лечения катаракты у пациентов с нВМД, при этом сроки оперативного лечения широко дискутируются [5]. Риск прогрессирования нВМД и потеря контроля за течением заболевания, снижение ответа на антиангиогенную терапию являются важными факторами и определяют низкое качество жизни у коморбидных пациентов [6].

Учитывая хронический характер заболевания и необходимость длительного мониторинга и контроля за его активностью, пациенты получают значительное количество инъекций на протяжении длительного периода терапии. Показана взаимосвязь прогрессирования катаракты и нарушения целостности задней капсулы хрусталика с количеством интравитреальных инъекций [7]. Рядом исследований оценивалось влияние ФЭК на прогрессирование ВМД [8, 9], но при этом их результаты противоречивы, отсутствует консенсус протоколов лечения пациентов, нуждающихся в оперативном лечении катаракты, и большинство хирургов во всем мире полагаются на личный опыт в принятии решений [11].

Цель исследования – комплексная оценка (включая мнение пациента) влияния ФЭК на состояние зрительных функций, морфологических биомаркеров активности заболевания у пациентов с нВМД на фоне антиангиогенной терапии.

## Материал и методы

Исследование выполнено на базе офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» с января 2021 г. по декабрь 2023 г. в соответствии с Хельсинкской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобрено этическим комитетом организации (протокол № 2 от 21.10.2024).

Критерии включения: возраст более 50 лет; макулярная неоваскуляризация (МНВ) 1 или 2 типа; отсутствие предшествующего лечения, в том числе хирургического, лазерного и анти-VEGF препаратами, и наличие признаков активности заболевания по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) и ОКТ-ангиографии (ОКТ-А); планируемая операция ФЭК. Критерии исключения: сферозэквивалент более  $\pm 6,0$  дптр; наличие патологии сетчатки другой этиологии, включая хориоидальную неоваскуляризацию иной этиологии, центральной серозной хориоретинопатии, диабетической ретинопатии, патоло-

гии витреомакулярного интерфейса с тракционным компонентом; другие заболевания глазного яблока, в том числе ишемическая нейропатия, глаукома, увеит.

Основную группу составили 117 пациентов (возраст  $76,2 \pm 5,7$  года (среднее арифметическое  $\pm$  среднеквадратическое отклонение), 53 женщины (45,3 %), 64 мужчины (54,7 %), контрольную – 96 человек (96 глаз) (возраст  $77,01 \pm 6,02$  года, 58 женщин (60,4 %), 38 мужчин (39,6 %)). Дизайн исследования – ретроспективно-проспективный, общая длительность наблюдения – 48 месяцев (12 месяцев до ФЭК и 36 месяцев после ФЭК). Оценка функциональных (максимальная корригированная острота зрения – МКОЗ) и анатомических показателей (центральная толщина сетчатки (ЦТС), отслойка нейро- (ОНЭС) и пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС)) проводилась при каждом мониторинговом визите: исходно, перед ФЭК, через 1, 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев после операции

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование с определением МКОЗ по стандартной таблице проверки ОЗ, биомикроскопия, тонометрия по Маклакову, фоторегистрация глазного дна (TRC-NW300, Topcon, Япония), ОКТ (Cirrus HD-ОСТ 5000/500, Carl Zeiss, Германия), ОКТ-А. Макулярную область сканировали в вертикальном и горизонтальном меридианах с помощью 5-линейного растра, центрированного через фовеа в бескрасном цвете. Фовеолярная толщина сетчатки определялась автоматически как ее средняя толщина в пределах окружности диаметром 500 мкм, центрированной в фовеа с помощью ОКТ (Cirrus HD-ОСТ). Высоту отслойки пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС) измеряли как вертикальную дистанцию от мембраны Бруха до ПЭС на уровне наибольшего выстояния. Наибольший горизонтальный диаметр ОПЭС измеряли как максимальное расстояние от края до края выстояния. Интравитреальная жидкость (ИРЖ) определялась в виде диффузного утолщения сетчатки или, что более часто, в виде гипорефлективных кистовидных пространств.

Для оценки помутнений хрусталика использовалась классификация LOCS III, включающая анализ шести изображений изменений цвета и помутнений ядра хрусталика (соответственно NC и NO, 0, 1–6, 9), полученных при проведении биомикроскопии. Градация проводилась следующим образом: степень помутнения ядра хрусталика 1 – NO3–NC3, 2 – NO4–NC4, 3 – NO5–NC5 [11, 12].

Пациенты получали интравитреальную терапию ингибитором ангиогенеза (афлиберцепт 2 мг, Эйлеа®) в соответствии с инструкцией по

медицинскому применению препарата с тремя «загрузочными» инъекциями, а далее – в режиме «лечение и продление» (Т&Е) с удлинением интервалов на основании результатов изменения ОЗ и анатомических показателей. В основной группе выполнение ФЭК определялось контролем активности МНВ. Терапия нВМД у пациентов контрольной группы начиналась после выполнения ФЭК, когда МНВ диагностировалась при повышении прозрачности оптических сред в результате проведенной операции. Инъекции проводились в сроки не ранее 28 дней до или после ФЭК в условиях операционной, после местной эпibuльбарной анестезии 0,5%-м раствором проксиметакаина (алкаина) (Alcon, США) при помощи иглы 31 G в 3–4 мм от лимба.

Оперативное вмешательство (ФЭК) выполняли по стандартной методике с помощью приборов Infiniti (Alcon Laboratories, США) и Centurion (Alcon Laboratories) под местной эпibuльбарной анестезией 0,5%-м раствором проксиметакаина. Во всех случаях использовали роговичный разрез 2,2 мм. Всем пациентам произведена имплантация интраокулярной асферической, монофокальной заднекамерной интраокулярной лин-

зы с фильтрами УФ- и синего света AcrySof IQ SN60WF (Alcon Laboratories).

Интраоперационных осложнений не развивалось, нежелательных явлений антиангиогенной терапии также не зарегистрировано. Мнение и удовлетворенность пациентов результатами операции оценивалась независимыми (не осуществляющими мониторинг результатов офтальмологических обследований) исследователями с помощью предложенного группой японских исследователей модифицированного [13] индивидуального опросника (табл. 1) до операции (9 вопросов) и через 1 и 6 месяцев после операции (10 вопросов). Использовалось несколько градаций ответов в баллах, где более высокий балл соответствовал более низкой оценке пациентами: 1 – очень хорошо / нет, 2 – хорошо / не значимо, 3 – удовлетворительно / умеренно, 4 – плохо / беспокоит, 5 – очень плохо / очень беспокоит. При оценке удовлетворенности результатами операции большее балльное значение соответствовало большей удовлетворенности результатами.

Для обработки полученных данных использованы пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Непрерывные переменные представлены в виде сред-

*Таблица 1. Опросник оценки пациентами зрительных функций и удовлетворенности результатами операции*

*Table 1. Patients' evaluation of visual function and satisfaction with the results of the operation*

| Вопрос  | 1                   | 2             | 3                 | 4                | 5                      |
|---|---------------------|---------------|-------------------|------------------|------------------------|
| Q1 Насколько Вы можете читать уличные знаки или названия магазинов?             | Очень хорошо        | Хорошо        | Удовлетворительно | Плохо            | Очень плохо            |
| Q2 Насколько Вы можете смотреть телевизор?                                      | Очень хорошо        | Хорошо        | Удовлетворительно | Плохо            | Очень плохо            |
| Q3 Насколько Вы можете пользоваться персональным компьютером или готовить?      | Очень хорошо        | Хорошо        | Удовлетворительно | Плохо            | Очень плохо            |
| Q4 Насколько Вы можете читать обычный текст в газетах/книгах/журналах?          | Очень хорошо        | Хорошо        | Удовлетворительно | Плохо            | Очень плохо            |
| Q5 Насколько вас беспокоят искажения, искривления?                              | Нет                 | Не значимо    | Умеренно          | Беспокоят        | Очень беспокоит        |
| Q6 Насколько вас беспокоят «пятно» перед глазом, выпадения центрального зрения? | Нет                 | Не значимо    | Умеренно          | Беспокоят        | Очень беспокоит        |
| Q7 Беспокоит ли вас двоение в глазах?   | Нет                 | Не значимо    | Умеренно          | Беспокоят        | Очень беспокоит        |
| Q8 Беспокоят ли вас ореолы и блики?   | Нет                 | Не значимо    | Умеренно          | Беспокоят        | Очень беспокоит        |
| Q9 Насколько Вы можете четко видеть ночью?                                      | Очень хорошо        | Хорошо        | Удовлетворительно | Плохо            | Очень плохо            |
| Q10 Удовлетворены ли вы проведенной операцией по удалению катаракты?            | Очень удовлетворены | Удовлетворены | Нейтрально        | Не удовлетворены | Крайне неудовлетворены |

него арифметического и среднеквадратического отклонения ( $M \pm SD$ ), номинальные данные – в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследования ( $n$ , %). Оценка значимости различий между группами проводилась с использованием U-критерия Манна – Уитни и точного критерия Фишера соответственно. Изучение статистических взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена ( $r$ ). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## Результаты

Несмотря на активную терапию, показатели исходной МКОЗ не отличались от показателей перед оперативным вмешательством по поводу катаракты (табл. 2), что может быть объяснено нарушением прозрачности оптических сред. При этом отмечена положительная динамика снижения ЦТС, а также ОНЭС и ОПЭС на всем протяжении наблюдения. Среднее снижение ЦТС к окончанию наблюдения составило 138,5 мкм (36,5 %) по сравнению с показателем в начале терапии и 89 мкм (26,9 %) по сравнению со значением перед ФЭК. ФЭК в 100 % глаз сопровождалась значимым повышением ОЗ (в среднем на 0,28 по сравнению с показателем перед ФЭК,  $p < 0,05$ ), максимальным – через 1 месяц после оперативного лечения. Далее, несмотря на положительный терапевтический ответ и постепенную резорбцию всех типов жидкостей, нормализацию всех анатомических параметров, динамика была менее выраженной. Абсолютное повышение МКОЗ от исходного уровня до ФЭК к окончанию наблюдения составило 0,28, среднее увеличение в интервале от исходного уровня до 24 мес. – 0,062 с небольшим снижением на 0,04 к 36 мес.

Кроме того, на протяжении периода наблюдения наблюдалось стойкое уменьшение числа пациентов с интраретинальной жидкостью (ИРЖ): до ФЭК ИРЖ регистрировалась в 65 (55,6 %) случаях, через 1 год наблюдалось полное разрешение ИРЖ у всех пациентов (110 человек, 94 %, данные по 7 больным отсутствовали), и только у 5 (7,7 %) пациентов возник рецидив ИРЖ к окончанию (36 мес.) наблюдения.

У пациентов контрольной группы (табл. 3) исходно зарегистрирована более низкая величина МКОЗ при сравнении с основной группой (соответственно 0,04 и 0,24,  $p < 0,05$ ) и отмечена менее отчетливая положительная динамика: через 1 мес. после операции зрение в основной группе улучшилось на 2 строки, тогда как в контрольной группе улучшение составило 0,06 единиц. Максимальный прирост ОЗ в контрольной группе наблюдался в интервале 1–3 месяца после ФЭК и составил 0,21 (увеличение в 5 раз по сравнению с исходным, до операции, показателем), при дальнейшем наблюдении МКОЗ повысилась до 0,4 через 2 года после ФЭК и оставалась стабильной к третьему году.

При сопоставлении морфологических показателей во временной точке 1 мес. после операции и к окончанию наблюдения (36 мес.) ЦТС и высота ОПЭС в контрольной и основной группах статистически значимо не различались (соответственно  $400,2 \pm 67,5$  и  $308,8 \pm 70,6$  мкм ( $p > 0,05$ ),  $198,7 \pm 80,9$  и  $157,5 \pm 84,5$  мкм ( $p > 0,05$ ), а высота ОНЭС через 1 мес. после ФЭК в контрольной группе была больше ( $128,8 \pm 41,8$  и  $61,3 \pm 46,8$  мкм,  $p < 0,05$ ).

Количество инъекций до выполнения ФЭК в основной группе составило  $6,85 \pm 1,78$ . В течение первого года наблюдения после оперативного лечения катаракты оно было максимальным и составило  $7,85 \pm 0,83$  с последующим уменьше-

**Таблица 2.** Динамика функциональных и морфологических характеристик на протяжении периода наблюдения в основной группе

**Table 2.** Dynamics of functional and morphological characteristics during the observation period in the main group

| Показатель | Исходно           | До ФЭК<br>( $n = 92$ ) | Через 1<br>мес.<br>( $n = 89$ ) | Через 3<br>мес.<br>( $n = 75$ ) | Через 6<br>мес.<br>( $n = 55$ ) | Через 12<br>мес.<br>( $n = 26$ ) | Через 24<br>мес.<br>( $n = 5$ ) | Через 36<br>мес.<br>( $n = 13$ ) |
|------------|-------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| МКОЗ, ед.  | $0,24 \pm 0,17$   | $0,22 \pm 0,17$        | $0,45 \pm 0,18$                 | $0,49 \pm 0,17$                 | $0,53 \pm 0,15$                 | $0,54 \pm 0,15$                  | $0,54 \pm 0,14$                 | $0,50 \pm 0,18$                  |
| ЦТС, мкм   | $379,8 \pm 127,4$ | $330,3 \pm 83,5$       | $308,8 \pm 70,6$                | Нет данных                      | Нет данных                      | $276,7 \pm 58,6$                 | $255,8 \pm 50,3$                | $241,3 \pm 44,0$                 |
| ОНЭС, мкм  | $104,4 \pm 51,3$  | $77,01 \pm 45,5$       | $61,3 \pm 46,8$                 | $50,05 \pm 31,7$                | Нет данных                      | $29,1 \pm 21,8$                  | $28,1 \pm 19,2$                 | Нет данных                       |
| ОПЭС, мкм  | $197,0 \pm 80,6$  | $174,0 \pm 95,03$      | $157,5 \pm 84,5$                | $135,1 \pm 79,2$                | $123,7 \pm 80,0$                | $101,0 \pm 81,1$                 | $41,9 \pm 31,6$                 | $32,9 \pm 27,6$                  |

**Таблица 3.** Динамика функциональных и морфологических характеристик на протяжении периода наблюдения в группе контроля

**Table 3.** Dynamics of functional and morphological characteristics during the observation period in the control group

| Показатель | Исходно        | До ФЭК<br>(n = 96) | 1 мес.<br>(n = 96) | 3 мес.<br>(n = 96) | 6 мес.<br>(n = 85) | 12 мес.<br>(n = 67) | 24 мес.<br>(n = 25) | 36 мес.<br>(n = 10) |
|------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| МКОЗ, ед.  | 0,04 ±<br>0,04 | 0,21 ±<br>0,10     | 0,10 ±<br>0,03     | 0,31 ±<br>0,13     | 0,31 ±<br>0,13     | 0,33 ±<br>0,13      | 0,40 ±<br>0,11      | 0,42 ±<br>0,13      |
| ЦТС, мкм   | Нет<br>данных  | 353,2 ±<br>62,7    | 400,2 ±<br>67,5    | Нет<br>данных      | Нет<br>данных      | 274,9 ±<br>58,2     | 255,3 ±<br>50,4     | 240,4 ±<br>44,0     |
| ОНЭС, мкм  | Нет<br>данных  | 82,3 ±<br>34,8     | 128,8 ±<br>41,8    | 62,6 ±<br>30,5     | Нет<br>данных      | 37,2 ±<br>20,2      | 19,5 ±<br>12,7      | 47,4 ±<br>71,5      |
| ОПЭС, мкм  | Нет<br>данных  | 174,8 ±<br>100,5   | 198,7 ±<br>80,9    | 135,9 ±<br>84,5    | 124,5 ±<br>85,9    | 101,0 ±<br>81,1     | 40,1 ±<br>31,1      | 32,5 ±<br>27,7      |

нием до  $7,04 \pm 1,50$  и  $3,85 \pm 1,22$  на второй и третий год соответственно ( $p < 0,05$  для количества инъекций третьего года по сравнению с первым и вторым годами). Интервал между инъекциями на этапе инициации лечения перед ФЭК составил  $6,91 \pm 1,75$  недели, после оперативного лечения в течение первого года –  $9,62 \pm 1,66$  недели, и при соблюдении четкого мониторинга активности заболевания в 88 случаев (75,2 %) не отмечено необходимости сокращения интервала, а в 29 (24,8 %) выполнено его удлинение на две недели с последующей возможностью увеличения, при этом максимальный интервал 12 недель достигнут в 26 глазах (22,2 %). В течение второго и третьего года происходило постепенное удлинение интервала до  $13,35 \pm 1,84$  недели к третьему году терапии (с максимальным интервалом 16 недель также в 26 глазах).

Число инъекций в контрольной группе после проведения ФЭК и инициации антиангиогенной терапии в течение первого года наблюдения составило  $7,59 \pm 1,21$ , в течение третьего –  $4,34 \pm 1,25$  ( $p < 0,05$ ) с межинъекционным интервалом  $9,54 \pm 1,65$  и  $12,89 \pm 1,89$  недели соответственно, что демонстрирует закономерность, аналогичную таковой в основной группе с уменьшением числа инъекций и удлинением интервала между ними на фоне анти-VEGF-терапии.

Выявлены статистически значимые корреляции количества интравитреальных инъекций с функциональными результатами терапии. Количество инъекций до операции было значимо связано с МКОЗ через 6 и 12 мес. после ФЭК с наиболее высокими значениями коэффициента Спирмена ( $r = 0,6$  и  $r = 0,41$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Аналогично, положительные корреляции с МКОЗ через 1, 2 и 3 года после ФЭК со значениями  $r$  в пределах 0,20–0,25 ( $p < 0,05$ ) установлены для количества инъекций в течение первого

года. Интересно, что в течение второго года оно характеризовалось статистически значимыми, но обратными взаимосвязями с МКОЗ после операции – очевидно, потребность в большем числе инъекций отражает сохраняющуюся активность заболевания, что сопровождалось более низкими достигнутыми функциональными результатами.

#### Оценка пациентами результатов операции

Результаты опроса в основной группе по вопросам 1–9 до проведения операции соответствовали градациям ответов удовлетворительно / умеренно и плохо / беспокоит с последующим улучшением усредненного показателя после ФЭК (табл. 4). При этом, как показано на рисунке, а, значимое улучшение по всем изученным аспектам качества зрения, достигнутое к 1 мес. после операции, сохранялось, по оценке пациентов, и через 6 мес.

Наиболее скомпрометированным аспектом качества жизни, связанного со зрением, до ФЭК являлась способность читать текст в газетах, книгах, журналах, которую 57 (48,7 %) человек оценили как «очень плохо» (см. табл. 4). Важно отметить, что чтение текста хотя и характеризовалось отчетливой положительной динамикой, к 6 мес. после ФЭК оставалось одним из параметров, вызывавших наибольшие трудности у пациентов наряду с изменениями центрального зрения. Выпадения центрального зрения и метаморфопсии, по оценке пациентов, изменялись минимально (в среднем на 0,02 и 1,21 балла соответственно) к 6 мес. после ФЭК. В то же время следует отметить существенную динамику показателей, характеризующих адаптацию больного к навигации и активностям вне дома (вопросы 1, 7, 8, 9). Так, способность читать уличные знаки и названия магазинов до ФЭК оценивалась большинством (82 % случаев) как «плохая» до операции с последующим, через 6 мес., улучшением (снижени-

Таблица 4. Оценка пациентами зрительных функций по результатам опроса

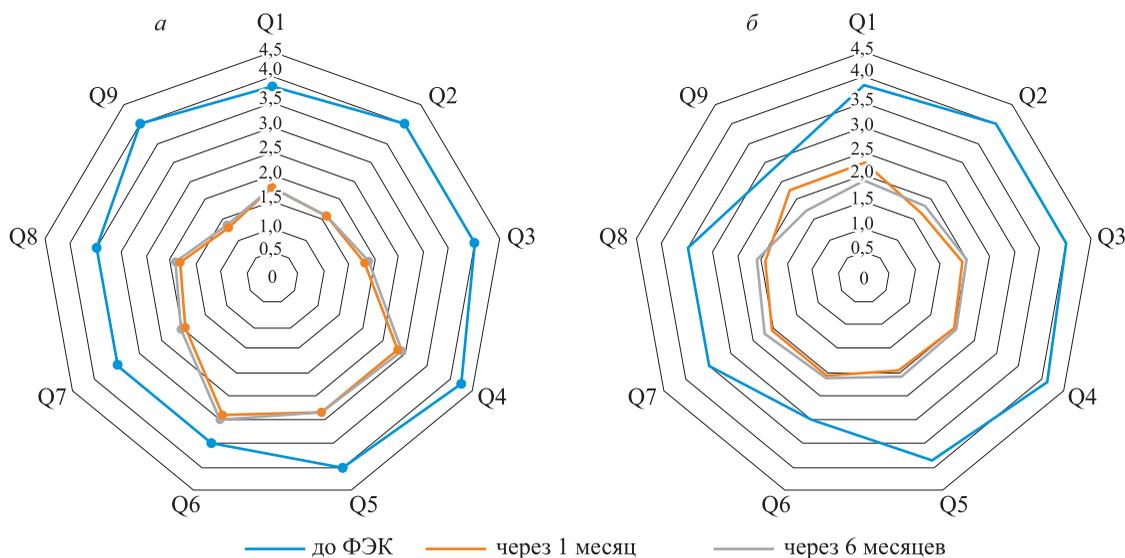
Table 4. Patients' evaluation of visual functions according to the results of the survey

| Вопрос  | Основная группа |                  |                  | Контрольная группа |                  |                  |
|---|-----------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
|   | До ФЭК          | 1 мес. после ФЭК | 6 мес. после ФЭК | До ФЭК             | 1 мес. после ФЭК | 6 мес. после ФЭК |
| Q1 Насколько Вы можете читать уличные знаки или названия магазинов?             | 3,82 ± 0,39     | 1,79 ± 0,41      | 1,78 ± 0,41      | 3,79 ± 0,41        | 2,32 ± 0,57      | 1,93 ± 0,55      |
| Q2 Насколько Вы можете смотреть телевизор?                                      | 4,00 ± 0,00     | 1,84 ± 0,62      | 1,64 ± 0,48      | 4,00 ± 0,00        | 1,71 ± 0,52      | 1,88 ± 0,68      |
| Q3 Насколько Вы можете пользоваться персональным компьютером или готовить?      | 4,00 ± 0,00     | 1,62 ± 0,49      | 1,89 ± 0,63      | 4,00 ± 0,00        | 1,96 ± 0,60      | 2,07 ± 0,71      |
| Q4 Насколько Вы можете читать обычный текст в газетах/книгах/журналах?          | 4,25 ± 0,82     | 2,84 ± 0,78      | 2,92 ± 0,80      | 4,15 ± 0,81        | 2,09 ± 0,73      | 2,09 ± 0,82      |
| Q5 Насколько вас беспокоят искажения, искривления?                              | 4,03 ± 0,98     | 2,84 ± 0,78      | 2,82 ± 0,80      | 3,88 ± 0,97        | 1,97 ± 0,73      | 2,10 ± 0,83      |
| Q6 Насколько вас беспокоят «пятно» перед глазом, выпадения центрального зрения? | 3,00 ± 0,00     | 2,90 ± 0,75      | 2,98 ± 0,76      | 3,00 ± 0,00        | 2,11 ± 0,68      | 2,16 ± 0,79      |
| Q7 Беспокоит ли вас двоение в глазах?   | 3,48 ± 0,50     | 1,96 ± 0,79      | 2,05 ± 0,80      | 3,54 ± 0,50        | 2,08 ± 0,75      | 2,24 ± 0,84      |
| Q8 Беспокоят ли вас ореолы и блики?   | 3,48 ± 0,50     | 1,83 ± 0,77      | 1,91 ± 0,80      | 3,54 ± 0,50        | 1,95 ± 0,75      | 2,13 ± 0,85      |
| Q9 Насколько Вы можете четко видеть ночью?                                      | 4,00 ± 0,00     | 1,34 ± 0,54      | 1,37 ± 0,55      | 2,80 ± 0,43        | 2,26 ± 0,19      | 1,74 ± 0,86      |
| Всего   | 3,79 ± 0,36     | 2,11 ± 0,66      | 2,15 ± 0,67      | 3,63 ± 0,40        | 2,05 ± 0,61      | 2,04 ± 0,77      |

ем балльной оценки) (см. табл. 4). Сходная динамика касалась способности четко видеть ночью, которую до ФЭК 100 % пациентов оценили как «плохо», а через 6 мес. после операции – лишь 35 %. Наименьшие трудности после ФЭК регистрировались в способности видеть ночью, смо-

треть телевизор, читать уличные знаки и названия магазинов.

Средний балл опросника по вопросам 1–9 до проведения операции в группе контроля был сопоставим с соответствующим исходным значением в основной группе (см. табл. 4). Улучшение



Оценка зрительных функций до ФЭК, через 1 и 6 мес. после операции (вопросы 1–9) пациентами основной (а) и контрольной группы (б)

Assessment of visual function before phacoemulsification, 1 and 6 months after surgery (questions 1-9) in the patients of main (a) and control group (b)

по всем изученным аспектам качества зрения, достигнутое к 1 мес. после операции в контрольной группе, сохранялось, по оценке пациентов, и через 6 мес. (см. рисунок). При финальной оценке (через 6 мес. после ФЭК) более высокое качество жизни, связанное со зрением, отмечалось по шести вопросам из девяти – Q1, Q2, Q3, Q7, Q8 и Q9 (численно более низкое значение балльной оценки). При этом максимальное различие с контрольной группой в 0,37 балла касалось вопроса 9, что указывает на большую адаптированность при ориентации ночью в основной группе.

Среднее значение показателя удовлетворенности через 1 мес. после ФЭК в основной группе составило  $1,84 \pm 0,58$  балла, через 6 мес. –  $1,73 \pm 0,62$  балла, в контрольной –  $2,89 \pm 0,52$  и  $2,82 \pm 0,6$  соответственно, что в среднем на 1 балл выше, т.е. пациенты группы контроля оценивали эффект операции ниже по сравнению с больными основной группы. В ближайшие сроки после операции ее результатами были удовлетворены 83 % лиц основной группы, через 6 мес. – 84 % (табл. 5). В контрольной группе, в отличие от основной, как через 1 мес., так и через 6 мес. после ФЭК ответ «очень удовлетворены», соответствующий оценке в 1 балл, не регистрировался; в целом об удовлетворенности результатами сообщили в 5,4 ( $p < 0,0001$ ) и 3,8 раза меньше пациентов, чем в основной группе ( $p < 0,0001$ ) (см. табл. 5).

### Обсуждение

В настоящее время накапливается все больше данных в пользу того, что оперативное лечение катаракты не повышает риск прогрессирования ВМД [9, 14], однако исследования, включающие больных с уже развившейся нВМД после хирургического лечения катаракты, имеют ограничения по числу пациентов и длительности наблюдения.

В проведенное нами исследование была включена сравнительно большая группа пациентов с общей длительностью наблюдения 48 месяцев и оценкой функциональных и морфологических

параметров, числа инъекций с соответствующими межинъекционными интервалами в восьми временных точках. Максимальный эффект в отношении ОЗ, который характеризовался фактически 2-кратным повышением МКОЗ (с 0,22 до 0,45), наблюдался уже через 1 мес. после проведенной операции. При этом улучшение МКОЗ сохранялось на фоне продолжающейся анти-VEGF терапии вплоть до трех лет после ФЭК с минимальной вариабельностью ОЗ (0,54 через 2 года и 0,50 на заключительном визите 36 мес.). Более того, на фоне терапии не отмечалось колебаний толщины сетчатки, что имеет важное значение в стабильности функциональных результатов, поскольку в настоящее время считается установленной взаимосвязь между более низкой ОЗ и «осцилляциями» (флуктуациями) толщины сетчатки в макулярной области, а также связь колебаний ЦТС с повышением частоты фиброза и атрофических изменений [15–17].

Краткосрочные результаты, представленные P. Karesuvo et al., подтверждают значимое повышение МКОЗ при первом обследовании после операции ( $0,39 \pm 0,40$  logMAR) по сравнению с исходным уровнем ( $0,70 \pm 0,46$  logMAR), которое сохранилось и через год после ФЭК ( $0,33 \pm 0,34$  logMAR) [18]. По данным Н.У. Tang et al., у пациентов с нВМД наблюдалось значимое повышение МКОЗ с  $59 \pm 12$  до  $66 \pm 15$  букв ETDRS в течение 6 мес. наблюдения [19]. В ранних исследованиях по оценке эффективности и безопасности анти-VEGF-терапии показано улучшение ОЗ на  $10,4 \pm 3,4$  буквы к третьему месяцу после ФЭК. M. Figurska et al. установили повышение МКОЗ на 8,04 буквы через год после операции по сравнению с потерей 1,96 буквы у пациентов с нВМД и степенью помутнения LOCS II и выше без проведения ФЭК. Другие исследования, включавшие пациентов с нВМД, которым не была проведена операция ФЭК, также подтверждают клиническую ценность операции ФЭК в связи с улучше-

Таблица 5. Удовлетворенность пациентов результатами ФЭК, n (%)

Table 5. Patient satisfaction with the results of the phacoemulsification, n (%)

| Q10 Удовлетворены ли вы проведенной операцией по удалению катаракты? | Через 1 мес.    |                    | Через 6 мес.    |                    |
|--|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
|  | Основная группа | Контрольная группа | Основная группа | Контрольная группа |
| Очень удовлетворены, n (%)   | 39 (33)         | 0 (0)              | 31 (26)         | 0 (0)              |
| Удовлетворены, n (%)   | 58 (50)         | 18 (19)            | 68 (58)         | 26 (27)            |
| Нейтрально, n (%)  | 28 (17)         | 72 (75)            | 18 (16)         | 62 (65)            |
| Не удовлетворены, n (%)  | 0 (0)           | 5 (5)              | 0 (0)           | 7 (7)              |
| Крайне не удовлетворены, n (%)                                       | 0 (0)           | 1 (1)              | 0 (0)           | 1 (1)              |

нием функциональных результатов у пациентов с нВМД после ФЭК [20, 21].

В работе М. Seredyka-Burduk et al. (60 пациентов с контролем активности нВМД до операции ФЭК на фоне терапии афлиберцептом) продемонстрирована кратко- и долгосрочная (54 мес.) положительная динамика МКОЗ [9]; есть сведения, что повышение ОЗ у пациентов с нВМД после оперативного лечения катаракты может сохраняться вплоть до 10 лет [4]. В целом опубликованные данные исследований с разными схемами терапии и длительностью наблюдения подтверждают полученные нами результаты динамики ОЗ.

Существуют противоречивые результаты влияния оперативного лечения катаракты на ЦТС у пациентов с нВМД со снижением ЦТС после проведенной ФЭК [18, 22], ее повышением [23] и отсутствием значимых изменений [20, 24], что может объясняться различиями в характеристиках пациентов, включая активность заболевания, длительность течения нВМД, а также выраженностью исходных морфологических изменений. Так, нами выявлена отрицательная корреляция между ОПЭС и ОНЭС в начале наблюдения с финальной МКОЗ, что подтверждает потенциальное прогностическое значение менее выраженного нарушения архитектоники сетчатки в достижении более высоких функциональных результатов, по сути комбинированной анти-VEGF-терапии и ФЭК.

Количество инъекций анти-VEGF-препарата и интервал между инъекциями до и после ФЭК могут отражать статус активности нВМД и позволяют оценить ее влияние на «терапевтическую нагрузку» (частоту инъекций, которая является «бременем» для пациента и системы здравоохранения). Мы обнаружили, что количество инъекций в течение первого года после операции было таким же, как до ФЭК. Ряд исследований продемонстрировал отсутствие значимого влияния ФЭК на количество инъекций после операции при длительности наблюдения 6 мес. [19, 22, 23] и 12 мес. [18, 20, 21]. Полученные нами данные свидетельствуют о возможности последующего, после 1 года, уменьшения числа инъекций с сопутствующим удлинением межинъекционного интервала вплоть до 3 лет наблюдения после ФЭК. D. Rappoport et al. показали, что проведение ФЭК у пациентов с наличием биомаркеров активности хориоидальной неоваскуляризации (наличие ИРЖ или СРЖ по данным ОКТ) может сопровождаться увеличением числа инъекций и укорочением времени между ФЭК и первой инъекцией после нее [24].

В настоящем исследовании у пациентов после ФЭК в целом не наблюдалось повышения

активности нВМД, что отражается в динамике ее маркеров, включая ИРЖ, улучшение ОЗ и уменьшение количества инъекций. Не получено данных об увеличении «терапевтической нагрузки» при проведении двух видов терапии – анти-VEGF и ФЭК.

### Оценка пациентами результатов операции

Оценка зрительных функций после проведенного оперативного лечения самим пациентом отражает динамику ограничений его повседневного функционирования и качества жизни, связанного со зрением. Поэтому удовлетворенность больных результатами операции является одним из важных факторов, определяющих решение врача о выборе лечения. С одной стороны, для врача выбор основан на медицинских показаниях, связанных с необходимостью улучшения визуализации и повышения прозрачности оптических сред, с другой – вера пациента в значимое повышение зрительных функций не всегда может быть достигнута при наличии грубых анатомических изменений сетчатки. Нами проанализирована эффективность ФЭК у пациентов нВМД с точки зрения как достижения объективно измеримых функциональных результатов, так и субъективных характеристик качества жизни при сравнении с дооперационным состоянием. Все пациенты в предоперационном периоде получали антиангиогенную терапию, и среднее количество инъекций, которое потребовалось для купирования активности МНВ и стабилизации анатомических изменений, составило от 4 до 11. Следует отметить, что ОЗ, несмотря на статистически значимое снижение ЦТС и высоты отслойки пигментного и нейроэпителлия, к моменту проведения ФЭК практически не изменилась. В результате оперативного лечения была ликвидирована, вероятно, наиболее значимая причина низких зрительных функций, чему соответствовали и объективная оценка МКОЗ, и максимальное повышение удовлетворенности пациентов результатами ФЭК. Однако при клинически и статистически значимом повышении МКОЗ жалобы на наличие искажений и искривлений уменьшились в наименьшей степени. Некоторые авторы отмечают даже ухудшение метаморфопсий – ключевого симптома нВМД после ФЭК, и объясняют это более четким зрением и большей способностью дифференцировать искажения после удаления катаракты [25]. В нашем исследовании не отмечалось негативной динамики метаморфопсий и наблюдалось улучшение показателей повседневного функционирования, связанного со зрением, таких как ориентация в пространстве, способность смотреть телевизор и др.

Объективная динамика функциональных и морфологических показателей свидетельствует

об отсутствии влияния ФЭК на активность нВМД в течение периода наблюдения при условии продолжения мониторинга и антиангиогенной терапии. Интересно отметить взаимосвязь исходной МКОЗ с активностями, требующими зрения вблизи и отражающими нарушения, характерные для нВМД (скотомы, метаморфопсии). В целом наибольшая динамика касалась активностей, связанных со зрением на среднем расстоянии и вдаль.

## Заключение

Хирургическое лечение катаракты и продолжение антиангиогенной терапии нВМД в соответствии с активностью МНВ сопровождаются сокращением числа интравитреальных инъекций и способствуют положительной динамике функциональных и анатомических показателей в кратко- и долгосрочной перспективе, что имеет клиническую ценность для врача и оказывает важное влияние на повседневную деятельность пациента. Значимое улучшение функциональных показателей отражается в оценке пациентами состояния своих зрительных функций с достижением удовлетворенности результатами оперативного лечения в подавляющем большинстве случаев. Результаты ФЭК вносят существенный положительный вклад в оценку пациентом своей повседневной активности, требующей более четкого зрения, в первую очередь на среднем и дальнем расстоянии. Следует подчеркнуть практически важный аспект – целесообразность осуществления антиангиогенной терапии нВМД при наличии ее активности у пациентов даже с исходно низкими зрительными функциями, которые не получали терапию до ФЭК, что является важной рекомендацией для врачей, так как позволяет повысить качество жизни, связанное со зрением, и имеет важное значение для повседневного функционирования пациентов.

## Список литературы / References

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob. Health.* 2021;9(2):e144–e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7
2. World Report on Vision. Geneva: WHO, 2019. Available at: [clck.ru/3M3XsR](http://clck.ru/3M3XsR)
3. Davis M.D., Gangnon R.E., Lee L.Y., Hubbard L.D., Klein B.E., Klein R., Ferris F.L., Bressler S.B., Milton R.C.; Age-Related Eye Disease Study Group.

The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch. Ophthalmol.* 2005;123(11):1484–1498. doi: 10.1001/archophth.123.11.1484

4. Mönestam E. Long-term outcome of cataract surgery: 20-year results from a population-based prospective study. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2019;45(12):1732–1737. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.07.026

5. Kessel L., Koefoed Theil P., Lykke Sørensen T., Munch I.C. Cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(8):755–760. doi: 10.1111/aos.13120

6. Heesterbeek T.J., Lorés-Motta L., Hoyng C.B., Lechanteur Y.T.E., den Hollander A.I. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic. Physiol. Opt.* 2020;40(2):140–170. doi: 10.1111/opo.12675

7. Алхарки Л., Юсеф С.Н., Аль-Махдар Я.М., Андреева И.В., Матющенко А.Г., Герасимов А.Н., Будзинская М.В. Применение оптической когерентной томографии в оценке задней капсулы хрусталика на фоне проведения антиангиогенной терапии. *Вестн. офтальмол.* 2024;140(2-2):28–33. doi: 10.17116/oftalma202414002228

- Alkharki L., Yusef S.N., Al-Makhdar Ya.M., Andreeva I.V., Matyuschenko A.G., Gerasimov A.N., Budzinskaya M.V. Application of optical coherence tomography in the assessment of the posterior lens capsule during anti-angiogenic therapy. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2024;140(2-2):28-33. [In Russian]. doi: 10.17116/oftalma202414002228

8. Casparis H., Lindsley K., Kuo I.C., Sikder S., Bressler N.M. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;6(6):CD006757. doi: 10.1002/14651858.CD006757.pub3

9. SereDYka-Burduk M., Liberski S., Malukiewicz G., Kocięcki J., Kaluzny B.J. Cataract surgery in nAMD patients receiving intravitreal aflibercept injections. *J. Clin. Med.* 2024;13(13):3832. doi: 10.3390/jcm13133832

10. Malick H., Din N., Rajput R., Mushtaq B. Cataract surgery in patients with neovascular age related macular degeneration-examination of current practice among UK ophthalmic surgeons. *Eye (Lond).* 2021;35(2):685–686. doi: 10.1038/s41433-020-0863-7

11. Gali H.E., Sella R., Afshari N.A. Cataract grading systems: a review of past and present. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2019;30(1):13–18. doi: 10.1097/ICU.0000000000000542

12. Chylack L.T. Jr., Wolfe J.K., Singer D.M., Leske M.C., Bullimore M.A., Bailey I.L., Friend J., McCarthy D., Wu S.Y. The lens opacities classification system III. The longitudinal study of Cataract Study Group. *Arch. Ophthalmol.* 1993;111(6):831–836. doi: 10.1001/archophth.1993.01090060119035

13. Nishiguchi F., Ishikawa H., Amaki J., Komuku Y., Kimura A., Gomi F. Effects of cataract surgery in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2021;259(5):1145–1151. doi: 10.1007/s00417-020-05015-w
14. Bhandari S., Chew E.Y. Cataract surgery and the risk of progression of macular degeneration. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2023;34(1):27–31. doi: 10.1097/ICU.0000000000000909
15. Kaiser P.K., Wykoff C.C., Singh R.P., Khanani A.M., Do D.V., Patel H., Patel N. Retinal fluid and thickness as measures of disease activity in neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2021;41(8):1579–1586. doi: 10.1097/IAE.0000000000003194
16. Rossetti L., Bujtar E., Castoldi D., Torrazza C., Orzalesi N. Effectiveness of diclofenac eyedrops in reducing inflammation and the incidence of cystoid macular edema after cataract surgery. *J. Cataract. Refract. Surg.* 1996;22 Suppl 1:794–799. doi: 10.1016/s0886-3350(96)80164-7
17. Cheong K.X., Teo A.W.J., Cheung C.M.G., Too I.H.K., Chakravarthy U., Teo K.Y.C. Association between retinal thickness variation and visual acuity change in neovascular age-related macular degeneration. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2021;49(5):430–438. doi: 10.1111/ceo.13927
18. Karesvuo P., Elbaz U., Achiron A., Hecht I., Kaarniranta K., Tuuminen R. Effect of cataract surgery on wet age-related macular degeneration activity. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(1):e262–e269. doi: 10.1111/aos.14864
19. Tang H.Y., Rosén M., Granstam E. Cataract surgery in neovascular AMD: impact on visual acuity and disease activity. *BMC Ophthalmol.* 2023;23(1):276. doi: 10.1186/s12886-023-03028-7
20. Figurska M., Bogdan-Bandurska A., Rekas M. Effect of phacoemulsification on visual acuity and macular morphology in patients with wet age-related macular degeneration. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:6517–6524. doi: 10.12659/MSM.909652
21. Sül S., Karalezli A., Karabulut M. First-year outcomes of cataract surgery combined with intravitreal ranibizumab injection in wet age-related macular degeneration. *Turk. J. Ophthalmol.* 2019;49(1):15–19. doi: 10.4274/tjo.galenos.2018.76429
22. Grixti A., Papavasileiou E., Cortis D., Kumar B.V., Prasad S. Phacoemulsification surgery in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *ISRN Ophthalmol.* 2014;2014:417603. doi: 10.1155/2014/417603
23. Saraf S.S., Ryu C.L., Ober M.D. The effects of cataract surgery on patients with wet macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2015;160(3):487–492.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.06.006
24. Rappoport D., Goldberg M., Bukelman A., Katz H., Goldberg L., Pollack A. Phacoemulsification in eyes with neovascular age-related macular degeneration (AMD). *Harefuah.* 2017;156(2):79–83.
25. Mitchell P., Liew G., Gopinath B., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2018;392(10153):1147–1159. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2

#### Сведения об авторах:

**Фурсова Анжелла Жановна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6311-5452, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru  
**Дмитриева Елена Игоревна**, ORCID: 0000-0002-0176-8578, e-mail: dr.dmitrieva@yandex.ru  
**Ким Татьяна Юрьевна**, к.м.н., e-mail: iristk@ngs.ru

#### Information about the authors:

**Anzhella Zh. Fursova**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6311-5452, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru  
**Elena I. Dmitrieva**, ORCID: 0000-0002-0176-8578, e-mail: dr.dmitrieva@yandex.ru  
**Tatiana Yu. Kim**, candidate of medical sciences, e-mail: iristk@ngs.ru

Поступила в редакцию 15.11.2024  
После доработки 20.12.2024  
После повторной доработки 09.04.2025  
Принята к публикации 09.04.2025

Received 15.11.2024  
Revision received 20.12.2024  
Second revision received 09.04.2025  
Accepted 09.04.2025

## Инфекционный эндокардит внутрисердечных устройств: проблемы диагностики и лечения

Е.Н. Березикова<sup>1</sup>, Н.В. Тов<sup>1</sup>, В.Е. Митрохин<sup>1</sup>, Т.Н. Рейдер<sup>2</sup>, Н.Б. Седыченко<sup>2</sup>, С.Н. Шилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>2</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

### Резюме

За последние несколько десятилетий значительно возросло использование имплантируемых внутрисердечных устройств (ИВСУ). Количество инфекций, связанных с ИВСУ, увеличилось непропорционально росту числа имплантаций этих устройств. Как и при других формах инфекционного эндокардита, микробиологическое исследование крови на стерильность и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование являются основой диагностики инфекции ИВСУ. Положительная гемокультура и клинические признаки остаются ключевыми для диагностики инфекционного эндокардита, который в настоящее время отличается стертой малосимптомной клинической картиной, а иногда и полностью бессимптомным течением. В связи этим особое значение приобретает поиск «немых» форм сосудистых и иммунологических феноменов с применением современных методов диагностики (позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой). Тем не менее применение данных методов в рутинной практике является ограниченным. Именно поэтому важное значение приобретает тщательно собранный анамнез с особым акцентом на поиск кардиологических проблем, выявление предрасполагающих социальных факторов и патологии внутренних органов. Представлен клинический случай, особенностью которого является рецидивирующее течение заболевания с формированием характерных для инфекционного эндокардита осложнений – эмболического синдрома, развития острого повреждения почек, декомпенсации хронической сердечной недостаточности. С учетом отрицательных результатов анализа микробиологического исследования крови на всех этапах рецидивирующего течения заболевания диагноз был определен на основании ЭхоКГ / чреспищеводного ЭхоКГ и клинической картины заболевания.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, имплантируемые внутрисердечные устройства, антибактериальная терапия, эхокардиография.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Березикова Е.Н., e-mail: cardio@enberezikova.ru

**Для цитирования.** Березикова Е.Н., Тов Н.В., Митрохин В.Е., Рейдер Т.Н., Седыченко Н.Б., Шилов С.Н. Инфекционный эндокардит внутрисердечных устройств: проблемы диагностики и лечения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):172–177. doi: 10.18699/SSMJ20250320

## Infective endocarditis of intracardiac devices: problems of diagnosis and treatment

E.N. Berezikova<sup>1</sup>, N.V. Tov<sup>1</sup>, V.E. Mitrokhin<sup>1</sup>, T.N. Reyder<sup>2</sup>, N.B. Sedychenko<sup>2</sup>, S.N. Shilov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

<sup>2</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

## Abstract

The use of implantable intracardiac devices (ICD) has increased significantly over the past few decades. The incidence of ICD-associated infections has increased disproportionately to the increase in the number of device implantations. As with other forms of infective endocarditis, microbiological testing of blood for sterility and echocardiographic (ECHO) examination are the basis for diagnosing ICD infection. Positive blood culture and clinical signs remain key to diagnosing infective endocarditis, which is currently characterized by an erased, low-symptom clinical picture, and sometimes a completely asymptomatic course. In this regard, the search for "silent" forms of vascular and immunological phenomena using modern diagnostic methods ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography) is of particular importance. However, the use of these methods in routine practice is limited. That is why a carefully collected anamnesis with a special emphasis on the search for cardiological problems, identification of predisposing social factors and pathology of internal organs is of great importance. A clinical case is presented, the peculiarity of which is the recurrent course of the disease with the formation of complications characteristic of infective endocarditis - embolic syndrome, development of acute kidney injury, decompensation of chronic heart failure. Considering the negative results of the analysis of microbiological blood tests at all stages of the recurrent course of the disease, the diagnosis was determined on the basis of echocardiography/transesophageal echocardiography and the clinical picture of the disease.

**Key words:** infective endocarditis, implantable intracardiac devices, antibacterial therapy, echocardiography.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Berezikova E.N., e-mail: cardio@enberezikova.ru

**Citation.** Berezikova E.N., Tov N.V., Mitrokhin V.E., Reyder T.N., Sedychenko N.B., Shilov S.N. Infective endocarditis of intracardiac devices: problems of diagnosis and treatment. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):172–177. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250320

## Введение

За последние несколько десятилетий значительно возросло использование имплантируемых внутрисердечных устройств (ИВСУ). К сожалению, количество инфекций, связанных с ИВСУ, увеличилось непропорционально росту числа имплантаций этих устройств [1]. Инфекция, связанная с имплантируемым электронным устройством для кардиостимуляции, может развиваться в месте его установки, в проводящих путях и/или на эндокардиальных поверхностях при замене устройства, гематоме в месте его установки и сопутствующих заболеваниях пациента, таких как диабет, рак, сердечная недостаточность, а также при приеме кортикостероидов. Диагноз «инфекция, связанная с имплантируемым электронным устройством для кардиостимуляции» ставится на основании результатов посева крови и эхокардиографии (ЭхоКГ), в частности, чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ), которая обладает более высокой чувствительностью при выявлении вегетаций в проводящих путях и на клапанах по сравнению с трансторакальной ЭхоКГ [2]. Более современные методы визуализации, в том числе позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ), при неоднозначных результатах ЭхоКГ особенно полезны для диагностики инфекций, связанных с ИВСУ, с чувствительно-

стью и специфичностью, приближающимися к 96 и 97 % соответственно [3].

После подтверждения инфекции, вызванной имплантированным кардиостимулятором, основным методом лечения являются антибактериальные препараты и полное извлечение устройства и проводников. Показано, что у пациентов, которым полностью удалили системы устройства, результаты лечения лучше, чем у лечившихся только антибиотиками [4, 5]. Инфекция, связанная с ИВСУ, часто встречается у пациентов со стафилококковой бактериемией, и в одном исследовании составила 36 % [6]. У больных, нуждающихся в постоянной кардиостимуляции, временный кардиостимулятор обычно устанавливается до получения отрицательных результатов анализа крови. Следует отметить, что беспроводные кардиостимуляторы могут быть альтернативным вариантом лечения для некоторых пациентов, особенно с повторяющимися инфекциями, вызванными внутривенными системами [7].

Нередко объемные образования и неспецифические тяжи отмечаются на электродах ИВСУ во время ЭхоКГ/ЧПЭхоКГ, что вызывает и подозрения на инфицирование ИВСУ. В турецком исследовании почти у 30 % пациентов с кардиостимуляторами обнаружены «наросты», определяемые как тонкие подвижные образования на отведениях устройства [8]. Важно отметить, что 5-летние результаты у этих пациентов и больных без отложений не различались. В другом исследовании,

в котором участвовали пациенты, проходившие ЭхоКГ по причинам, не связанным с диагностической эндокардита, в 10 % случаев (13 из 136) обнаружены образования на проводниках устройства, и только в одном случае выявлено инфицирование ИВСУ [9]. В ситуациях, когда присутствуют объемные образования на электродах, а инфекция остается неподтвержденной, есть сообщения об использовании ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и даже биопсии для определения характера массы [10, 11].

### Клинический случай

За период с 2022 по 2024 г. в Государственной Новосибирской областной клинической больнице (ГНОКБ) пролечено шесть пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ) протезированных клапанов и один пациент с ИЭ ИВСУ, в трех случаях ИЭ был повторным. ИЭ протезированных клапанов был связан с поражением аортального ( $n = 4$ ), митрального ( $n = 1$ ) и пульмонального клапана ( $n = 1$ ). Как и при других формах ИЭ, микробиологическое (культуральное) исследование венозной крови на стерильность для идентификации возбудителя и определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам и эхокардиография (ЭхоКГ) – краугольные камни диагностики. Особенностью представленных случаев явилось отсутствие роста возбудителя по результатам анализа микробиологического исследования крови. Визуализация с помощью ЭхоКГ/ЧПЭхоКГ верифицировала изменения на клапанном аппарате в пяти случаях.

Возраст пациентов – от 35 до 82 лет, при этом закономерно у двух самых старших участников (64 и 82 года) наблюдался тяжелый полиморбидный статус. В трех случаях из семи отмечалось такое характерное для ИЭ осложнение, как тромбоз эмболия легочной артерии, в двух случаях течение ИЭ сопровождалось сепсисом. У всех пациентов была хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Подробнее представим клинический случай течения ИЭ с ИВСУ у молодой женщины 35 лет, которая в возрасте 5 лет была прооперирована по поводу врожденного порока сердца: дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), врожденного подклапанного стеноза аорты. Была проведена пластика ДМЖП, иссечение предклапанной аортальной мембраны, иссечение инфундибулярного стеноза выходного тракта левого желудочка. В 28 лет с учетом диагностированной преходящей атриовентрикулярной (АВ) блокады II степени, эквивалентов приступов Морганьи – Адамса – Стокса (МЭС) установлен электрокар-

диостимулятор (ЭКС). Через 8 месяцев после установки ЭКС пациентка госпитализирована в ГНОКБ, где находилась в течение 5 месяцев с диагнозом: Вторичный инфекционный эндокардит с поражением электродов ЭКС, подострое течение. Врожденный порок сердца: пластика ДМЖП. Иссечение предклапанной аортальной мембраны, иссечение инфундибулярного стеноза выходного тракта левого желудочка в 1994 г. Преходящая АВ-блокада 2-й степени с эквивалентами МЭС. Имплантация ЭКС в эндокардиальном варианте в режиме двухкамерной электрокардиостимуляции (DDD) 05.06.2017. ХСН I. Течение ИЭ осложнилось эмболическим синдромом (септический отсев) А10 легочной артерии справа с формированием инфаркт-пневмонии S10 справа. Дыхательная недостаточность I степени. Выписалась с положительной динамикой.

Из анамнеза жизни: страдает хроническим пиелонефритом, варикозной болезнью нижних конечностей; имеет вредные привычки (курит 6 лет, по 3/4 пачки/сут); перенесла перелом ключицы в 2013 г., кесарево сечение в 2014 г. В 2020 г. после проведения аппендэктомии пациентку длительно беспокоили ознобы, отмечалось повышение температуры до фебрильных значений. При амбулаторном проведении ЭхоКГ выявлено ускорение трикуспидального потока, трикуспидальная регургитация 1–2-й степени, ускорение транслегочного потока), расчетное систолическое давление легочной артерии составило 48 мм рт. ст. Несмотря на умеренный лейкоцитоз до  $11 \times 10^9/\text{л}$ , убедительных данных о наличии ИЭ не выявлено.

В июле 2022 г. в возрасте 33 лет пациентка повторно перенесла ИЭ, который протекал с явлениями декомпенсации ХСН, развитием острого повреждения почек, анемическим синдромом. По данным ЧПЭхоКГ, на поверхности электрода выявили гипоехогенные образования протяженностью до 20 мм. При дообследовании определили вероятно ранее перенесенную инфаркт-пневмонию. Проводилась терапия ХСН и многокомпонентная антибактериальная терапия (амикацин, ванкомицин, цефтриаксон, меропинем, линезолид, сульперазон), которая продолжалась в течение 6 недель. На фоне лечения состояние пациентки стабилизировалось, воспалительный синдром нивелировался. Бактериальный посев крови, забранный шестикратно, был отрицательным.

Большая выписывается на амбулаторный этап под наблюдение кардиолога с диагнозом: Повторный инфекционный электродный эндокардит, подострое течение. Корригированный врожденный порок сердца, ДМЖП, предклапанная аортальная мембрана от 19.12.1994. Пласти-

ка ДМЖП синтетической заплатой. Иссечение предклапанной аортальной мембраны. Инфундибулэктомия стеноза выходного отдела правого желудочка. Преходящая АВ-блокада II степени. Эквиваленты МЭС. Имплантация ЭКС в режиме DDD от 05.06.2017. ХСН IIА стадии (сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНсФВ), II функциональный класс. Острое повреждение почек ренального генеза от 15.09.2022, не олигоурическая форма, легкой степени. Хронический бронхит, вне обострения. Анемия сложного генеза, легкой степени тяжести.

Через 14 месяцев (с декабря 2023 г.) состояние пациентки стало ухудшаться: появилась субфебрильная температура, выраженная слабость, одышка при нагрузках, ознобы, потливость. С февраля 2024 г. стала отмечать появление фебрильной лихорадки, эпизоды кровохарканья. При дообследовании на амбулаторном этапе по данным ЭхоКГ верифицировано гиперэхогенное объемное образование с четкими неровными контурами, связанное с электродами ЭКС, размерами 1,1×1,8 см, выявлена пневмония. С учетом воспалительного синдрома (лейкоцитоз до  $20 \times 10^9/\text{л}$ ) терапевтом поликлиники назначена антибактериальная терапия амоксициллином по 1000 мг 2 раза в день на 10 дней.

Далее кардиолог направил пациентку в ГНОКБ, где она находилась на лечении в течение 6 недель (с 29.02.2024 по 12.04.2024) с диагнозом: Вторичный подострый инфекционный эндокардит, ассоциированный с ЭКС. ВПС (врожденный порок сердца): пластика ДМЖП. Иссечение предклапанной аортальной мембраны, иссечение инфундибулярного стеноза выходного тракта левого желудочка в 1994 г. Преходящая АВ-блокада 2-й степени с эквивалентами МЭС. Имплантация ЭКС в эндокардиальном варианте в режиме DDD 05.06.2017 г. ХСН IIА стадии (СНсФВ), III функциональный класс. Эмболический синдром от 02.02.2024, тромбоз эмболия легочной артерии А 8,9 правого легкого, без формирования легочного сердца. Риск смерти по PESI низкий. Правосторонняя инфаркт-пневмония S8,9. Дыхательная недостаточность I степени. Атеросклероз брахиоцефальных артерий, гемодинамически незначимые стенозы. По данным ЧПЭхоКГ на электроде в полости правого предсердия визуализировались подвижные структуры неправильной формы средней эхогенности с небольшим пролабированием в диастолу в полость правого желудочка, общими размерами 1,9×1,8 см, которые рассматривались как возможные вегетации или тромботические массы.

Течение повторного ИЭ ИВСУ осложнилось эмболическим синдромом. Так, по данным МСКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием диагностирована инфаркт-пневмония S8, S9 правого легкого, тромбоз А8, А9 правого легкого, гиповентиляция в нижних отделах легких. По ЭКГ: синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений 75–69 в минуту, ЭКС – эффективная предсердная стимуляция с частотой 62 в минуту, мелкоочаговые изменения по передней стенке левого желудочка. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ: синусовый ритм на фоне эффективной предсердной стимуляции с базовой частотой сердечных сокращений 60 в минуту. Максимальная пауза 2000 мс за счет неполной АВ-блокады 2-й степени по типу Мобитц II. Проведенный с учетом эмболического синдрома скрининг на наличие антифолипидного синдрома и тромбозов вен нижних конечностей данных состояний не подтвердил. Вне проблемы течения ИЭ обращало на себя внимание наличие у курящей пациентки прогрессирования атеросклеротического поражения за 2-летний период – от утолщения комплекса интима-медиа слева до 0,8–1,1 мм до формирования гемодинамически незначимых стенозов.

На фоне антибактериальной терапии (сульперазон по 2 г 2 раза в день внутривенно, ванкомицин по 1 г 1 раз в день, линезолид по 600 мг 2 раза в день, который был назначен с учетом развития высыпаний на фоне лечения ванкомицином) отмечалась клиничко-лабораторная положительная динамика: содержание С-реактивного белка 0,3 г/л, прокальцитонин-тест – 0,05 нг/мл, уровень натрийуретического пептида в пределах референсных значений. Как и при предыдущих госпитализациях, анализы крови на микробиологическое исследование исходно и в динамике – отрицательные.

Клинически сохранялась стойкая нормотермия, отсутствие ознобов, кашля и кровохарканья, были компенсированы явления СН на фоне терапии спиронолактоном (25 мг утром), торасемидом (5 мг утром), метопрололом (12,5 мг 2 раза в день). Также больная получала антикоагулянтную терапию эноксапарином (0,4 мл подкожно). В динамике по данным ЭхоКГ от 28.03.2024: организация выявленных изменений на трикуспидальной клапане, вегетации меньше в размерах с четкими контурами, вегетации преимущественно на створках трикуспидального клапана, передняя створка «молящая», что с учетом нарушения коарктации створок и выраженной регургитации позволяло думать об отрыве краевых хорд передней створки. Пациентка выписана с рекомендациями последующей госпитализации для

оперативного лечения в объеме удаления инфицированных эндокардиальных электродов, имплантации эпикардиальной системы ЭКС и протезировании трикуспидального клапана.

### Обсуждение

Инфекция ИВСУ – тяжелое заболевание, связанное с высокой смертностью. ИЭ ВСУ определяется как инфекция, распространяющаяся по электродам, створкам клапанов или поверхности эндокарда. Частота инфекции ВСУ составляет 1,9 на 1000 устройство-лет с более высокой вероятностью инфицирования для имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора в сравнении с постоянными водителями ритма [12]. Как и при других формах ИЭ, микробиологическое исследование крови на стерильность и ЭхоКГ являются основой диагностики инфекции ИВСУ. Положительная гемокультура и клинические признаки остаются ключевыми для диагноза ИЭ.

В настоящее время ИЭ отличается стертой малосимптомной клинической картиной, а иногда и полностью бессимптомным течением, в связи с чем особое значение приобретает поиск «немых» форм сосудистых и иммунологических феноменов с применением современных методов диагностики (ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ). Тем не менее, применение данных методов в рутинной практике является ограниченным. Именно поэтому важное значение приобретает тщательно собранный анамнез с особым акцентом на поиск кардиологических проблем, выявление предрасполагающих социальных факторов и патологии внутренних органов.

Особенностью представленного клинического случая является рецидивирующее течение заболевания с формированием характерных для ИЭ осложнений – эмболического синдрома, развития острого повреждения почек, декомпенсации ХСН. С учетом отрицательных результатов микробиологического исследования крови на всех этапах рецидивирующего течения заболевания диагноз установлен на основании ЭхоКГ/ЧПЭ-хоКГ и клинической картины заболевания.

Для лечения и профилактики рецидивирующего течения ИЭ крайне важным является проведение оперативного лечения с удалением ИВСУ. С учетом проблемы отрицательных результатов микробиологического исследования крови на всем протяжении течения ИЭ, которая может быть обусловлена предшествующей антибактериальной терапией или ассоциирована с трудно- или некультивируемыми микроорганизмами, диагностически важными представляются иммунохимические, а также молекулярно-биологические методы исследования (например, ПЦР).

### Список литературы

1. Voigt A., Shalaby A., Saba S. Continued rise in rates of cardiovascular implantable electronic device infections in the United States: temporal trends and causative insights. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2010;33(4):414–419. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02569.x
2. Дворецкий Л.И., Ваколук Р.М., Каптаева А.К., Дорошук С.А. Инфекции, ассоциированные с имплантацией кардиостимуляторов. *Арх. внутр. мед.* 2017;7(3):233–240. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-233-240
3. Dvoretzky L.I., Vakolyuk R.M., Kaptaeva A.K., Doroshchuk S.A. Infection associated with the implantation of cardiovascular implantable electronic devices. *Arkhiv vnutrney meditsiny = Archive of Internal Medicine.* 2017;7(3):233–240. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-233-240
4. Mahmood M., Kendi A.T., Farid S., Ajmal S., Johnson G.B., Baddour L.M., Chareonthaitawee P., Friedman P.A., Sohail M.R. Role of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device infections: A meta-analysis. *J. Nucl. Cardiol.* 2019;26(3):958–970. doi: 10.1007/s12350-017-1063-0
5. Athan E., Chu V.H., Tattevin P., Selton-Suty C., Jones P., Naber C., Miró J.M., Ninot S., Fernández-Hidalgo N., Durante-Mangoni E., ... Wang A. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA.* 2012;307(16):1727–1735. doi: 10.1001/jama.2012.497
6. Le K.Y., Sohail M.R., Friedman P.A., Uslan D.Z., Cha S.S., Hayes D.L., Wilson W.R., Steckelberg J.M., Baddour L.M.; Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Impact of timing of device removal on mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Heart Rhythm.* 2011;8(11):1678–2685. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.015
7. Uslan D.Z., Dowsley T.F., Sohail M.R., Hayes D.L., Friedman P.A., Wilson W.R., Steckelberg J.M., Baddour L.M. Cardiovascular implantable electronic device infection in patients with Staphylococcus aureus bacteremia. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2010;33(4):407–413. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02565.x
8. Beurskens N.E.G., Tjong F.V.Y., Dasselaar K.J., Kuijt W.J., Wilde A.A.M., Knops R.E. Leadless pacemaker implantation after explantation of infected conventional pacemaker systems: A viable solution? *Heart Rhythm.* 2019;16(1):66–71. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.07.006
9. Dundar C., Tigen K., Tanalp C., Izgi A., Karaahmet T., Cevik C., Erkol A., Oduncu V., Kirma C. The prevalence of echocardiographic accretions on the leads of patients with permanent pacemakers. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011;24(7):803–807. doi: 10.1016/j.echo.2011.03.001

9. Downey B.C., Juselius W.E., Pandian N.G., Estes N.A. 3rd, Link M.S. Incidence and significance of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead masses discovered during transesophageal echocardiography. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2011;34(6):679–683. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03034.x
10. Chang D., Gabriels J., Laighold S., Williamson A.K., Ismail H., Epstein L.M. A novel diagnostic approach to a mass on a device lead. *Heart-Rhythm Case Rep.* 2019;5(6):306–309. doi: 10.1016/j.hrcr.2019.03.001
11. Salaun E., Deharo J.C., Casalta J.P., Franceschi F., Hubert S., Renard S., Riberi A., Avierinos J.F., Habib G. An oscillating mass attached to a pacemaker lead: Thrombus or vegetation? A fishing story. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2017;3(8):915–916. doi: 10.1016/j.jacep.2016.12.028
12. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., Тюрин В.П., Бойцов С.А., Голухова Е.З., Гордеев М.Л., Гудымович В.Г., Демченко Е.А., Дробышева В.П., ... Шостак Н.А. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. *Рос. кардиол. ж.* 2022;27(10):113–192. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5233
- Demin A.A., Kobalava Zh.D., Skopin I.I., Tyurin P.V., Boytsov S.A., Golukhova E.Z., Gordeev M.L., Gudymovich V.D., Demchenko E.A., Drobysheva V.P., ... Shostak N.A. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(10):113–192. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-20

#### Сведения об авторах:

**Березикова Екатерина Николаевна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9630-0213, e-mail: cardio@enberezikova.ru  
**Тов Никита Львович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9734-1826, e-mail: nikita.tov@gmail.com  
**Митрохин Владислав Евгеньевич**, к.м.н., ORCID: 0009-0002-3191-6807, e-mail: vemitrokhin@gmail.com  
**Рейдер Татьяна Николаевна**, ORCID: 0009-0003-2429-2423, e-mail: reider@oblmed.nsk.ru  
**Седыченко Наталья Борисовна**, ORCID: 0009-0001-8559-1174, e-mail: nb.sedycheno@oblmed.nsk.ru  
**Шилов Сергей Николаевич**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7777-6419, e-mail: newsib54@gmail.com

#### Information about the authors:

**Ekaterina N. Berezikova**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9630-0213, e-mail: cardio@enberezikova.ru  
**Nikita L. Tov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9734-1826, e-mail: nikita.tov@gmail.com  
**Vladislav E. Mitrokhin**, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0002-3191-6807, e-mail: vemitrokhin@gmail.com  
**Tatyana N. Reyder**, ORCID: 0009-0003-2429-2423, e-mail: reider@oblmed.nsk.ru  
**Natalia B. Sedychenko**, ORCID: 0009-0001-8559-1174, e-mail: nb.sedycheno@oblmed.nsk.ru  
**Sergey N. Shilov**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7777-6419, e-mail: newsib54@gmail.com

Поступила в редакцию 26.12.2024  
Принята к публикации 11.04.2025

Received 26.12.2024  
Accepted 11.04.2025

## Опыт применения биополимерного раневого покрытия с хитозаном при лечении пациента с лимфомой и обширной хронической раной

Г.А. Коваленко<sup>1</sup>, И.И. Сайфуллина<sup>1</sup>, А.И. Ким<sup>1</sup>, А.А. Беспалов<sup>1</sup>, А.С. Полякевич<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

### Резюме

Цель исследования – анализ существующих научных данных по применению раневых покрытий с хитозаном и их эффективности, а также представление собственного опыта использования полимерных покрытий на основе хитозана при лечении хронической раны у пациента с лимфомой в условиях отделения гнойной хирургии. **Материал и методы.** Рассмотрен клинический случай 69-летнего пациента с рецидивом В-клеточной лимфомы, получавшего лечение в отделении гематологии с последующим переводом в отделение гнойной хирургии из-за развившегося некротического фасциита. Для заживления обширного хронического дефекта кожи, развившегося после некрэктомии, использовались полимерные покрытия с хитозаном. Перевязки проводились с использованием данных покрытий на протяжении 20 дней в стационаре и 30 дней амбулаторно. **Результаты.** Применение полимерных покрытий с хитозаном продемонстрировало выраженную положительную динамику: рана начала эпителизоваться, что сопровождалось улучшением общего состояния пациента и компенсацией сопутствующих заболеваний на фоне лечения. В результате получен значительный прогресс в восстановлении функциональной активности пациента, который был выписан с возможностью самостоятельного передвижения. На контрольном осмотре через 6 месяцев отмечено полное заживление раны. **Заключение.** Анализ имеющихся данных литературы и собственный опыт использования биополимерных покрытий с хитозаном показали их эффективность в лечении хронических ран у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Данный метод представляет собой перспективное направление в хирургическом лечении таких пациентов.

**Ключевые слова:** хитозан, биополимерные покрытия, хронические раны, лимфома, гнойная хирургия, инфицированная рана, восстановление тканей, хирургическое лечение.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Коваленко Г.А., e-mail: glebkkovalenko@yandex.ru

**Для цитирования.** Коваленко Г.А., Сайфуллина И.И., Ким А.И., Беспалов А.А., Полякевич А.С. Опыт применения биополимерного раневого покрытия с хитозаном при лечении пациента с лимфомой и обширной хронической раной. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):178–182. doi: 10.18699/SSMJ20250321

## Clinical application of chitosan-based biopolymer wound dressing in the treatment of a patient with lymphoma and extensive chronic wounds

G.A. Kovalenko<sup>1</sup>, I.I. Saifullina<sup>1</sup>, A.I. Kim<sup>1</sup>, A.A. Bepalov<sup>1</sup>, A.S. Polyakevich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

## Abstract

The aim of the study is to analyze the existing scientific data on the use of chitosan-based wound dressings and their effectiveness, as well as to present our own experience with the use of chitosan-based polymer coatings in the treatment of chronic wounds in a lymphoma patient in the purulent surgery department. **Material and methods.** A clinical case of a 69-year-old patient with recurrent B-cell lymphoma, initially treated in the hematology department, and subsequently transferred to the purulent surgery department due to the development of necrotizing fasciitis, is presented. Chitosan-based polymer dressings were used for the healing of a large chronic skin defect that developed after necrosectomy. Dressings were applied for 20 days in the hospital and for 30 days in the outpatient setting. **Results.** The application of chitosan-based polymer dressings showed significant positive dynamics: the wound began to epithelialize, which was accompanied by an improvement in the patient's overall condition and compensation of comorbidities during the treatment. As a result, significant progress was made in restoring the patient's functional activity, and they were discharged with the ability to move independently. At the 6-month follow-up, complete wound healing was noted. **Conclusions.** The analysis of the existing literature and our own experience with chitosan-based biopolymer dressings demonstrated their effectiveness in the treatment of chronic wounds in patients with severe comorbidities. This method represents a promising trend in the surgical treatment of such patients.

**Key words:** chitosan, biopolymer dressings, chronic wounds, lymphoma, purulent surgery, infected wound, tissue regeneration, surgical treatment.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Kovalenko G.A., e-mail: glebkkovalenko@yandex.ru

**Citation.** Kovalenko G.A., Saifullina I.I., Kim A.I., Bepalov A.A., Polyakevich A.S. Clinical application of chitosan-based biopolymer wound dressing in the treatment of a patient with lymphoma and extensive chronic wounds. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):178–182. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250321

## Введение

Кожа представляет собой самый большой орган, обеспечивающий постоянство гомеостаза и осуществляющий функцию физиологического барьера между организмом и внешней средой [1]. Наличие повреждений кожи, например, ран – как острых, так и хронических, может привести к нарушению хрупкого равновесия организма и декомпенсации общего состояния, особенно у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Процесс нормального заживления ран включает несколько последовательных фаз: гемостаза и воспаления, пролиферации и ремоделирования. Все эти этапы, как правило, носят цепной характер и являются весьма сложными [2, 3]. В некоторых случаях процесс заживления нарушается по различным причинам, таким как инфекция, что приводит к хронизации раны. К хроническим ранам относятся дефекты кожи, которые не демонстрируют тенденции к заживлению в течение более 3–4 недель, несмотря на проведенное лечение в соответствии с принятыми методами для острых ран. Такие раны, особенно обширные, могут вызвать декомпенсацию общего состояния пациента, а также привести к септическим осложнениям. Кроме того, они наносят значительный физический и эмоциональный вред пациенту как с физической, так и с финансовой точки зрения, становясь причиной длительного и дорогостоящего лечения [3, 4].

Вопрос совершенствования методик заживления острых и хронических ран остается актуальным на протяжении всего времени развития хирургии. Разработка новых способов закрытия ран – весьма перспективное и быстро растущее направление, а развитие новых технологий привело к появлению впечатляющего ассортимента продукции, благодаря чему у практикующего врача имеется возможность воздействовать практически на каждый этап заживления [5]. Несмотря на достигнутые успехи, проблема лечения хронических ран сохраняется, что продолжает стимулировать поиски новых материалов и методик.

К современным перевязочным материалам предъявляются определенные требования, такие как гипоаллергенность, воздухопроницаемость, удобство применения, защита от окружающей среды, атравматичность, создание влажной среды, нетоксичность. Наиболее перспективными материалами с точки зрения исследователей и клиницистов являются биополимерные покрытия, к которым относятся коллаген, альгинат, гиалуроновая кислота, фиброин шелка, хитозан, а также факторы роста, плазма, обогащенная тромбоцитами, стволовые клетки [5, 6]. Биополимеры в различных вариантах и формах заслуживают внимания, поскольку обладают положительными характеристиками, которые требуются от современного перевязочного материала. Однако они также имеют и некоторые недостатки, включая сложности в производстве, отсутствие долго-

срочных данных о применении, а также высокую стоимость на текущем этапе развития технологий [5, 7].

Хитин и хитозан – универсальные биополимеры, обладающие важными характеристиками: нетоксичностью, биосовместимостью, биоразлагаемостью, противомикробной активностью, неиммуногенностью, а также способностью ускорять заживление ран через стимулирующие свойства, могут служить матрицами и биологическими каркасами. Хитозан, получаемый в результате химической модификации хитина через процесс деацетилирования [8], сохраняет ключевые свойства исходного материала. Тема применения материалов на основе хитозана в лечении ран является активно исследуемым направлением в современной медицине. Такие покрытия воздействуют на несколько звеньев патогенеза заживления ран, что значительно ускоряет процесс. Они способствуют гемостазу, обладают антимикробной активностью, утилизируют свободные радикалы и регулируют воспалительный ответ [9].

Эти полимеры уже используются в качестве форм доставки лекарственных средств, а также в тканевой инженерии, ортопедии, стоматологии, хирургии, дерматологии, офтальмологии, оториноларингологии и других областях. Для заживления ран чаще всего применяются различные формы хитина и хитозана как в моносоставе, так и в комбинации с другими биополимерами или лекарственными веществами, что расширяет их возможности для модификации. Наиболее часто используемые формы включают гели и покрытия [8, 10, 11]. Производство покрытий с хитозаном не требует значительных природных ресурсов, его можно получать из органических отходов, таких как ракушки морепродуктов. Это делает хитозан ценным возобновляемым и экологически чистым ресурсом, что способствует его устойчивому использованию в различных медицинских и биотехнологических приложениях.

Наличие хронических ран, особенно на конечностях, может привести к тяжелым осложнениям в виде вторичного инфицирования, сепсиса, вплоть до летального исхода, увеличению частоты и объемов ампутаций. Лечение коморбидных пациентов с хроническими ранами требует мультидисциплинарного и индивидуального подхода [12].

### Клинический случай

Представлено клиническое наблюдение хирургического лечения пациента Н. 69 лет, получавшего лечение в отделении гнойной хирургии Государственной Новосибирской областной клинической больницы в 2023 г. Из анамнеза: го-

спитализирован в плановом порядке в отделение гематологии с целью проведения курса терапии в связи с рецидивом В-клеточной лимфомы 4-й стадии. На пятые сутки госпитализации ухудшение состояния, осмотрен хирургом, выявлены признаки некротизирующего фасциита левой голени и стопы, сепсис. Проведена подготовка в условиях реанимационного отделения и стабилизация состояния, оперирован в экстренном порядке, выполнена фасциотомия, некрэктомия. Длительное лечение в реанимации в связи с тяжелым течением основного заболевания, сепсисом, развитием тяжелой пневмонии, тромбозом глубоких вен левой нижней конечности. Состояние стабилизировалось, но оставалось тяжелым. Переведен в отделение гнойной хирургии. Неоднократно некрэктомии, перевязки с использованием мази, содержащей хлорамфеникол и диоксометилтетрагидропиридин, атравматичных сетчатых покрытий. Вакуумная терапия не проводилась. Рана очистилась, сформировался обширный дефект кожи около 2 % поверхности тела.

На 30-й день после некрэктомии выполнена аутодермопластика с иссечением гипергрануляций (рисунок, а). На 10-е сутки после пластики произошел практически полный лизис лоскутов с фиксацией единичных мелких островков. Отмечалось общее ухудшение состояния пациента на фоне течения основного заболевания и декомпенсации тяжелой сопутствующей патологии. Проведен мультидисциплинарный консилиум, где принято решение о выставлении паллиативного статуса по гематологическому заболеванию. Продолжены перевязки, симптоматическое лечение. Учитывая выраженную гипопроотеинемию, несмотря на проводимую терапию, а также отсутствие толерантности к оперативному лечению, по согласованию тактики с пациентом, принято решение о попытке заживления раны с применением полимерных покрытий с хитозаном (рисунок, б). Перевязки проводились в течение 20 дней (рисунок, в), с периодичностью 1 раз в 4–5 дней во время нахождения в стационаре, в течение 30 дней амбулаторно (рисунок, г) после выписки. Также применялись атравматические сетчатые покрытия. За вышеуказанный период времени началась эпителизация раны за счет мелких фиксировавшихся островков лоскута и применяемых полимерных покрытий. Наметилась положительная динамика общего состояния пациента, удалось достичь компенсации сопутствующей патологии. Выписан на амбулаторный этап. На контрольном осмотре через 6 месяцев состояние удовлетворительное, рана полностью эпителизовалась (рисунок, д).

Таким образом, несмотря на первоначально пессимистичный прогноз, после начала заживления раны зафиксирована положительная динамика



Проведена аутодермопластика раны (а); лизис лоскутов, начало перевязок с применением биополимерного покрытия с хитозаном (б); появление «ростков» эпителизации на 15-й день на фоне проведения перевязок с использованием покрытия с хитозаном (в); эпителизация раны на 30-й день (г); контрольный осмотр через 6 месяцев, полная эпителизация раны (д)

*Autodermoplasty of the wound was performed (a); lysis of flaps, initiation of dressings with chitosan-based biopolymer coating (б); the appearance of epithelialization "sprouts" on the 15th day, following dressings with chitosan-based coating (в); wound epithelization on the 30th day (г); follow-up examination after 6 months, complete wound epithelization (д)*

ка по общему состоянию пациента. Больной стал активизироваться, что позволило ему вернуться к самостоятельному обслуживанию. Через 6 месяцев после выписки рана полностью эпителизовалась, а пациент восстановил свою способность к самообслуживанию и передвижению.

### Заключение

Согласно данным современных исследований, биополимеры, такие как хитозан, обладают не только биосовместимостью и биоразлагаемостью, но и антибактериальными свойствами, могут активно применяться для лечения хронических и обширных ран. Хитозан способствует улучшению эпителизации, а также ускоряет процессы заживления и регенерации тканей [5,

8]. Помимо этого, данный полимер может использоваться не только в виде покрытий, но и в виде гелей, что значительно повышает его эффективность при лечении сложных случаев. Производные хитозана оказывают стимулирующее воздействие на регенерацию клеток, улучшая заживление за счет создания благоприятной влажной среды, подавления микробной активности и улучшения обменных процессов в тканях [9]. Эти качества делают хитозан многообещающим материалом для лечения хронических ран, особенно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Применение покрытий с этим биополимером может значительно снизить риск осложнений и ускорить восстановление. Биополимерные покрытия представляют собой возможность оптимизировать репаративные процессы у коморбидных

пациентов, в связи с чем становится актуальным и целесообразным их применение при невозможности закрытия ран другими способами [12]. Наш опыт показал, что такие покрытия могут быть эффективным решением в определенных случаях.

## Список литературы / References

1. Sorg H., Tilkorn D.J., Hager S., Hauser J., Mirastschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur. Surg. Res.* 2017;58(1-2):81–94. doi: 10.1159/000454919
2. Wang P.H., Huang B.S., Horng H.C., Yeh C.C., Chen Y.J. Wound healing. *J. Chin. Med. Assoc.* 2018;81(2):94–101. doi: 10.1016/j.jcma.2017.11.002
3. Хэмм Р.Л. Раны. Диагностика и лечение: атлас-справочник. М.: ГЭОТАР-медиа, 2023. 536 с.  
Hamm R.L. Wounds. Diagnosis and treatment: atlas-reference book. Moscow: GEOTAR-media, 2023, 536 p. [In Russian].
4. Плешков В.Г., Привольнев В.В., Голуб А.В. Лечение хронических ран. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2015;14(2):58–65.  
Pleshkov V.G., Privolnev V.V., Golub A.V. Treatment of chronic wounds. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2015;14(2):58–65. [In Russian].
5. Gardikiotis I., Cojocar F.D., Mihai C.T., Balan V., Dodi G. Borrowing the features of biopolymers for emerging wound healing dressings: a review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(15):8778. doi: 10.3390/ijms23158778
6. Halder T., Barot H., Kumar B., Kaushik V., Patel H., Bhut H., Saha B., Poddar S., Acharya N. An insight into biodegradable polymers and their biomedical applications for wound healing. *Curr. Pharm. Des.* 2024;30(31):2425–2444. doi: 10.2174/0113816128295935240425101509
7. Sahana T.G., Rekha P.D. Biopolymers: Applications in wound healing and skin tissue engineering. *Mol. Biol. Rep.* 2018;45(6):2857–2867. doi: 10.1007/s11033-018-4296-3
8. Singh R., Shitiz K., Singh A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *Int. Wound. J.* 2017;14(6):1276–1289. doi: 10.1111/iwj.12797
9. Loo H.L., Goh B.H., Lee L.H., Chuah L.H. Application of chitosan-based nanoparticles in skin wound healing. *Asian J. Pharm. Sci.* 2022;17(3):299–332. doi: 10.1016/j.ajps.2022.04.001
10. Francesko A., Tzanov T. Chitin, chitosan and derivatives for wound healing and tissue engineering. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2011;125:1–27. doi: 10.1007/10\_2010\_93
11. Piekarska K., Sikora M., Owczarek M., Jóźwik-Pruska J., Wiśniewska-Wrona M. Chitin and chitosan as polymers of the future-obtaining, modification, life cycle assessment and main directions of application. *Polymers (Basel).* 2023;15(4):793. doi: 10.3390/polym15040793
12. Петрова В.В., Смирнов Г.А., Аржелас М.Н., Афанасов И.М. Опыт успешного закрытия обширного раневого дефекта подошвенной поверхности стопы у пациентки с сахарным диабетом первого типа путем комбинированного применения биопластических материалов. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченка.* 2022;9(1):40–45. doi: 10.25199/2408-9613-2022-9-1-40-45  
Petrova V.V., Smirnov G.A., Arzhelas M.N., Afanasov I.M. A successful closure of an extensive wound defect on the plantar surface in a patient with diabetes mellitus type 1 with combined application of bioplastic materials. *Rany i ranevyye infektsii. Zhurnal imeni professora B.M. Kostyuchenka = Wounds and Wound Infections. The Journal Named after Professor B.M. Kostyuchenok.* 2022;9(1):40–45. [In Russian]. doi: 10.25199/2408-9613-2022-9-1-40-45

## Сведения об авторах:

**Коваленко Глеб Анатольевич**, ORCID: 0009-0001-4635-2111, e-mail: glebkkovalenko@yandex.ru  
**Сайфуллина Ильсина Ильхамовна**, ORCID: 0009-0002-0006-5093, e-mail: isayfullina93@gmail.com  
**Ким Анатолий Игоревич**, ORCID: 0009-0003-5199-4666, e-mail: bombastik-92@mail.ru  
**Беспалов Алексей Альбертович**, ORCID: 0009-0006-6119-6846, e-mail: 014-03@oblmed.nsk.ru  
**Полякевич Алексей Станиславович**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1800-6422, e-mail: randorier@mail.ru

## Information about the authors:

**Gleb A. Kovalenko**, ORCID: 0009-0001-4635-2111, e-mail: glebkkovalenko@yandex.ru  
**Ilsina I. Saifullina**, ORCID: 0009-0002-0006-5093, e-mail: isayfullina93@gmail.com  
**Anatoly I. Kim**, ORCID: 0009-0003-5199-4666, e-mail: bombastik-92@mail.ru  
**Alexey A. Bespalov**, ORCID: 0009-0006-6119-6846, e-mail: 014-03@oblmed.nsk.ru  
**Alexey S. Polyakevich**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1800-6422, e-mail: randorier@mail.ru

Поступила в редакцию 18.11.2024  
 После доработки 24.02.2025  
 Принята к публикации 08.04.2025

Received 18.11.2024  
 Revision received 24.02.2025  
 Accepted 08.04.2025

## Параинфекционный синдром опсоклонуса-миоклонуса у ребенка на примере клинического случая. Результаты наблюдения в течение 5 лет

И.Ф. Федосеева<sup>1</sup>, Т.В. Попонникова<sup>1</sup>, Е.Н. Урбан<sup>2</sup>, А.В. Гончаренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России  
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

<sup>2</sup> Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беяева  
650061, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22

### Резюме

Синдром опсоклонуса-миоклонуса – редкий симптомокомплекс, развитие которого может быть индуцировано различными факторами, в том числе инфекционной и онкопатологией, и приводить к стойкому неврологическому дефициту, что требует своевременной диагностики, лечения и длительного наблюдения специалистами различного профиля. В представленном клиническом случае у ребенка двух лет после иммунизации и неспецифических общеинфекционных проявлений развился неврологический синдром в виде характерного сочетания опсоклонуса, миоклонуса, атаксии, психоэмоциональных и диссомнических нарушений. На фоне иммуносупрессивной терапии достигнута стойкая клиническая ремиссия. Длительное наблюдение в течение 5 лет показало восстановление утраченных функций нервной системы и темпов психомоторного развития. Необходимость всестороннего изучения долгосрочных последствий параинфекционного синдрома опсоклонуса-миоклонуса определяется риском формирования стойкого неврологического дефицита, развития других иммунопатологических состояний, рецидива, онкопатологии. Диагностика и определение стратегии лечения данного заболевания у детей является сложной междисциплинарной проблемой, требующей длительного взаимодействия и преемственности специалистов различного профиля.

**Ключевые слова:** синдром опсоклонуса-миоклонуса, энцефалопатия Кинсбурна, дети.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Федосеева И.Ф., e-mail: irenfl@yandex.ru

**Для цитирования.** Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Урбан Е.Н., Гончаренко А.В. Параинфекционный синдром опсоклонуса-миоклонуса у ребенка на примере клинического случая. Результаты наблюдения в течение 5 лет. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):183–189. doi: 10.18699/SSMJ20250322

## Parainfectious opsoclonus-myoclonus syndrome in a child on the example of a clinical case. Results of observation over 5 years

I.F. Fedoseeva<sup>1</sup>, T.V. Poponnikova<sup>1</sup>, E.N. Urban<sup>2</sup>, A.V. Goncharenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University of Minzdrav of Russia  
650056, Kemerovo, Voroshilova st., 22a

<sup>2</sup> Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev  
650061, Kemerovo, Oktyabrsky ave., 22

### Abstract

Opsoclonus-myoclonus syndrome is a rare symptom complex, the development of which can be induced by various factors, including infectious and oncopathology, and lead to persistent neurological deficiency, which requires timely diagnosis, treatment and long-term monitoring by specialists of various profiles. In the presented clinical case, a 2-year-old child developed a neurological syndrome in the form of a characteristic combination of opsoclonus, myoclonus, ataxia, psycho-emotional and insomnia disorders after immunization and non-specific general infectious manifestations. Stable clinical remission was achieved against the background of immunosuppressive therapy. Long-term observation

for 5 years showed restoration of lost functions of the nervous system and rates of psychomotor development. The need for a comprehensive study of the long-term consequences of parainfectious opsoclonus-myoclonus syndrome is determined by the risk of developing persistent neurological deficit, developing other immunopathological conditions, relapse, and oncopathology. Diagnosis and determination of a treatment strategy for this disease in children is a complex interdisciplinary problem that requires long-term interaction and continuity of specialists of various profiles.

**Key words:** opsoclonus-myoclonus syndrome, Kinsbourne encephalopathy, children.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Fedoseeva I.F., e-mail: irenfl@yandex.ru

**Citation.** Fedoseeva I.F., Poponnikova T.V., Urban E.N., Goncharenko A.V. Parainfectious opsoclonus-myoclonus syndrome in a child on the example of a clinical case. Results of observation over 5 years. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):183–189. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250322

## Введение

Связь развития редких неврологических расстройств с инфекционной патологией является предметом исследований и дискуссий. Нервная система может становиться мишенью для иммунопатологических процессов, инициированных различными, в том числе инфекционными, агентами. Роль врожденных или приобретенных индивидуальных особенностей регуляторных механизмов иммунной системы определяется генетическими и другими преморбидными факторами и в полной мере не изучена [1]. Ярким примером такого аутоиммунного неврологического расстройства является синдром опсоклонуса-миоклонуса (СОМ, энцефалопатия Кинсбурна), который проявляется характерным сочетанием опсоклонуса, миоклонуса, атаксии, нарушениями поведения и сна. Заболеванию подвержены преимущественно дети в возрасте от 3 месяцев до 8 лет независимо от пола [2]. Распространенность СОМ крайне низкая – 0,1–0,4 случая на 1 000 000 человек, что затрудняет разработку единых подходов к диагностике и лечению, а также является причиной низкой осведомленности врачей об этой патологии.

Более половины случаев СОМ у детей ассоциировано с нейрогенными опухолями различной локализации, которые на момент клинического дебюта СОМ могут не иметь клинических проявлений [3]. Дебют СОМ, как правило, связан с перенесенным инфекционным заболеванием или проведенной иммунизацией [4, 5]. В зависимости от генеза различают паранеопластический, паринфекционный и идиопатический СОМ. В современной литературе рассматривается широкий спектр инфекционных агентов, ответственных за развитие СОМ, в частности, вирусы Эпштейна – Барр, Коксаки, Западного Нила, гепатита С, энтеровирусы, ротавирусы, аденовирусы, риновирусы, цитомегаловирус, коронавирусы, а также

некоторые бактерии [6–11]. Наличие персистенции вируса не исключает наличия опухолевого процесса, поэтому онкологическое направление диагностического поиска является приоритетным [12]. СОМ может иметь связь с токсинами, а также быть лекарственно-индуцированным [13]. В дифференциально-диагностическом аспекте рассматривается обширный спектр патологий мозжечка и ствола головного мозга различного генеза (церебеллит, опухоли задней черепной ямки, сосудистые, демиелинизирующие, нейродегенеративные заболевания, наследственные болезни обмена веществ, постаноксический миоклонус и др.) [14–19]. Неврологическая симптоматика может регрессировать на фоне лечения основной патологии или носить стойкий, рецидивирующий характер [20]. Наличие в исходе СОМ стойких когнитивных нарушений, остаточных двигательных расстройств, задержки моторного и психоречевого развития затрудняет социальную адаптацию детей и может стать причиной инвалидности [21]. Изучение редких неврологических синдромов основано на накоплении и анализе клинического опыта, который способствует формированию подходов к диагностике и терапии [15, 16, 20].

Цель исследования – анализ клинических особенностей СОМ у ребенка раннего возраста в течение 5 лет.

## Клинический случай

При проведении исследования получено информированное добровольное согласие законных представителей ребенка (родители) на предлагаемые виды лечения, на публикацию данных в научной медицинской литературе.

Мальчик С., возраст 2 года, находился на обследовании и лечении в отделении для детей с поражениями психики, ЦНС и опорно-двигательного аппарата с 25 ноября 2019 г. по 5 декабря

2019 г. Госпитализирован с жалобами на выраженный тремор конечностей, головы, хаотичные некоординированные движения глазных яблок, отказ от еды, невозможность удерживать позу (сидеть, ходить).

#### **Анамнез заболевания**

Из анамнеза известно, что за 11 дней до появления вышеописанных симптомов ребенок был вакцинирован адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной, вечером в день вакцинации отмечены подъем температуры до 38 °С, болезненность в месте инъекции. Фебрильная температура сохранялась в течение трех последующих дней, родители лечили мальчика самостоятельно антигистаминными и нестероидными противовоспалительными препаратами. На третьи сутки состояние ребенка улучшилось, температура не повышалась, болезненность в месте инъекции уменьшилась.

Через 7 дней отмечен контакт с предположительно инфекционным больным (в семье заболел старший ребенок – отмечались катаральные проявления, папулезная сыпь). На следующий день у пациента появилась экзантема аналогичного характера на голенях с последующим повышением температуры до 38 °С. По прошествии суток экзантема регрессировала, сохранялась температура до 38,8 °С, отмечена двукратная рвота. На следующий день утром на фоне сохранявшейся субфебрильной лихорадки заметили тремор в конечностях, появились аномальные быстрые разнонаправленные движения глазных яблок, нарушение поведения в виде общего беспокойства, двигательной расторможенности, агрессивности, расстройства сна. Данные симптомы нарастали. Ребенок госпитализирован, начата противовирусная терапия. В последующие дни на фоне нормальной температуры тела сохранялся тремор конечностей, мальчик стал неустойчиво сидеть, перестал ходить, отказывался от приема пищи. В связи с нарастанием неврологической симптоматики пациент переведен в отделение детской реанимации для проведения интенсивной терапии.

#### **Анамнез жизни**

Ребенок от пятой беременности, третьих родов (первые две беременности закончились выкидышами, третья и четвертая – сестра 8 лет и брат 4 лет, здоровы). Настоящая беременность протекала на фоне анемии, токсикоза, артериальной гипертензии, гестационного сахарного диабета, хронической фетоплацентарной недостаточности. Проводилась антенатальная профилактика фоновой патологии. Роды в 37 недель путем экстренного кесарева сечения по поводу преэклампсии. Вес

при рождении 2660 г, длина тела – 49 см. Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Вакцинирован БЦЖ в родильном доме. Психомоторное развитие соответствовало возрастным нормам. Матери 36 лет, отцу 38 лет. Родители здоровы. Наблюдается педиатром по поводу избыточной массы тела, отмечаются частые острые респираторные вирусные инфекции, рецидивы хронического двустороннего экссудативного среднего отита, аденоиды 3-й степени.

#### **Неврологический статус на 4-й день болезни**

Состояние пациента тяжелое за счет выраженной подкорково-мозжечковой недостаточности, гиперкинетического синдрома. Ребенок в сознании, на осмотр реагирует плачем, беспокойством. Глазные щели и зрачки симметричны, реакции зрачков на свет и конвергенцию сохранены. Непостоянный сходящийся страбизм, ограничены движения глазных яблок вверх. Постоянные хаотичные неритмичные подергивания глазных яблок, усиливающиеся при беспокойстве и изменении точки фиксации взгляда. Периодически – трепетание век. Лицо в покое симметрично, при мимических движениях отмечаются миоклонии в лицевой мускулатуре. Язык в полости рта по средней линии. Бульбарных нарушений нет. Миоклонии мышц туловища, плечевого пояса, проксимальных отделов конечностей, усиливающиеся в положении сидя, при попытках изменения положения тела. Мышечный тонус диффузно снижен, симметричен. Сухожильные рефлексы в руках и ногах высокие, с расширенными рефлексогенными зонами, симметричны. Симптом Бабинского с двух сторон. Менингеальных знаков нет. Выраженная статическая и динамическая атаксия, тремор головы, рук и ног, усиливающийся при беспокойстве. Речь дизартрична. Игровая деятельность отсутствует, приобретенные ранее навыки самообслуживания утрачены. На момент осмотра оценка по шкале Пранзателли составила 11 баллов.

На основании характерного сочетания симптомов – опсоклонуса, миоклонуса, атаксии, психоэмоциональных и диссомнических нарушений – выставлен клинический диагноз «СОМ (энцефалопатия Кинсбурна)».

#### **Дифференциальная диагностика**

Проводилась дифференциальная диагностика с энцефалитом вирусной этиологии с поражением подкорковых структур и мозжечка, дегенеративным заболеванием нервной системы. Для исключения паранеопластического генеза СОМ диагностический поиск опухолевого субстрата включал различные методы визуализации, вклю-

чая мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) всего тела с болюсным усилением, УЗИ брюшной полости. Проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием и МСКТ с болюсным усилением головного мозга и всех отделов спинного мозга. Отмечены симметричное расширение затылочных рогов боковых желудочков, ретроцеребеллярная киста 20×7×10 мм. Других изменений со стороны вещества головного мозга и его структур не выявлено. Паранеопластические антитела к нейрональным ядрам не выявлены.

Общие клинические анализы крови, мочи – без патологических изменений. Выявлено повышение содержания в крови лактатдегидрогеназы до 384 ЕД/л (170–378 ЕД/л), другие общие биохимические показатели – в пределах нормальных значений. Исследование спинно-мозговой жидкости патологии не выявило. Исследование ликвора методом ПЦР – антигены *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, вируса Эпштейна – Барр не выявлены. При исследовании отделяемого из зева и носа на микрофлору *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, грибы рода *Candida* не выделены. В рамках дальнейшего обследования с участием онколога рекомендовано исследование крови для выявления нейроспецифической енолазы, крови и мочи на катехоламины, скинтиграфия.

По результатам ЭКГ выявлена синусовая тахикардия до 157 в 1 мин. Электрическая ось сердца – вертикальная, преобладают потенциалы правого желудочка. При электромиографии признаков мышечного, неврального, переднерогового поражения не обнаружено. Глазное дно без патологии. ЭЭГ сна и бодрствования выявила умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга, эпилептиформную активность в период бодрствования в виде комплексов «острая – медленная волна» в центрально-теменно-височной области билатерально, что послужило основанием для рассмотрения эпилептического генеза СОМ в дифференциально-диагностическом аспекте и назначения противоэпилептической терапии с учетом представленных в литературе особенностей патогенеза и положительного опыта применения антиконвульсантов в отдельных случаях СОМ [25].

### Результаты лечения

Проведено лечение: амписид (ампициллин + сульбактам) 0,5 г 3 раза в день внутривенно в течение 5 дней; иммуновенин (Иммуноглобулин человека нормальный) 25 мл внутривенно капельно ежедневно в течение 5 дней; дексаметазон внутривенно капельно 9 мг в сутки (из расчета 20

мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела) в течение трех дней; клоназепам 0,005 г 2 раза в день внутрь; фенобарбитал 0,01 г 3 раза в день. На фоне терапии отмечена положительная динамика в виде улучшения самочувствия, уменьшения выраженности миоклоний лицевой мускулатуры, туловища и конечностей, ребенок стал увереннее сидеть, вставать на ножки, пытаться ходить при поддержке. Проявления опсоклонуса отмечались в значительно меньшем объеме. В течение месяца наблюдалась дальнейшая положительная динамика, восстановилась игровая деятельность. Сохранились нарушения сна – трудности при засыпании, беспокойство, вздрагивание во сне, частые пробуждения с плачем. Выписан домой в стабильном состоянии. При повторном осмотре через 3 мес. от начала заболевания сохранялись эпизодический опсоклонус при отведении глазных яблок, диффузная мышечная гипотония, непостоянные патологические стопные рефлексы, диссомния. Темпы психомоторного и речевого развития восстановлены. Учитывая купирование неврологической симптоматики, в течение 3 мес. проведено постепенное снижение приема антиконвульсантов до полной отмены.

В рамках дальнейшего наблюдения с целью исключения рецидива СОМ, развития онкопатологии ребенок регулярно обследуется в течение 5 лет. МРТ головного мозга, проведенная через 2 года 3 мес. и через 3 года 6 мес. после первичного обращения, патологических изменений головного мозга не выявила. Признаков наличия опухолевого субстрата при проведении МРТ всего тела и УЗИ органов брюшной полости не обнаружено. Состояние ребенка через 4 года 11 мес. от начала заболевания удовлетворительное, наблюдается педиатром амбулаторно в связи с избыточной массой тела и частыми острыми респираторными инфекциями. Проведение ЭЭГ амбулаторно через год и через 2 года 3 мес. после начала заболевания не выявило эпилептической активности.

### Неврологический статус через 4 года 10 мес. после начала заболевания

При осмотре ребенок активно вступает в контакт, отвечает на вопросы, выполняет просьбы. Динамика глазных яблок в полном объеме, при быстром переводе взгляда на предмет периодически возникают кратковременные хаотичные движения глазных яблок, нистагма нет. Зрачки равны, реакции зрачков на свет и конвергенцию сохранены. Отмечается легкая асимметрия носогубных складок при мимических движениях  $s \leq d$ . Бульбарных нарушений нет. Мышечный тонус не изменен, симметричен. Сухожильные рефлексы в конечностях умеренной живости, равны. Поход-

ка, мелкая моторика – не нарушены. Психоречевое развитие соответствует возрасту.

## Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует типичное сочетание характерных для СОМ симптомов и последовательность их развития. Появлению неврологических симптомов предшествовали отмеченные в анамнезе последовательные эпизоды иммунизации, общеинфекционных проявлений, контакта с предположительно инфекционным больным с экзантемой. Данные факторы действовали в течение короткого временного периода и могли в совокупности стать причиной развития иммунопатологического процесса с поражением нервной системы. Детальное обследование не позволило выявить инфекционный агент, однако инфекционное начало болезни, которое отчетливо прослеживается в анамнезе, позволяет расценивать СОМ как параинфекционный. Особенностью данного случая является наличие признаков эпилептической активности на ЭЭГ, требующее интерпретации и определения терапевтической тактики. Вопросы возможного эпилептического генеза миоклоний отражены в современных исследованиях. В литературе дискутируется клиническая схожесть миоклоний при СОМ и тонико-клонических судорог, которые могут ошибочно расцениваться как эпилепсия или эпилептический статус [22].

Результаты нейрофизиологических исследований подтвердили участие коры головного мозга и корково-мозжечковых связей в патогенезе СОМ, однако изменения на ЭЭГ при СОМ неспецифичны и свидетельствуют о неэпилептическом генезе миоклоний [23]. Вместе с тем патофизиологические механизмы дисфункции мозжечка и его стволовых связей, участвующих в генерации саккад при опсоклонусе, изучены недостаточно и не исключают возможной чувствительности к противосудорожным препаратам [24]. При использовании противосудорожных препаратов при СОМ в ряде наблюдений отмечался положительный эффект [25]. Однако имеются сообщения об индуцирующем развитии СОМ-эффекта при применении ламотриджина [26]. Данный аспект патогенетической терапии основан на единичных наблюдениях и требует дальнейшего изучения. В представленном случае эпилептическая активность на ЭЭГ не проявлялась клинически – в анамнезе указания на какие-либо пароксизмальные состояния отсутствовали, в течение настоящего заболевания двигательные феномены ограничивались рамками СОМ, поэтому противосудорожная терапия представля-

ется оправданной только в период выраженных клинических проявлений. Последующее наблюдение и повторные исследования биоэлектрической активности головного мозга не выявили дисфункции эпилептического характера.

Основным направлением в лечении данного пациента была иммуносупрессивная терапия в виде сочетания дексаметазона и внутривенного введения иммуноглобулина, которая показала эффективность в виде быстрого регресса клинических симптомов на фоне короткого курса. Необходимо отметить сохранявшийся резерв интенсивности иммуносупрессивной терапии в виде адренокортикотропного гормона, который также может применяться при СОМ в различных сочетаниях с иммуноглобулином и кортикостероидами [27]. Иммуносупрессивная терапия не исключает возникновения рецидивов СОМ и развития нейроblastомы в будущем, что определяет необходимость длительного наблюдения и регулярного обследования с применением современных методов визуализации [4, 20, 27]. В описанном случае достигнута стойкая клиническая ремиссия СОМ в течение пяти лет. При этом сохраняются легкие проявления опсоклонуса, не влияющие на качество жизни, адаптационные возможности, моторное и психоречевое развитие.

## Заключение

Таким образом, эффективность иммуносупрессивной терапии подтверждает важную патогенетическую роль иммунопатологических процессов в развитии СОМ. Необходимость всестороннего изучения долгосрочных последствий данной патологии определяется риском формирования стойкого неврологического дефицита, развития других иммунопатологических состояний, рецидива СОМ, онкопатологии. Диагностика и определение стратегии лечения СОМ у детей являются сложной междисциплинарной проблемой, требующей длительного взаимодействия и преемственности специалистов различного профиля.

## Список литературы / References

1. Meira A.T., de Moraes M.P.M., Ferreira M.G., Franklin G.L., Rezende Filho F.M., Teive H.A.G., Barsottini O.G.P., Pedrosa J.L. Immune-mediated ataxias: Guide to clinicians. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2023;117:105861. doi: 10.1016/j.parkreldis.2023.105861
2. Bhatia P., Heim J., Cornejo P., Kane L., Santiago J., Kruer M.C. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children. *J. Neurol.* 2022;269(2):750–757. doi: 10.1007/s00415-021-10536-3

3. Pranzatelli M.R., Tate E.D., McGee N.R. Multifactorial analysis of opsoclonus-myoclonus syndrome etiology (“Tumor” vs. “No tumor”) in a cohort of 356 US children. *Pediatr. Blood. Cancer.* 2018;65(8):e27097. doi: 10.1002/pbc.27097
4. Hsu M., Tejani I., Shah N., Olaosebikan R., Kumar A., Naik S. Review of opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome in pediatric patients. *Children (Basel).* 2024;11(3):367. doi: 10.3390/children11030367
5. Monzani N.A., Corsello A., Tagliabue C., Pinzani R., Mauri E., Agostoni C., Milani G.P., Dilena R. Early acute cerebellar ataxia after meningococcal B vaccine: a case report of a 7-month-old infant and a review of the literature. *Ital. J. Pediatr.* 2023;49(1):61. doi: 10.1186/s13052-023-01480-1
6. Gurkas E., Gucuyener K., Yilmaz U., Havalı C., Demir E. Opsoclonus-myoclonus syndrome following rotavirus gastroenteritis. *Pediatr. Int.* 2014;56(6):e86–e87. doi: 10.1111/ped.12433
7. Syrbe S., Merckenschlager A., Bernhard M.K., Grosche J., Liebert U.G., Hirsch W., Härtig W. Opsoclonus-myoclonus syndrome after adenovirus infection. *Springerplus.* 2015;4:636. doi: 10.1186/s40064-015-1429-1
8. Shah N.S., Pathak J., Shah P.C., Bharmal U.F., Ansari M.I. A rare case of opsoclonus myoclonus ataxia syndrome post viral illness. *Cureus.* 2023;15(6):e40396. doi: 10.7759/cureus.40396
9. Adamaszek M., Langner S., Mehrholz J., Heinrich A. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome due to Covid-19. *Cerebellum.* 2024;23(3):1245–1248. doi: 10.1007/s12311-023-01610-9
10. Yang J.C., Zekavaty S., Rossi R.D., Mahmoud S.Y. Unique magnetic resonance imaging findings in opsoclonus-myoclonus syndrome secondary to the West Nile virus. *Cureus.* 2024;16(8):e67932. doi: 10.7759/cureus.67932
11. Bhalodiya D., Rathore C., Gupta V., Prakash S., Pathak K. “Dancing eye, dancing feet” in cerebral malaria: A rare association. *Neurol. India.* 2018;66(2):543–545. doi: 10.4103/0028-3886.227326
12. Cardesa-Salzmann T.M., Mora J., García Cazorla M.A., Cruz O., Muñoz C., Campistol J. Epstein-Barr virus related opsoclonus-myoclonus-ataxia does not rule out the presence of occult neuroblastic tumors. *Pediatr. Blood. Cancer.* 2006;47(7):964–967. doi: 10.1002/pbc.20573
13. Cannilla H., Messe M., Girardin F., Borruat F.X., Bally J.F. Drug- and toxin-induced opsoclonus – a systematized review, including a case report on amantadine-induced opsoclonus in multiple system atrophy. *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (NY).* 2024;14:23. doi: 10.5334/tohm.832
14. Desai J., Mitchell W.G. Acute cerebellar ataxia, acute cerebellitis, and opsoclonus-myoclonus syndrome. *J. Child. Neurol.* 2012;27(11):1482–1488. doi: 10.1177/0883073812450318
15. Федосеева И.Ф., Гончаренко А.В., Попонникова Т.В., Глебова И.В., Пиневи́ч О.С., Гончаренко В.А. Паранеопластический опсоклонус-миоклонус-синдром. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2024;124(12):165–170. doi: 10.17116/jnevro2024124121165
- Fedoseeva I.F., Goncharenko A.V., Poponnikova T.V., Glebova I.V., Pinevich O.S., Goncharenko V.A. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(12):165–170. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro2024124121165
16. Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю., Илясова О.В. Клинические наблюдения поздней младенческой и юношеской форм болезни Ниманна – Пика, тип С. *Бюлл. суб. мед.* 2017;16(3):210–217. doi: 10.20538/1682-0363-2017-3-210-217
- Fedoseeva I.F., Poponnikova T.V., Galieva G.Yu., Ilyasova O.V. Clinical observations of late infantile and juvenile forms of Niemann – Pick disease type C. *Byulleten’ sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2017;16(3):210–217. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-3-210-217
17. Rossi M., van der Veen S., Merello M., Tijssen M.A.J., van de Warrenburg B. Myoclonus-ataxia syndromes: a diagnostic approach. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2020;8(1):9–24. doi: 10.1002/mdc3.13106
18. Saini L., Dhawan S.R., Madaan P., Suthar R., Saini A.G., Sahu J.K., Sankhyan N. Infection-associated opsoclonus: a retrospective case record analysis and review of literature. *J. Child. Neurol.* 2020;35(7):480–484. doi: 10.1177/0883073820911327
19. Mitoma H., Manto M. Recent advances in diagnosis of immune-mediated cerebellar ataxias: novel concepts and fundamental questions on autoimmune mechanisms. *J. Neurol.* 2024;271(10):7046–7053. doi: 10.1007/s00415-024-12596-7
20. Rossor T., Yeh E.A., Khakoo Y., Angelini P., Hemingway C., Irani S.R., Schleiermacher G., Santosh P., Lotze T., Dale R.C., ... OMS Study Group. Diagnosis and management of opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children: an international perspective. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2022;9(3):e1153. doi: 10.1212/NXI.0000000000001153
21. Yıldırım M., Öncel İ., Bektaş Ö., Tanalı G., Şahin S., Kutluk T., Teber S., Anlar B. Clinical features and outcomes of opsoclonus myoclonus ataxia syndrome. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2022;41:19–26. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.09.002
22. Haden S.V., McShane M.A., Holt C.M. Opsoclonus myoclonus: a non-epileptic movement disorder that may present as status epilepticus. *Arch. Dis. Child.* 2009;94(11):897–899. doi: 10.1136/adc.2009.160044
23. Sakuma H., Shimizu Y., Saito Y., Sugai K., Inagaki M., Kaga M., Sasaki M. Electrophysiological evidence of cerebral dysfunction in childhood

opsoclonus-myoclonus syndrome. *Mov. Disord.* 2010;25(7):940–945. doi: 10.1002/mds.23084

24. Manto M., Triarhou L.C. Ocular dysmetria, flutter, and opsoclonus: refining the oculomotor deficits in cerebellar patients. *Cerebellum.* 2023;22(4):506–526. doi: 10.1007/s12311-022-01444-x

25. Paliwal V.K., Chandra S., Verma R., Kalita J., Misra U.K. Clonazepam responsive opsoclonus myoclonus syndrome: additional evidence in favour of fastigial nucleus disinhibition hypothesis?. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2010;117(5):613–615. doi: 10.1007/s00702-010-0366-y

26. Zouari R., Bouchaala W., Nsir S.B., Kamoun F., Triki C. Opsoclonus myoclonus induced by lamotrigine

toxicity. *Seizure.* 2021;91:247–250. doi: 10.1016/j.seizure.2021.06.021

27. Малевич О.Б., Ильина Е.С., Хомякова С.П., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Лохматова М.Е., Варфоломеева С.Р. Синдром опсоклонус-миоклонус у детей с нейрогенными опухолями: взгляд невролога. *Педиатрия.* 2019;98(2):221–226. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-221-226

Malevich O.B., Il'ina E.S., Homyakova S.P., Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Lochmatova M.E., Varfolomeeva S.R. Opsoclonus–myoclonus syndrome in children with neurogenic tumors: a view of a neurologist. *Pediatriya = Peditria.* 2019;98(2):221–226. [In Russian]. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-221-226

#### Сведения об авторах:

**Федосеева Ирина Фаисовна**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3692-5673, e-mail: irenfl@yandex.ru

**Попонникова Татьяна Владимировна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2894-3062, e-mail: ptv@kemsma.ru

**Урбан Елена Николаевна**, ORCID: 0009-0000-7213-8197, e-mail: dnookb42@rambler.ru

**Гончаренко Алексей Владимирович**, к.м.н., ORCID: 0009-0008-8805-6784, e-mail: alexkokob@gmail.com

#### Information about the authors:

**Irina F. Fedoseeva**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3692-5673, e-mail: irenfl@yandex.ru

**Tatiana V. Poponnikova**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2894-3062, e-mail: ptv@kemsma.ru

**Elena N. Urban**, ORCID: 0009-0000-7213-8197, e-mail: dnookb42@rambler.ru

**Alexey V. Goncharenko**, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0008-8805-6784, e-mail: alexkokob@gmail.com

Поступила в редакцию 06.12.2024

После доработки 30.01.2025

Принята к публикации 23.04.2025

Received 06.12.2024

Revision received 30.01.2025

Accepted 23.04.2025

## Клинический случай стимуляции области левой ножки пучка Гиса у пациентки с исходной апикальной правожелудочковой стимуляцией

Е.А. Протасова<sup>1,2</sup>, М.Е. Протасов<sup>1,2</sup>, В.Е. Бабокин<sup>1,2</sup>, Н.В. Фурман<sup>3,4</sup>, Н.А. Трофимов<sup>1,2</sup>,  
И.В. Карзакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский кардиологический диспансер Минздрава Чувашской Республики  
428020, г. Чебоксары, ул. Фёдора Гладкова, 29а

<sup>2</sup> Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова  
428015, г. Чебоксары, пр. Московский, 15

<sup>3</sup> Областной клинический кардиологический диспансер  
410039, г. Саратов, пр-д Крымский, 16

<sup>4</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского  
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

### Резюме

Имплантация электрокардиостимулятора является основным методом лечения брадиаритмий, таких как атрио-вентрикулярная и синоатриальная блокада. В настоящее время рутинной практикой является имплантация электрода электрокардиостимулятора в верхушку правого желудочка. Но ряд исследований, выполненных в последние годы, показывает негативные последствия постоянной правожелудочковой стимуляции. Электрическая и механическая диссинхрония, приводящая к аномальному сокращению желудочков, ведет к ремоделированию миокарда левого желудочка, что в свою очередь вызывает появление и прогрессирование симптомов сердечной недостаточности, появление предсердных аритмий и повышение смертности от сердечно-сосудистых причин. Стимуляция проводящей системы сердца является перспективным направлением в области лечения брадиаритмий, вызывая более физиологический ответ на стимуляцию через проводящую систему Гиса – Пуркинье. **Материал и методы.** Представлен клинический случай по изменению области постоянной кардиостимуляции у пациентки, имеющей полную атриовентрикулярную блокаду, ранее скорректированную электрокардиостимулятором. **Результаты.** Пациентке выполнено оперативное вмешательство, заключавшееся в замене электрокардиостимулятора с изменением области желудочковой стимуляции. В результате перехода с апикальной стимуляции на стимуляцию области левой ножки пучка Гиса самочувствие пациентки улучшилось: повысились толерантность к физической нагрузке, качество жизни и изменились некоторые показатели диссинхронии миокарда.

**Ключевые слова:** электрокардиостимуляция, стимуляция проводящей системы, стимуляция левой ножки пучка Гиса, диссинхрония миокарда, сердечная недостаточность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Протасова Е.А., e-mail: andrilena@yandex.ru

**Для цитирования.** Протасова Е.А., Протасов М.Е., Бабокин В.Е., Фурман Н.В., Трофимов Н.А. Карзакова И.В. Клинический случай стимуляции области левой ножки пучка Гиса у пациентки с исходной апикальной правожелудочковой стимуляцией. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):190–197. doi: 10.18699/SSMJ20250323

## A clinical case of the left bundle branch area stimulation in a patient with initial apical right ventricular pacing

Е.А. Protasova<sup>1,2</sup>, М.Е. Protasov<sup>1,2</sup>, V.E. Babokin<sup>1,2</sup>, N.V. Furman<sup>3,4</sup>, N.A. Trofimov<sup>1,2</sup>,  
I.V. Karzakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Cardiological Dispensary of Minzdrav of the Chuvash Republic

428020, Cheboksary, Fedora Gladkova st., 29a

<sup>2</sup> I.N. Ulyanov Chuvash State University

428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15

<sup>3</sup> Regional Clinical Cardiological Dispensary

410039, Saratov, Krymsky dr., 16

<sup>4</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

410012, Saratov, Bolshaya Kazachya st., 112

## Abstract

Pacemaker implantation is the primary treatment for bradyarrhythmias such as atrioventricular and sinoatrial block. Currently, it is a routine practice to implant a pacemaker's electrode into the apex of the right ventricle. However, a number of studies performed in recent years have shown the negative consequences of chronic right ventricular pacing. Electrical and mechanical dissynchrony, leading to abnormal ventricular contraction, leads to remodeling of the left ventricular myocardium, which in turn causes the appearance and progression of heart failure symptoms, the occurrence of atrial arrhythmias, and increased mortality from cardiovascular causes. Pacing of the heart's conduction system is a promising direction in the treatment of bradyarrhythmias, causing a more physiological response to stimulation through the His-Purkinje system. **Material and methods.** This article presents a clinical case of changing the area of permanent cardiac pacing in a patient with complete atrioventricular block, previously corrected with a pacemaker. **Results.** The patient underwent surgery, which consisted of replacing the pacemaker with a change in the ventricular stimulation area. As a result of the transition from apical stimulation to stimulation of the left bundle branch of the His bundle, the patient's well-being improved: exercise tolerance and quality of life increased, and some myocardial dyssynchrony indicators changed.

**Key words:** pacing, conduction system pacing, left bundle branch pacing, myocardial dissynchrony, heart failure.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Protasova E.A., e-mail: andrilena@yandex.ru

**Citation.** Protasova E.A., Protasov M.E., Babokin V.E., Furman N.V., Trofimov N.A., Karzakova I.V. A clinical case of the left bundle branch area stimulation in a patient with initial apical right ventricular pacing. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):190–197. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250323

## Введение

Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) является наиболее эффективным средством лечения большинства брадиаритмий. Ежегодно по всему миру имплантируется более миллиона устройств [1, 2]. В России в 2022 г. было внедрено 53486 ЭКС, из них 48,2 % – по поводу атриовентрикулярной блокады (АВБ) [3]. Верхушка правого желудочка (ПЖ) является самым частым местом для установки электрода стимулятора. Данный метод доказал свою безопасность и стабильность в течение длительного времени, рекомендован современными международными рекомендациями, поскольку он связан с улучшением клинических исходов [4]. Но при этом традиционная электрокардиостимуляция ПЖ ассоциируется с аномальным возбуждением желудочков и явлениями диссинхронии, возникновением пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии [5]. Последняя приводит к значительному росту заболеваемости и смертности, сопровождается более частым развитием фибрилляции пред-

сердий, увеличением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Все это дало толчок к поиску альтернативных мест имплантации как однокамерных, так и двухкамерных ЭКС, а именно электрокардиостимуляции проводящей системы сердца: пучка Гиса и области левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ).

Исследования DAVID (the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator), BLOCK-HF (Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction) показали, что апикулярная стимуляция ПЖ связана с неблагоприятными результатами у пациентов с АВБ и легкой или умеренной сердечной недостаточностью [7]. Согласно результатам исследования MOST (the Mode Selection Trial), у пациентов с нормальной исходной продолжительностью комплекса QRS желудочковая стимуляция >40 % времени приводит к 2,6-кратному повышению риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности [8]. То есть неапикулярные участки стимуляции могут уменьшить диссинхронию желудочков и, следовательно

но, сохранить сократительную способность левого желудочка (ЛЖ), замедлить прогрессирование сердечной недостаточности.

В данной статье рассматривается клинический случай имплантации электрода в область ЛНПГ у пациентки с исходной апикальной стимуляцией ПЖ.

### Описание клинического случая

Пациентка В. 54 лет поступила в отделение хирургических методов лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции на плановую замену ЭКС в связи с истощением батареи. Первично пациентке 7 лет назад имплантирован стимулятор Apollo DR в режиме DDDR с электродом в апикальной позиции ПЖ по поводу преходящей полной АВБ, возникшей на фоне перенесенного острого миокардита невыясненной

этиологии. Сопутствующие заболевания: дислипидемия 2б типа, трикуспидальная регургитация 1–2-й степени. Сердечная недостаточность I стадии по Василенко – Стражеско, II функциональный класс по NYHA. У пациентки отсутствовала ишемическая болезнь сердца (при проведении коронарографии – коронарные артерии интактны) и гипертоническая болезнь.

На момент поступления больная предъявляла жалобы на общую слабость, одышку при умеренной физической нагрузке, подъеме по лестнице выше второго этажа. Пациентке выполнены стандартные клинические и биохимические исследования крови. В анализах выявлено повышение уровня холестерина до 6,5 ммоль/л, триглицеридов до 3,8 ммоль/л, снижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности до 1,11 ммоль/л, увеличение индекса атерогенности до 4,8. Остальные лабораторные показатели

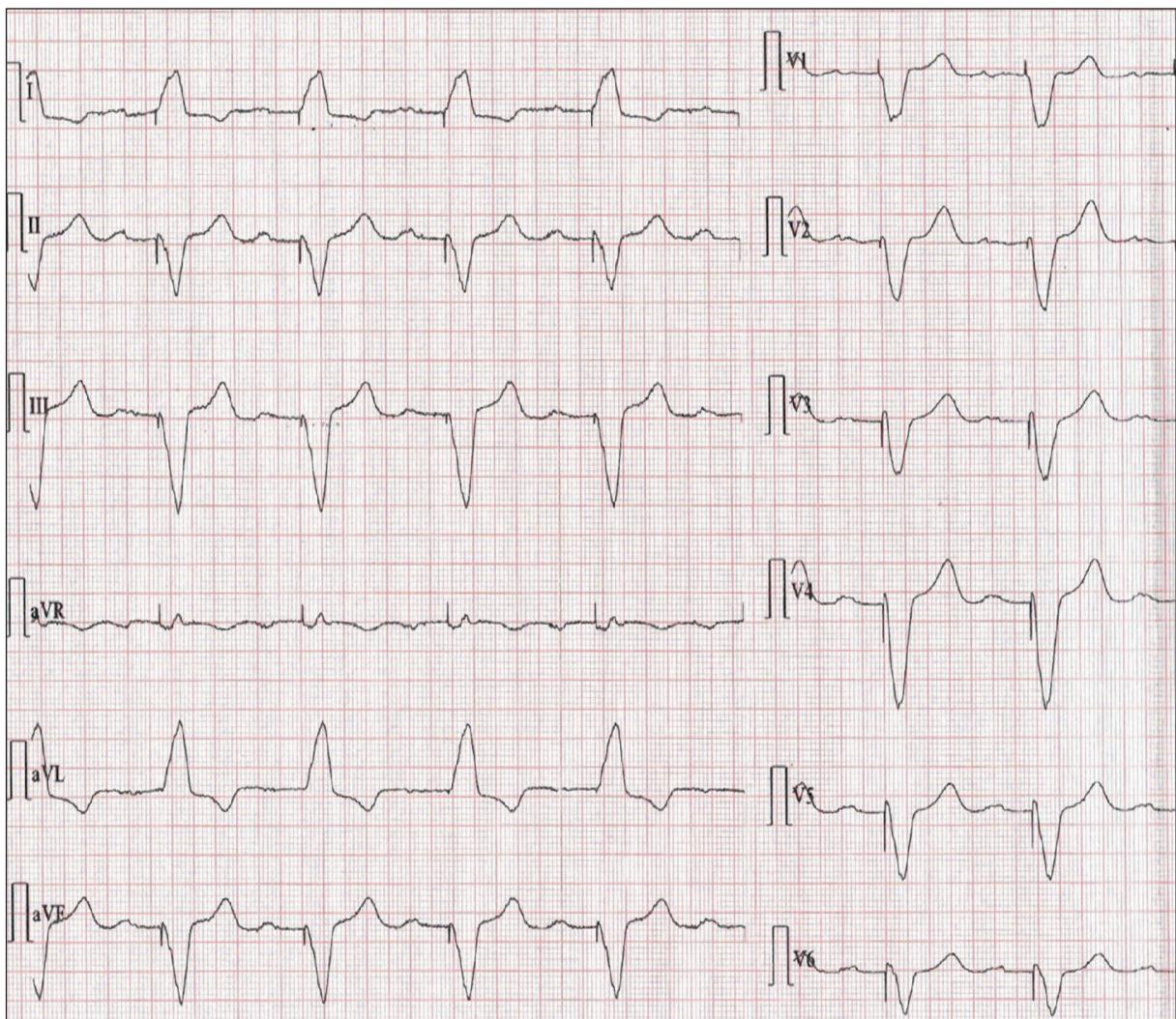


Рис. 1. ЭКГ до замены желудочкового электрода с апикальной позицией на область ЛНПГ

Fig. 1. ECG before replacing the ventricular electrode with an apical position in the area of the left leg of the His bundle

оставались в норме. Концентрация мозгового натрийуретического гормона – 112 пг/мл, что соответствовало норме. Снята ЭКГ в 12 стандартных отведениях – ритм ЭКС, Р-синхронизированная желудочковая стимуляция, ЧСС – 85 в минуту, QRS – 0,15 мс (рис. 1).

При эхокардиографии помимо стандартной оценки размеров полостей сердца, сократительной функции, состояния клапанного аппарата, наличия легочной гипертензии оценены параметры диссинхронии миокарда, а именно: интервал предызгнания в аорту (aortic pre-ejection time interval, APEI) и легочную артерию (pulmonary pre-ejection time interval, PPE), межжелудочковая задержка (interventricular delay, IVD), индекс производительности миокарда (myocardial performance index, MPI), глобальная продольная деформация (global longitudinal strain, GLS), АВ диссинхрония, септально-латеральная задержка (tissue synchronization using tissue doppler imaging, Ts TDI) (табл. 1). Для оценки функционального

класса сердечной недостаточности выполнен тест с 6-минутной ходьбой, с целью оценки качества жизни пациентке предложено заполнить опросник EQ-5D. После проведенного обследования и измерения параметров стимулятора выставлены показания для замены ЭКС и предложено выполнить оперативное вмешательство.

В ходе оперативного вмешательства проводилось непрерывное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях с использованием электрофизиологической системы Biotok Unity (Биоток, РФ). Исходно до операции наблюдалась морфология апикальной стимуляции ПЖ с длительностью QRS 154 мс. Вмешательство выполнялось под местной анестезией 2%-м раствором ропивакаина. После выполнения разреза кожи и подкожной клетчатки в левой подключичной области первым этапом произведена пункция левой подключичной вены по Сельдингеру, в полость сердца проведен электрод Solia S53 (Biotronik, ФРГ). Для позиционирования электрода в средний отдел

Таблица 1. Данные опросника EQ-5D, теста с 6-минутной ходьбой, эхокардиографии

Table 1. Data of EQ-5D questionnaire, 6-minute walking test, echocardiography

| Показатель   | До операции                   | После операции                |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Тест с 6-минутной ходьбой, м   | 518                           | 962                           |
| Опросник EQ-5D (шкала здоровья), баллы   | 65                            | 85                            |
| Подвижность  | Некоторые трудности           | Не испытываю                  |
| Уход за собой  | Некоторые трудности           | Не испытываю                  |
| Повседневная деятельность  | Некоторые трудности           | Не испытываю                  |
| Боль/дискомфорт  | Умеренная боль или дискомфорт | Умеренная боль или дискомфорт |
| Тревога и депрессия  | Умеренная тревога и депрессия | Не испытываю                  |
| Фракция выброса по Симпсону, %   | 61                            | 61                            |
| Размер левого предсердия, см   | 3,6                           | 3,6                           |
| Конечно-диастолический размер ЛЖ, см   | 4,6                           | 4,6                           |
| Конечно-систолический размер ЛЖ, см  | 2,9                           | 2,9                           |
| Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл  | 97,34                         | 97,34                         |
| Конечно-систолический объем ЛЖ, мл   | 32,21                         | 32,21                         |
| Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.  | 15                            | 14                            |
| APEI, мс   | 110                           | 279                           |
| PPEI, мс   | 112                           | 282                           |
| IVD, мс  | 2                             | 3                             |
| MPI  | 0,55                          | 0,52                          |
| Митральная регургитация (скорость регургирующего потока / скорость потока в левом предсердии), % | 20                            | 20                            |
| GLS, %   | -12,6                         | -13                           |
| АВ-диссинхрония %  | 48                            | 54                            |
| Время достижения максимальной пиковой скорости, мс   |                               |                               |
| Межжелудочковая перегородка (МЖП)  | 117                           | 165                           |
| Латеральная стенка   | 191                           | 188                           |
| Ts TDI, мс   | 74                            | 23                            |

МЖП использовался модифицированный стилет с двумя изгибами: первый, больший – в направлении ПЖ, второй, меньший – для позиционирования электрода перпендикулярно МЖП. Контроль позиции осуществлялся с помощью рентгеноскопии в правой и левой 30-градусных косых проекциях. Произведено монополярное стимуляционное картирование МЖП, после обнаружения характерной морфологии фиксирующая спираль электрода высвобождена и заблокирована. Далее электрод был погружен в МЖП. В ходе интра-септального продвижения электрода выполнялась непрерывная стимуляция в монополярном режиме с амплитудой 1,5 В, длительностью 0,4 с. После достижения критериев стимуляции ЛНПГ в монополярном режиме также была оценена эффективность стимуляции в биполярном режиме. При отсутствии стимуляции ЛНПГ в биполярном режиме произведены дополнительные вращения электрода для более глубокого его продвижения. После достижения финальной позиции электрода стилет удален, электрод фиксирован к мягким тканям (рис. 2).

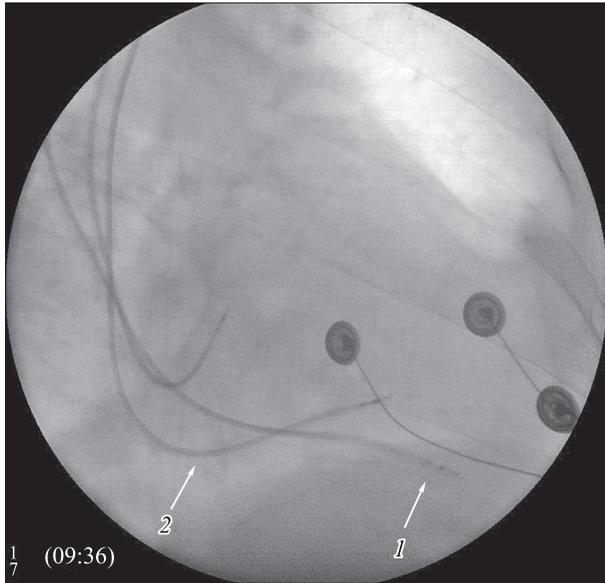
Затем был выделен старый желудочковый электрод и полностью удален тракцией. Электро-

ды подключены к электрокардиостимулятору Apollo DR (Кардиоэлектроника, РФ), ЭКС погружен в ложе в подкожной клетчатке. Рана ушита рассасывающейся нитью и внутривожным швом. Установлен режим стимуляции DDD с базовым интервалом стимуляции 1000 мс, АВ-задержка запрограммирована в 100 мс. Остальные параметры кардиостимуляции отражены в табл. 2. После операции порог стимуляции составил 0,6 В, амплитуда собственного сигнала 12 мВ, сопротивление электрода 540 Ом, комплекс QRS имел продолжительность 100 мс (рис. 3). Интраоперационных осложнений не было.

На третьи сутки после операции пациентке выполнены повторная ЭКГ, эхокардиография с определением дополнительных параметров диссинхронии, а также тест с 6-минутной ходьбой и заполнен опросник EQ-5D (см. табл. 1). После смены области стимуляции с апикальной на область ЛНПГ произошло сужение комплекса QRS со 150 до 100 мс (физиологическое значение), в рамках прохождения теста 6-минутной ходьбы повысилась толерантность к физической нагрузке (прирост составил 53,8 %), согласно опроснику EQ-5D улучшилось качество жизни, по данным эхокардиографии улучшились показатели АВ-диссинхронии. По остальным параметрам значительных изменений не обнаружено.

## Обсуждение

Правожелудочковая апикальная стимуляция может оказывать пагубное влияние на функцию ЛЖ из-за аномальной электрической активации ЛЖ. Она изменяет последовательность сокращения миокарда и снижает эффективность механической работы, вызывая временную асинхронность и потерю энергии из-за раннего возбуждения септальных областей во время изометрического сокращения и поздней активации боковых сегментов в период раннего диастолического расслабления [9]. Импульс деполяризации распространяется через медленно проводящий



**Рис. 2.** Интраоперационная флуороскопия; 1 – старый желудочковый электрод в апикальной позиции, который в дальнейшем был удален, 2 – желудочковый электрод, расположенный в области ЛНПГ

**Fig. 2.** Intraoperative fluoroscopy; 1 – the old ventricular electrode in the apical position, which was later removed, 2 – the ventricular electrode located in the area of the left leg of the His bundle

**Таблица 2.** Параметры кардиостимуляции

**Table 2.** Pacing parameters

| Параметр                             | A    | V    |
|--------------------------------------|------|------|
| Амплитуда стимулирующего импульса, В | 1,5  | 2,5  |
| Полярность стимуляции                | Моно | Моно |
| Чувствительность, мВ                 | 1,0  | 5    |
| Полярность чувствительности          | Би   | Би   |
| Импеданс электрода, Ом               | 520  | 540  |

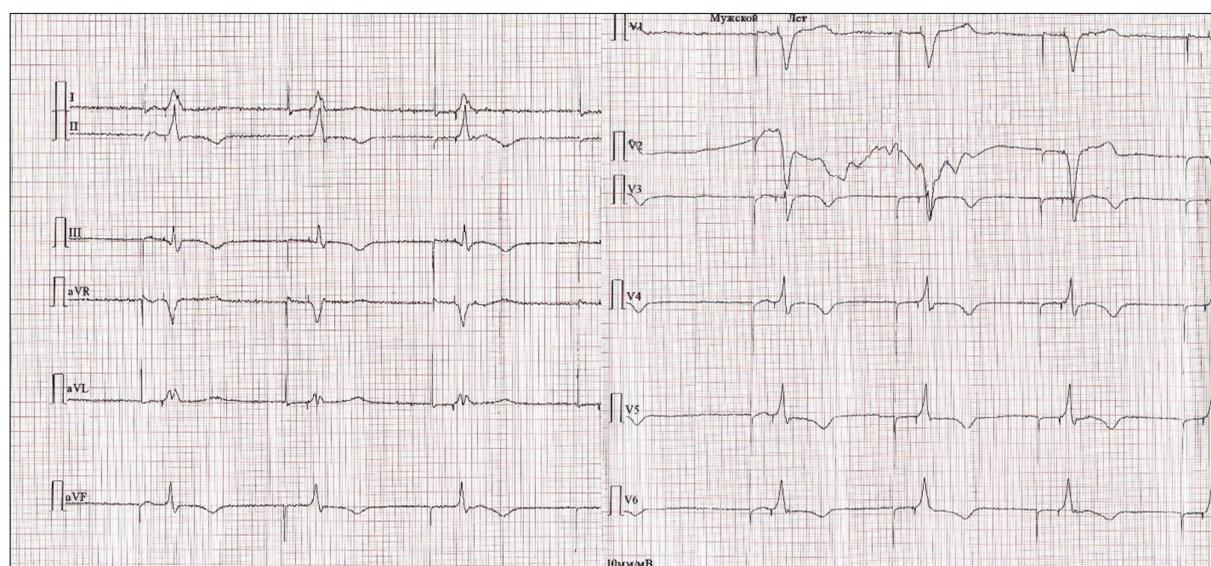


Рис. 3. ЭКГ после замены желудочкового электрода с апикальной позицией на область ЛНПГ

Fig. 3. ECG after replacement of the ventricular electrode with an apical position in the area of the left leg of the His bundle

миокард, а не через систему Гиса–Пуркинье, что приводит к неоднородности электрического и механического возбуждения ЛЖ [10].

В.К. Fornwalt et al. оценили влияние апикальной электрокардиостимуляции ПЖ на систолическую диссинхронию, используя тканевую доплеровскую визуализацию у 14 пациентов с нормальной структурой и насосной функцией сердца. После одноминутной стимуляции верхушки ЛЖ отмечена значительная систолическая диссинхрония ЛЖ по сравнению с синусовым ритмом (с 49,28 до 94,47 мс) [11]. F. Fang et al. продемонстрировали, что механическая диссинхрония ЛЖ, проявляющаяся на ранних стадиях после начала апикальной стимуляции ПЖ, связана с последующим снижением фракции выброса [12]. Поскольку стимуляция области ЛНПГ не изменяет физиологическую проводимость импульса, она может поддерживать быструю и синхронную активацию ЛЖ, тем самым благоприятно влияя на сократительную способность и, возможно, в долгосрочной перспективе увеличивать фракцию выброса, снижать митральную регургитацию и препятствовать прогрессированию сердечной недостаточности. При этом стимуляция проводящей системы сердца имеет ряд нюансов, таких как сложность интраоперационного позиционирования электрода, вопрос стабильности электрода, высокий порог стимуляции и, как следствие, снижение сроков работы батареи [13, 14].

## Заключение

У пациентки с исходно сохранной сократительной способностью ЛЖ замена области постоянной стимуляции с апикальной правожелудочковой на область ЛНПГ привела к улучшению качества жизни, а также повысила толерантность к физической нагрузке. Хочется отметить, что у пациентки с изначальным удовлетворительным соматическим статусом (сохранная фракция выброса (61 %), нормальный уровень мозгового натрийуретического гормона, отсутствие застойной сердечной недостаточности, высокий функциональный класс по NYHA) произошло повышение толерантности к физической нагрузке после лишь изменения области стимуляции желудочков. Для оценки влияния постоянной стимуляции области ЛНПГ на асинхронию миокарда, митральную регургитацию, изменение размеров полостей сердца и сократительной способности ЛЖ необходимо дальнейшее изучение на большей когорте пациентов и в течение длительных сроков наблюдения.

## Список литературы / References

1. Mond H.G., Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009-a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2011;34(8):1013–1027. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03150.x

2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Брадикардии и нарушения проводимости». Режим доступа: <https://clck.ru/3LuQJP>

Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines for «Bradyarrhythmias and conduction disorders». [In Russian]. Available at: <https://clck.ru/3LuQJP>

3. Голухова Е.З., Милюевская Е.Б., Филатов А.Г., Семёнов В.Ю., Прянишников В.В. Аритмология – 2023. Нарушения ритма сердца и проводимости. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2024. 212 с.

Golukhova E.Z., Milievskaia E.B., Filatov A.G., Semyonov V.Yu., Pryanishnikov V.V. Arrhythmology – 2023. Cardiac arrhythmias and conduction disorders. Moscow: NMIC SSH nam. A.N. Bakulev MZ RF, 2024. 212 p. [In Russian].

4. Burri H., Starck C., Auricchio A., Biffi M., Burri M., D'Avila A., Deharo J.C., Glikson M., Israel C., Lau C.P., ... Martins Oliveira M. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2021;23(7):983–1008. doi: 10.1093/europace/euaa367

5. Merchant F.M., Mittal S. Pacing induced cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020;31(1):286–292. doi: 10.1111/jce.14277

6. Cicchitti V., Radico F., Bianco F., Gallina S., Tonti G., de Caterina R. Heart failure due to right ventricular apical pacing: the importance of flow patterns. *Europace*. 2016;18(11):1679–1688. doi: 10.1093/europace/euw024

7. Wilkoff B.L., Cook J.R., Epstein A.E., Greene H.L., Hallstrom A.P., Hsia H., Kutalek S.P., Sharma A.; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288(24):3115–3123. doi: 10.1001/jama.288.24.3115

8. Curtis A.B., Worley S.J., Adamson P.B., Chung E.S., Niazi I., Sherfese L., Shinn T., Sutton M.S.; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block

(BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(17):1585–1593. doi: 10.1056/NEJMoa1210356

9. Sweeney M.O., Hellkamp A.S., Ellenbogen K.A., Greenspon A.J., Freedman R.A., Lee K.L., Lamas G.A.; MODE Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107(23):2932–2937. doi: 10.1161/01.CIR.0000072769.17295.B1

10. Prinzen F.W., Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2002;25(4 Pt. 1):484–498. doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.00484.x

11. Fornwalt B.K., Cummings R.M., Arita T., Delfino J.G., Fyfe D.A., Campbell R.M., Strieper M.J., Osinski J.N., Frias P.A. Acute pacing-induced dyssynchronous activation of the left ventricle creates systolic dyssynchrony with preserved diastolic synchrony. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008;19(5):483–488. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.01079.x

12. Fang F., Zhang Q., Chan J.Y., Razali O., Azlan H., Chan H.C., Sanderson J.E., Xie J.M., Yu C.M. Early pacing-induced systolic dyssynchrony is a strong predictor of left ventricular adverse remodeling: analysis from the Pacing to Avoid Cardiac Enlargement (PACE) trial. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(2):723–728. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.08.005

13. Delgado V., Tops L.F., Trines S.A., Zepfenfeld K., Marsan N.A., Bertini M., Holman E.R., Schalij M.J., Bax J.J. Acute effects of right ventricular apical pacing on left ventricular synchrony and mechanics. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009;2(2):135–145. doi: 10.1161/CIRCEP.108.814608

14. Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Криволапов С.Н., Перевозникова Ю.Е., Сморгон А.В., Картофелева Е.О. Первый опыт Гиссиальной кардиостимуляции у педиатрических пациентов. *Вестн. аритмол.* 2024;31(3):25–32. doi: 10.35336/VA-1334

Dzhaffarova O.Yu., Svintsova L.I., Krivolapov S.N., Perevznikova Yu.E., Smorgon A.V., Kartofeleva E.O. First experience of His bundle pacing in pediatric patients. *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3):25–32. [In Russian]. doi: 10.35336/VA-1334

#### Сведения об авторах:

**Протасова Елена Анатольевна**, ORCID: 0009-0004-5338-2994, e-mail: andrilena@yandex.ru

**Протасов Михаил Евгеньевич**, к.м.н., ORCID: 0009-0004-5914-5973, e-mail: meprotasov@yandex.ru

**Бабкин Вадим Егорович**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2788-8762, e-mail: babokin@bk.ru

**Фурман Николай Викторович**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5686-6431, e-mail: furmanik@yandex.ru

**Трофимов Николай Александрович**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1975-5521, e-mail: nikolai.trofimov@mail.ru

**Карзакова Изольда Валерьевна**, e-mail: isoldakarz@rambler.ru

**Information about the authors:**

**Elena A. Protasova**, ORCID: 0009-0004-5338-2994, e-mail: andrilena@yandex.ru

**Mikhail E. Protasov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0004-5914-5973, e-mail: meprosov@yandex.ru

**Vadim E. Babokin**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2788-8762, e-mail: babokin@bk.ru

**Nikolay V. Furman**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5686-6431, e-mail: furmanik@yandex.ru

**Nikolay A. Trofimov**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1975-5521, e-mail: nikolai.trofimov@mail.ru

**Izolda V. Karzakova**, e-mail: isoldakarz@rambler.ru

*Поступила в редакцию 30.01.2025*

*После доработки 09.04.2025*

*Принята к публикации 08.05.2025*

*Received 30.01.2025*

*Revision received 09.04.2025*

*Accepted 08.05.2025*

## Парентеральное питание через венозную порт-систему у пациентов с синдромом короткой кишки (обзор литературы и описание клинического случая)

А.А. Репин<sup>1</sup>, М.А. Мельников<sup>1</sup>, С.Е. Каторкин<sup>2</sup>, С.Ю. Бондаренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Клиники Самарского государственного медицинского университета Минздрава России  
443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165б

<sup>2</sup> Самарский государственный медицинский университет Минздрава России  
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

### Резюме

Синдром короткой кишки – редкое заболевание, возникающее после удаления большей части тонкой кишки или из-за аномалий развития в эмбриональном периоде. Такие пациенты нуждаются в длительном лечении, жизненно необходимой составляющей которого является парентеральное питание (ПП). Для осуществления ПП требуется постоянный сосудистый доступ, проблема выбора которого всегда является актуальной темой из-за рисков различных осложнений. Венозная порт-система – оптимальный вид сосудистого доступа для ПП в связи с низким уровнем интраоперационных и послеоперационных осложнений и простотой эксплуатации. Цель исследования – представить клинический случай имплантации венозной порт-системы и ее использование в качестве сосудистого доступа для ПП пациента с синдромом короткой кишки. **Клинический случай.** Пациент Г., 30 лет, с диагнозом: «Состояние после аппендэктомии от 24.03.2023, лапаротомии, адгезиолизиса от 30.04.2023. Состояние после 9 санационных релапаротомий по поводу третичного перитонита. Синдром короткой кишки (дистальный): резекция дистального участка подвздошной кишки по поводу перфораций тонкой кишки с формированием высокой еюностомы на расстоянии 90 см от связки Трейтца (резидуальный отросток 90 см). Кишечная недостаточность III типа, синдром нарушения всасывания 2-й степени, тяжелое течение. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Гипоальбуминемия, гипопротеинемия». В Клиниках Самарского государственного медицинского университета выполнена имплантация венозной порт-системы в верхнюю полую вену через правую внутреннюю яремную вену с расположением камеры в правой подключичной области. Выписан на амбулаторное долечивание в стабильном состоянии с положительной динамикой. **Заключение.** Использование венозной порт-системы в качестве доступа для ПП у тяжелых и астеничных пациентов с синдромом короткой кишки позволяет минимизировать осложнения, эффективно и удобно для обеспечения ПП.

**Ключевые слова:** синдром короткой кишки, сосудистый доступ, парентеральное питание, венозная порт-система, центральные венозные катетеры.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Репин А.А., e-mail: a168i@yandex.ru

**Для цитирования.** Репин А.А., Мельников М.А., Каторкин С.Е., Бондаренко С.Ю. Парентеральное питание через венозную порт-систему у пациентов с синдромом короткой кишки (обзор литературы и описание клинического случая). *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):198–207. doi: 10.18699/SSMJ20250324

## Parenteral nutrition through the venous port system in patients with short bowel syndrome (literature review and clinical case)

A.A. Repin<sup>1</sup>, M.A. Melnikov<sup>1</sup>, S.E. Katorkin<sup>2</sup>, S.Yu. Bondarenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinics of the Samara State Medical University of Minzdrav of Russia  
443079, Samara, Karla Marxa ave., 165b

<sup>2</sup> Samara State Medical University of Minzdrav of Russia  
443099, Samara, Chapaevskaya st., 89

## Abstract

**Introduction.** Short bowel syndrome is a rare disease that occurs after the removal of a large part of the small intestine or due to developmental abnormalities in the embryonic period. Such patients need long-term treatment, the vital component of which is parenteral nutrition (PN). PN requires constant vascular access, the problem of choosing which is always an urgent topic due to the risks of various complications. The venous port system is the optimal type of vascular access for PN due to the low level of intraoperative and postoperative complications and ease of operation. The aim of the study is to present a clinical case of venous port system implantation and its use as a vascular access for PN of a patient with short bowel syndrome. **Clinical case.** Patient G., 30 years old, with a diagnosis: “Condition after appendectomy on 24.03.2023, laparotomy, adhesiolysis on 30.04.2023. Condition after 9 sanitation relaparotomies for tertiary peritonitis. Short bowel syndrome (distal): resection of the distal ileum for small intestinal perforations with the formation of a high jejunostomy at a distance of 90 cm from the ligament of Treitz (residual process 90 cm). Intestinal failure type III, malabsorption syndrome stage 2, severe course. Severe protein-energy malnutrition. Hypoalbuminemia, hypoproteinemia”. Surgery was performed in the Clinics of Samara State Medical University: Implantation of the venous port system into the superior vena cava through the right internal jugular vein with the chamber located in the right subclavian region. He was discharged for outpatient follow-up treatment in a stable condition with positive dynamics. **Conclusions.** The use of the venous port system as an access for PN in severe and asthenic patients with short bowel syndrome minimizes complications, effectively and conveniently provides PN.

**Key words:** short bowel syndrome, vascular access, parenteral nutrition, venous port system, central venous catheters.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Repin A.A., e-mail: a168i@yandex.ru

**Citation.** Repin A.A., Melnikov M.A., Katorkin S.E., Bondarenko S.Yu. Parenteral nutrition through the venous port system in patients with short bowel syndrome (literature review and clinical case). *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):198–207. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250324

## Введение

У пациентов, перенесших обширные хирургические вмешательства, такие как резекция тонкой кишки с длиной оставшейся тонкой кишки менее 180–200 см или с врожденной патологически уменьшенной длиной кишечника, развивается редкий патологический синдром – синдром короткой кишки (СКК). Из-за укороченной длины кишечника нарушена его функция. Уменьшение площади слизистой оболочки кишечника играет роль в патогенезе развития характерных симптомов, возникающих при недостаточности питательных веществ, изменении электролитного состава, потере микроэлементов, витаминов. Наиболее яркими симптомами кишечной недостаточности являются мальдигестия и/или мальабсорбция, диарея, потеря массы тела и т.д. [1–3]. Вопрос о рассматриваемом синдроме актуален и изучается во всем мире, но данные о его распространенности неоднозначны. Определение частоты встречаемости СКК у взрослых в Российской Федерации затруднено, так как на данный момент в базах данных не представлены реестры взрослых пациентов с СКК. Сложность создания подобных баз может быть связана с отсутствием четких стандартов по определению тактики ведения пациентов, встречаемостью данной патологии у больных, обращающихся к врачам разных

специальностей, несколькими шифрами в МКБ, которыми возможно обозначить сам синдром и клинические состояния, схожие с СКК, сложностью в дифференциальной диагностике [4]. По статистике в США один из четырех пациентов, получающих парентеральное питание (ПП), имеет СКК [5]. В Европе распространенность СКК и ПП составляет в среднем 2–4 человека на 1 000 000 населения [6–9] и зависит от места проживания: редко встречается в Польше (0,4 случая на 1 000 000 человек), часто – в Дании (30 человек на 1 000 000 населения) [10, 11].

Клинические проявления СКК прогрессируют при увеличении объема резекции тонкой кишки до 60–70 %, развиваются мальдигестия и мальабсорбция. Но в литературе встречается описание случаев с развитием выраженной клиники СКК при сохранении 200 см тонкой кишки [12–14].

В основе определения кишечной недостаточности лежит критерий невозможности усвоения различных элементов, необходимых для полноценного обеспечения жизнедеятельности организма, трофического и водно-электролитного гомеостаза. Выявлена связь между длиной оставшейся части тонкой кишки и степенью выраженности клинических проявлений кишечной недостаточности. Для лечения данного заболевания

клиническими рекомендациями предусмотрено назначение ПП. В 2018 г. L. Pironi et al. предложили определять тактику лечения пациента с учетом типа кишечной недостаточности [15], градация ее типов осуществляется по тяжести состояния, течению заболевания, необходимости в определенном лечении, продолжительности и объему специализированного питания, включая ПП, внутривенной инфузионной терапии. У некоторых больных с I типом кишечной недостаточности наблюдается часто самостоятельно проходящее состояние, другие пациенты требуют комплексного мультидисциплинарного подхода, в том числе дополнительной коррекции в питании продолжительностью от 4 недель до нескольких месяцев (II тип). Метаболически стабильные лица с хроническим состоянием (III тип) требуют длительной инфузионной терапии и длительного ПП, от нескольких месяцев до многих лет, а 50 % из них, при необратимом варианте кишечной недостаточности и невозможности полностью обеспечить калораж и полноценность питания, нуждаются в пожизненном поддерживающем ПП. Пациентам, относящимся к II и III типу, необходим постоянный сосудистый доступ для ПП, проблема выбора которого всегда является актуальной темой в связи возможными осложнениями, сопряженными с манипуляцией по его созданию.

Чаще всего в практике сосудистыми хирургами для обеспечения сосудистого доступа используются венозная порт-система, имплантируемый центральный венозный катетер. При установке и использовании любого сосудистого доступа не исключены осложнения, которые имеют различные по степени выраженности последствия для пациента – от увеличения продолжительности нахождения в стационаре до летального исхода [16–18]. Осложнения, развивающиеся менее чем через 30 дней после оперативного вмешательства, считаются ранними – пневмоторакс, перфорация артерии, близлежащей к венозному катетеру ввиду его неправильного расположения, гемоторакс, тампонада сердца, повреждение грудного протока. К отдаленным относят инфекционные осложнения, тромбоз катетера, тромбоз и стеноз вены, перелом катетера и его последующую миграцию, эмболические осложнения [19]. Рассмотрим некоторые из причин осложнений, связанных с сосудистым доступом.

В литературе имеются данные по распространенности пневмоторакса как осложнения сосудистого доступа. Среди всех ятрогенных причин пневмоторакса наиболее частой является центральная венозная катетеризация [20–23]. В некоторых исследованиях выявлена взаимосвязь частоты пневмоторакса с местом установ-

ки сосудистого доступа. В 2004 г. G.A. Beathard et al. показали, что пневмоторакс как осложнение возникает значительно реже, если формировать сосудистый доступ во внутренней яремной вене (0,1 %), а не в подключичной (2,3 %) [24, 25]. После хирургических манипуляций может возникнуть воздушная эмболия. T.M. Vesely et al. анализировали частоту ее появления при установке центральных катетеров. За 15 лет наблюдения данное осложнение возникло у 15 пациентов из 11 000 случаев установленных катетеров (0,14 %) [26].

Повреждение артерий во время установки центрального венозного доступа возникает вследствие 3,7–12 % всех процедур. Это случайное повреждение близлежащей артерии (подключичной, сонной, общей бедренной) вместо вены. Для снижения данного осложнения используется ультразвуковой аппарат, но несмотря на это, полностью его риск не устраняется [27]. Установка проводника или катетера в правые отделы сердца может вызвать аритмию, которая объясняется допустимым смещением катетера до 3 см при движении пациента [28]. Тромбоз глубоких вен после установки катетера встречается главным образом в верхних конечностях. К факторам, повышающим риск его возникновения, относятся злокачественные новообразования, уже перенесенные тромбозы в анамнезе [29]. Описаны случаи стеноза центральных вен; установка катетера в центральных венах слева имеет более неблагоприятный прогноз [30]. Не исключены такие осложнения сосудистого доступа, как его обструкция вследствие излома, механического перетирания, плотного шва, упора в сосудистую стенку кончика катетера, тромбирования [31].

Установка венозных катетеров всегда имеет риск инфекции кровотока. У пациентов, получающих программный гемодиализ, системное инфекционное поражение стоит на втором месте среди причин смертности, уступая сердечно-сосудистым заболеваниям [32]. При системном поражении развивается лихорадка, недомогание, гемодинамические нарушения и другие признаки сепсиса или эндокардита [33]. Местное воспаление порт-системы также нередко препятствует применению центрального сосудистого доступа для нуждающихся в нем пациентов. Известны первичные (катетер-ассоциированные, КАИК) и вторичные (имеется первичный очаг инфекции) инфекционные осложнения кровотока. Для их диагностики и подтверждения диагноза, согласно клиническим рекомендациям, необходимо выявление патогена в крови (посев), наличия клинических общеинфекционных симптомов (лихорадка, гипотермия, апноэ, брадикардия), установление

срока использования катетера (более 48 ч), анализ локального статуса (гноя или воспаление в области входного отверстия катетера в рану). Знание возможных осложнений является необходимым условием для их предотвращения и, соответственно, длительного функционирования постоянного сосудистого доступа.

Для предотвращения и профилактики инфекционных осложнений КАИК важно соблюдать правила ухода за венозными катетерами и порт-системами. Проводится ежедневный осмотр и оценка состояния кожных покровов и общего состояния пациента. Для защиты от внешнего воздействия на рану накладывается стерильная повязка. Предпочтительнее использование прозрачной полупроницаемой повязки, так как это позволит минимизировать ежедневное повреждение кожи от частой смены повязки, но при этом сохранить возможность контроля за раной и защитой. Плановая смена повязки проводится 1 раз в 7 дней согласно инструкции перевязочного материала, внеплановая – в медицинском учреждении по показаниям. В обоих случаях соблюдают асептическую технику – необходима предварительная обработка антисептиком рук в перчатках, а для обработки кожи – использование антисептического раствора. Регулярно промывают центральный венозный катетер для поддержания проходимости его внутреннего просвета, а также для разбавления несовместимых лекарственных средств, вводимых последовательно в один и тот же канал. Для этих целей применяют стерильный 0,9%-й раствор натрия хлорида около 20 мл техникой «старт–стоп». Для заполнения внутреннего просвета центрального венозного катетера рекомендуется использовать катетерные замки с антикоагулянтами и антимикробными веществами (гепарин, цитрат натрия менее 5 %, тканевой активатор пламиногена, цитрат, тауролидин, этаноловый замок, высококонцентрированный раствор натрия хлорида или этилендиаминтетрауксусная кислота, антибиотики и др). Наиболее часто используют гепариновый замок, однако в профессиональном обществе ведутся дискуссии о безопасности и целесообразности его применения. Говоря о противомикробных катетерных замках, предпочтение отдают препаратам, включающим цитрат и/или тауролидин, которые не только оказывают противомикробный эффект, но и разрушают биопленку без нежелательных эффектов (по сравнению с антибиотиками). Противомикробные замки в основном рекомендованы только пациентам с долгосрочными венозными катетерами, которые имели в анамнезе множественные КАИК, несмотря на соблюдение максимальных мер барьерных предосторожностей [34],

такое предпочтение отдается для максимального усиления профилактических мер.

Для профилактики КАИК осуществляют общепринятый и регламентированный клиническими рекомендациями комплекс профилактических мероприятий: обеспечение эпидемиологической безопасности инвазивного вмешательства, систематическое обучение медицинского персонала правилам асептики и антисептики, работе с сосудистым доступом, надлежащей технике обработки раны, промывания катетера и т.д., оценка и своевременное устранение осложнений, связанных с возможными рисками развития КАИК. Особое внимание для профилактики КАИК рекомендуется уделять эпидемиологическому наблюдению: выявлению случаев КАИК в конкретном отделении и разработке мероприятий по их устранению, ретроспективному анализу инфекции.

Актуальным является вопрос о профилактике КАИК в зависимости от применяемого замка. В литературе приводятся исследования по эффективности замков с антибиотиками, антисептиками и противомикробными препаратами. Для выводов об их эффективности имеющихся данных недостаточно, так как используются разные антибиотики и другие препараты, которые оказывают действие на определенные виды инфекций, в определенных эпидемиологических зонах, только на конкретную выборку пациентов (например, новорожденные), на пациентов с той или иной патологией (онкологические заболевания, гемодиализ). Например, замки с тауролидином препятствуют микробной колонизации катетера и рекомендуются к использованию у онкологических больных и находящихся на гемодиализе, а также тех, кому проводят парентеральную нутритивную поддержку [34]. Клинический эффект от замков с антибиотиками наблюдался у пациентов с КАИК, вызванными грамотрицательной флорой, *S. epidermidis* и *S. aureus*, в 85, 75 и 40 % случаев соответственно [35]. Катетерные замки с антибиотиками и антисептическими веществами используют с осторожностью, учитывая побочные действия и совместимость веществ с материалом катетера.

При применении порт-систем, о которых идет речь в описываемом случае, производителем рекомендовано промывание физиологическим раствором в объеме 20 мл, так как применение данного устройства не имеет инфекционных осложнений ввиду особенностей конструкции.

В клинических рекомендациях Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN, 2020) для обеспечения ПП ссылаются на использование имплантируемых или туннелированных центральных порт-систем [36].

Для циклического введения ПП в настоящее время предпочтение отдают все же венозным порт-системам. На практике пациенты наиболее оптимально переносят их установку, а частота рассмотренных выше осложнений невысока [37]. Данная концепция подтверждается исследованием, опубликованным А. Pomp, M.D. Caldwell и J.E. Albina. В нем описаны пациенты (15 человек) с имплантированными подкожными инфузионными портами для введения ПП в домашних условиях, длительностью в среднем 259 дней. Отмечено, что исследуемые пациенты переносили имплантированные порт-системы намного лучше в сравнении с ранее применяемыми у них же катетерами Хикмана. Это выразилось в статистически значимом снижении частоты инфекционных осложнений [38].

Венозные порт-системы именно для ПП используются не так часто (8,5 %), как для химиотерапии (83,0 %) и введения компонентов крови (29,0 %) [39]. Несмотря на это, для данной категории пациентов жизненно важно иметь постоянный сосудистый доступ. J.E. Niederhuber et al. в 1982 г. предложили свой способ установки венозной порт-системы и распространили его в клиническую медицину [40]. В венозной порт-системе выделяют камеру и центральный катетер, которые соединены между собой. Операция проводится под местной анестезией. Камеру имплантируют подкожно на передней поверхности грудной клетки, доступ к камере осуществляют чрескожно с помощью иглы Губера, в стерильных условиях. Подкожное расположение камеры уменьшает риск инфекционных осложнений. Качество жизни у пациентов, у которых применяется венозная порт-система, выше, и они испытывают меньше ограничений в повседневной активности в связи с отсутствием на поверхности кожи инородных тел [41].

В зависимости от клинического случая и цели инфузии применяют разные типы игл. Изогнутая игла Губера используется при инфузии в течение 30–60 мин, «бабочка» устанавливается для продолжительных инфузий вплоть до нескольких дней. Выбор осуществляется с учетом большей пользы, меньших рисков, удобства, целесообразности и ситуации в конкретном случае. Благодаря имплантации под кожу камеры пациентам не требуется внешняя повязка в проекции порта, и после удаления иглы Губера им разрешается заниматься повседневными делами, такими как принятие душа и плавание [42–44].

Также для успешной установки порт-системы рекомендуется использовать рентгенологические и ультразвуковые методы в качестве навигации и контроля. Рентген-контроль – это безопасный,

недорогой, доступный способ, который повышает успешность оперативного вмешательства, интраоперационно позволяет оценить расположение катетера, минимизирует риск интра- и послеоперационных осложнений [45]. На этапе пункции внутренней яремной вены применяется ультразвуковая навигация. Под контролем ультразвука установка внутривенных порт-систем осуществляется быстрее, точнее, а послеоперационные осложнения встречаются намного реже (4 %) [46, 47]. Проведение рентген- и ультразвукового контроля во время операции и после нее позволяет убедиться в правильности постановки наконечника катетера. Наилучшим расположением считается стык между правым предсердием и нижней полостью веной [48].

Учитывая все вышесказанное, можно резюмировать: венозная порт-система является оптимальным сосудистым доступом для ПП в связи с низким уровнем интраоперационных и послеоперационных осложнений и простотой эксплуатации.

Ниже представлен клинический случай имплантации венозной порт-системы и ее использование в качестве сосудистого доступа для парентерального питания пациента с синдромом короткой кишки.

### Клинический случай

Пациент Г., 30 лет, 28.09.2023 поступил в отделение сосудистой хирургии кафедры госпитальной хирургии Клиник ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России в тяжелом состоянии с диагнозом: «Состояние после аппендэктомии от 24.03.2023, лапаротомии, адгезиолизиса от 30.04.2023. Состояние после 9 санационных релапаротомий по поводу третичного перитонита. Синдром короткой кишки (дистальный): резекция дистального участка позадочной кишки по поводу перфораций тонкой кишки с формированием высокой еюностомы на расстоянии 90 см от связки Трейтца (резидуальный отросток 90 см). Кишечная недостаточность III типа, синдром нарушения всасывания 2-й степени, тяжелое течение. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Гипоальбуминемия, гипопропротеинемия. Гранулирующие раны передней брюшной стенки», для установки венозной порт-системы ввиду рекомендованного ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России проведения полного парентерального питания по жизненным показаниям.

Из анамнеза: 24.04.2023 госпитализирован в центральную районную больницу в связи с клиникой острого аппендицита. Проведена аппендэктомия. В послеоперационном периоде

клиника острой спаечной кишечной непроходимости. 30.04.2023 выполнены лапаротомия, адгезиолизис, редренирование и санация брюшной полости. Для дальнейшего лечения переведен в областную клиническую больницу. При поступлении – состояние тяжелое, оглушение, гемодинамика стабильная, живот увеличен в размерах, вздут, перистальтика не выслушивается. Питание по назогастральному зонду, стол зондовый, отделяемого нет. По дренажам – мутное серозно-геморрагическое отделяемое. Госпитализирован в Отделение реанимации и интенсивной терапии.

03.05.2023 отметилась кишечное отделяемое по дренажам. Выполнена релапаротомия 2, ушивание десерозации на расстоянии 120, 130, 220, 230 и 300 см от связки Трейца. В дальнейшем проведены еще три релапаротомии с ушиванием десерозированных участков тонкой кишки, санация брюшной полости. Спустя некоторое время выполнена шестая релапаротомия, интраоперационно множественные дефекты в тонкой кишке, проведена резекция тонкой кишки, сформирована высокая еюностома на расстоянии 90 см от связки Трейца. Далее осуществлены еще три санационные релапаротомии. После наблюдения и стабилизации состояния пациент выписан с улучшением для дальнейшего наблюдения и лечения у хирурга в поликлинике по месту жительства.

На амбулаторном этапе лечения питание сохранялось через рот, пациенту рекомендована диета (стол 5), нутритивная поддержка в виде высокобелковых добавок (нутридринк 200 мл 2 раза в день). Несмотря на соблюдение рекомендаций, учитывая проведенные множественные хирургические вмешательства (9 релапаротомий) в течение трех месяцев, наблюдалась выраженная потеря массы тела (со 113 кг до 68 кг), появились слабость, недомогание, признаки недостаточности питания (оценка по шкале NRS 2002 (nutritional risk screening) 5 баллов, содержание общего белка 45 г/л, альбумина 25 г/л). Индекс массы тела – 22 кг/м<sup>2</sup>. Потери по энтеростоме составляли около 70 % от съеденной пищи и жидкости. Обращала на себя внимание высокая активность АЛАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы. Диагностирован СКК. 20.07.2023 проведена видеоконференцсвязь с ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Рекомендовано: полное ПП (по жизненным показаниям) 4 раза в неделю – кабивен центральный (в объеме 2566 мл), солувит, виталипид, аддамель, инфузионная терапия (стерофундин изо или плазмалит – 1000 мл), венозный доступ (имплантируемый венозный порт или тонелированный центральный венозный катетер).

С целью формирования постоянного сосудистого доступа для ПП пациент госпитализирован в отделение сосудистой хирургии кафедры госпитальной хирургии Клиник ФГБОУ ВО Самарского государственного медицинского университета Минздрава России. После осмотра сосудистым хирургом, сбора анамнеза, данных лабораторных и инструментальных методов исследования, в связи с низким риском интра- и послеоперационных осложнений и простотой эксплуатации наиболее оптимальным вариантом, обеспечивающим ПП, выбрана венозная порт-система.

При поступлении – общее состояние средней степени тяжести, стабильное. В сознании. АД 120 и 80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 89 в минуту, ритм правильный. Частота дыхательных движений 18 в минуту, хрипов нет. Температура тела 36,6 °С. Сатурация 99 %. Кожные покровы физиологической окраски, на передней брюшной стенке имеется раневой дефект размером 4×4 см, гранулирующие раны, функционирующая еюностома после резекции дистального участка позадной кишки по поводу перфораций тонкой кишки с формированием высокой еюностомы на расстоянии 90 см от связки Трейца (резидуальный отросток 90 см). Суточное отделяемое 900–1000 мл жидкого химуса. Гипотрофичен, масса тела 68 кг. Рост 177 см. Диурез в норме, мочеиспускание самостоятельное. Питание *per os* сохранено, принимает 3 раза в день нутридринк по 200 мл, стол 5, но потери по энтеростоме составляют 70 % от съеденной пищи и выпитой жидкости. Белково-энергетическая недостаточность 3-й степени. Потеря массы тела более 35 % от исходной массы тела. Оценка по шкале NRS 2002 5 баллов, содержание общего белка 45 г/л, альбумина 25 г/л. В общем анализе крови – количество лейкоцитов  $9 \times 10^9$ , эритроцитов  $4 \times 10^{12}$ , содержание гемоглобина 125 г/л, СОЭ 10 мм/ч. На электрокардиограмме – ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 80, электрическая ось сердца расположена нормально.

29.09.2023 выполнена имплантация венозной порт-системы в верхнюю полую вену через правую внутреннюю яремную вену с расположением камеры в правой подключичной области. Операция проводилась при постоянном контроле ЭКГ, насыщения крови кислородом и артериального давления. Перед операцией больному выполнена антибиотикопрофилактика, профилактика тромбоэмболических осложнений (активное поведение, эластическая компрессия ног, однократное введение клексана 0,4). Пациент располагался на спине. В качестве вены доступа первоначально выбрана правая внутренняя яремная вена, веной второго доступа считалась левая внутренняя

ярменная вена. Под контролем ультразвукового аппарата CardioSoft (GE, США) выполнена пункция внутренней ярменной вены справа и через пункционную иглу установлена направляющая, по которой проведен саморазламывающийся интродьюсер, с его помощью установлен катетер на расстояние 19 см, интродьюсер удален. Рентген-контроль расположения катетера в верхней полой вене с помощью С-дуги AXIOM Artis U (Siemens AG, ФРГ). В правой подключичной области выполнен разрез кожи длиной 3 см и сформирован карман в подкожно-жировой клетчатке для камер порт-системы. Низведение катетера в правую подключичную область, подключение с камерой порт-системы, проверка на функционирование с помощью иглы Губера. Установка камеры в специальном кармане правой подключичной области. Фиксация камеры порт-системы к фасции большой грудной мышцы. Швы на кожу.

Учитывая рекомендованный объем ПП, частоту введения (СМОФКабивен центральный 2463 мл в сутки, 4 раза в неделю), подобран соответствующий диаметр иглы Губера (G 19, внешний диаметр 1,1 мм, длина 25 мм). После установки порт-системы пациент находился под наблюдением в отделении сосудистой хирургии двое суток, получал инфузию СМОФКабивена центрального 2463 мл в сутки 30–40 капель в минуту. Применялся гепариновый замок, уход осуществлялся в соответствии с правилами профилактики инфекционных осложнений. Проведен мониторинг показателей крови – общий и биохимический анализ крови (содержание общего белка, альбумина, общего билирубина, креатинина, мочевины, холестерина, активность АлАТ, АсАТ), общий анализ мочи взят при поступлении пациента в отделение и при выписке. Даны рекомендации по уходу за порт-системой, проведен инструктаж.

Выписан на амбулаторное долечивание 06.10.2023 в стабильном состоянии, в сознании, гемодинамика стабильная. В послеоперационном периоде пациент получал ПП через функционирующую венозную порт-систему: СМОФКабивен центральный 2463 мл в сутки, 4 раза в неделю в течение двух месяцев, самостоятельно в домашних условиях. Состояние пациента улучшалось, отмечался набор массы тела до 80 кг, несмотря на высокие потери от съеденной пищи и жидкости по энтеростоме. Осложнений, связанных с венозной порт-системой во время ее функционирования, не выявлено.

Через 2 месяца (8.12.2023) больной в плановом порядке был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Мужчине проведена лапаротомия, резекция петли тонкой кишки, несущей свищ. Сформирован энтероэнтероанастомоз.

Дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде заживление послеоперационной раны первичным натяжением. Пациент продолжал получать ПП (СМОФКабивен 1477 мл в сутки 3 раза в неделю) еще 4 месяца, мониторинг биохимических показателей крови 1 раз в месяц (общий анализ крови, содержание общего белка, альбумина, общего билирубина, креатинина, мочевины, активность АлАТ, АсАТ).

Через 6 месяцев после установки венозной порт-системы в отделении сосудистой хирургии Клиник Самарского государственного медицинского университета ввиду положительной динамики состояния больного (уровень общего белка 61 г/л, альбумина 36 г/л, активность АлАТ 40 Ед/л, АсАТ 35 Ед/л, оценка по шкале NRS 2002 2 балла, индекс массы тела 22,3, набора массы тела до 90 кг) и отсутствия необходимости в ПП выполнено оперативное вмешательство по удалению сосудистого доступа. Послеоперационный период протекал без осложнений.

## Обсуждение

Рассмотренная категория пациентов, страдающих СКК, ввиду выраженных пищеварительных нарушений и белково-энергетической недостаточности, имеющих жизнеугрожающие последствия, нуждается в длительном лечении, и в первую очередь в ПП. Для обеспечения потребности в продолжительном ПП по жизненным показаниям таким больным показано обеспечение сосудистого доступа. Использование постоянного сосудистого доступа и катетеризация центральной вены позволяют пациенту вводить жидкости, питательные растворы самостоятельно. Это снижает выраженность клинических проявлений СКК, риски инфекционных осложнений, улучшает качество жизни. Альтернативными и часто используемыми во многих странах вариантами сосудистого доступа для данной категории пациентов являются туннелированные катетеры. Несмотря на высокую распространенность, они имеют серьезный недостаток в виде выступающей внешней части катетера в месте его выхода из подкожного туннеля. Используемые в описанном нами клиническом случае имплантированные венозные порт-системы лишены этого недостатка, так как полностью закрываются кожей и практически невидимы, что значительно повышает качество жизни пациента, одновременно обеспечивая его необходимым ПП [49].

Представленный клинический случай демонстрирует успешное применение полностью имплантированной венозной порт-системы в каче-

стве доступа для ПП, отсутствие осложнений при его установке и эксплуатации.

## Заключение

Представлен опыт успешного оперативного лечения пациента с такой редкой патологией, как СКК. Выбор оптимального сосудистого доступа для проведения ПП для данной группы пациентов является актуальной темой. Использование венозной порт-системы в качестве доступа для ПП у тяжелых и астеничных пациентов с СКК эффективно и может быть рекомендовано в широкую клиническую практику.

## Список литературы / References

1. Хубутия М.Ш., Попова Т.С., Салтанов А.И. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.  
Khubutia M.Sh., Popova T.S., Saltanov A.I. Parenteral and enteral nutrition: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 800 p. [In Russian].
2. Lakkasani S., Seth D., Khokhar I., Touza M., Dacosta T.J. Concise review on short bowel syndrome: Etiology, pathophysiology, and management. *World J. Clin. Cases.* 2022;10(31):11273–11282. doi: 10.12998/wjcc.v10.i31.11273
3. Bielawska B., Allard J.P. Parenteral nutrition and intestinal failure. *Nutrients.* 2017;9(5):460–466. doi: 10.3390/nu9050466
4. Кузьмина Т.Н., Никольская К.А., Ахмадуллина О.В., Смирнова О.А., Князев О.В. Пути решения проблемы домашнего парентерального питания пациентов с синдромом короткой кишки. *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и ист. мед.* 2022;30(s1):1050–1054. doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-s1-1050-1054  
Kuzmina T.N., Nikolskaya K.A., Akhmadullina O.V., Smirnova O.A., Knyazev O.V. Ways to solve the problem of home parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2022;30(s1):1050–1054. [In Russian]. doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-s1-1050-1054
5. Аверьянова Ю.В., Батыршин И.М., Демко А.Е., Иванова Г.Е., Ивашкин В.Т., Костюченко Л.Н., Лапицкий А.В., Лейдерман И.Н., Луфт В.М., Маев И.В., ... Трухманов А.С. Клинические рекомендации Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания, Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Союза реабилитологов России и Российского трансплантационного общества по диагностике и лечению синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*

2022;32(1):60–103. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103

Averyanova Yu.V., Bатыршин E.M., Demko A.E., Ivanova G.E., Ivashkin V.T., Kostyuchenko L.N., Lapitsky A.V., Leiderman I.N., Luft V.M., Maev I.V., ... Trukhmanov A.S. Clinical recommendations of the Northwest society for enteral and parenteral nutrition, interregional association for emergency surgery, Russian gastroenterological association, Union of rehabilitation therapists of Russia and Russian transplantation society on diagnosis and treatment of short bowel syndrome-associated intestinal failure in adults. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(1):60–103. [In Russian]. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103

6. Pironi L., Corcos O., Forbes A., Holst M., Joly F., Jonkers C., Klek S., Lal S., Blaser A.R., Rollins K.E., ... ESPEN Acute and Chronic Intestinal Failure Special Interest Groups. Intestinal failure in adults: Recommendations from the ESPEN expert groups. *Clin. Nutr.* 2018;37(6 Pt A):1798–1809. doi: 10.1016/j.clnu.2018.07.036

7. Höllwarth M.E. Surgical strategies in short bowel syndrome. *Pediatr. Surg. Int.* 2017;33(4):413–419. doi: 10.1007/s00383-016-4043-6

8. Buhl N.D., Bourry J., Seguy D., Lescut D. Epidemiology of home enteral and parenteral nutrition in adults: Comprehensive national data. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2024;60(4):79–85. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.01.010

9. Aggarwal L., Sattavan S., Lal R., Sharma D., Borgharia S., Shrivastava N., Alagappan R., Singh R. Short bowel syndrome: an uncommon clinical entity and a therapeutic challenge-our experience and review of literature. *Indian J. Surg.* 2017;79(4):349–353. doi: 10.1007/s12262-017-1651-x

10. Harpain F., Milicevic S., Howard L., Biedermann P., Pape U.F. Management patterns of teduglutide use in short bowel syndrome: a survey of 70 health-care professionals. *nutrients.* 2024;16(21):3762. doi: 10.3390/nu16213762

11. Geng L., Zhou L., Ding G.J., Xu X.L., Wu Y.M., Liu J.J., Fu T.L. Alternative technique to save ischemic bowel segment in management of neonatal short bowel syndrome: A case report. *World J. Clin. Cases.* 2019;7(20):3353–3357. doi: 10.12998/wjcc.v7.i20.3353

12. Grocholski C., Chambrier C., Lauverjat M., Acquaviva C., Abid N., Bergoin C., Guebre-Egziabher F., Bacchetta J., Derain-Dubourg L., de Mul A., Lemoine S. Circulating oxalate levels in short bowel syndrome as a severity marker of CKD. *Kidney Int. Rep.* 2023;9(3):686–693. doi: 10.1016/j.ekir.2023.12.023

13. Lakananurak N. Risk factors for parenteral nutrition-dependence and mortality with the short bowel syndrome: a 10-year retrospective study in Thailand. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2018;27(4):770–776.

14. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A., Ljungq-

- vist O., Lobo D.N., Martindale R., ... Singer P. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr.* 2017;36(3):623–650. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013
15. Pironi L., Arends J., Bozzetti F., Cuerda C., Gillanders L., Jeppesen P.B., Joly F., Kelly D., Lal S., Staun M., ... Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin. Nutr.* 2016;35(2):247–307. doi: 10.1016/j.clnu.2016.01.020
16. Schiffer C.A., Mangu P.B., Wade J.C., Camp-Sorrell D., Cope D.G., El-Rayes B.F., Gorman M., Ligibel J., Mansfield P., Levine M. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(10):1357–1370. doi: 10.1200/JCO.2012.45.5733
17. Sousa B., Furlanetto J., Hutka M., Gouveia P., Wuerstlein R., Mariz J.M., Pinto D., Cardoso F.; ESMO Guidelines Committee. Central venous access in oncology: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncol.* 2015;26(5):152–168. doi: 10.1093/annonc/mdv296
18. Machat S., Eisenhuber E., Pfarl G., Stübler J., Koelblinger C., Zacherl J., Schima W. Complications of central venous port systems: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2019;10(1):86. doi: 10.1186/s13244-019-0770-2
19. Joshi P., Sahu G., Pawar K.S., Gupta V. Aetiology, clinical profile and management outcome of pneumothorax patients: A prospective study from Central India. *J. Family Med. Prim. Care.* 2023;12(9):2134–2139. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_341\_23
20. Loisel A., Parish J.M., Wilkens J.A., Jaroszewski D.E. Managing iatrogenic pneumothorax and chest tubes. *J. Hosp. Med.* 2013;8(7):402–408. doi: 10.1002/jhm.2053
21. Gupta A., Zaidi H., Habib K. Pneumothorax after colonoscopy – A review of literature. *Clin. Endosc.* 2017;50(5):446–450. doi: 10.5946/ce.2016.118
22. Shariyate M.J., Kachooei A.R., Ebrahimzadeh M.H. Massive emphysema and pneumothorax following shoulder arthroscopy under general anaesthesia: a case report. *Arch. Bone Jt. Surg.* 2017;5(6):459–463.
23. Pisano U., Stevenson K., Kasthuri R., King-smore D. Cephalic arch stenosis: an analysis of outcome by type of first intervention. *CVIR Endovasc.* 2024;7(1):13. doi: 10.1186/s42155-023-00424-4
24. Beathard G.A. Catheter thrombosis. *Semin. Dial.* 2004;14(6):441–445. doi: 10.1046/j.1525-139x.2001.00109.x
25. Vinson D.R., Ballard D.W., Hance L.G., Stevenson M.D., Clague V.A., Rauchwerger A.S., Reed M.E., Mark D.G.; Kaiser Permanente CREST Network Investigators. Pneumothorax is a rare complication of thoracic central venous catheterization in community EDs. *Am. J. Emerg. Med.* 2015;33(1):60–66. doi: 10.1016/j.ajem.2014.10.020
26. Vesely T.M. Air embolism during insertion of central venous catheters. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2001;12(11):1291–1295. doi: 10.1016/s1051-0443(07)61554-1
27. Kehagias E., Galanakis N., Tsetis D. Central venous catheters: Which, when and how. *Br. J. Radiol.* 2023;96(1151):2022–0894. doi: 10.1259/bjr.20220894
28. Evans N.S., Ratchford E.V. Catheter-related venous thrombosis. *Vasc. Med.* 2018;23(4):411–413. doi: 10.1177/1358863X18779695
29. Dolmatch B.L., Gurley J.C., Baskin K.M., Nikolic B., Lawson J.H., Shenoy S., Saad T.F., Davidson I., Baerlocher M.O., Cohen E.I., ... Central Vein Work Group and the Technology Assessment Committee. Society of Interventional Radiology Reporting Standards for Thoracic Central Vein Obstruction: Endorsed by the American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology (ASDIN), British Society of Interventional Radiology (BSIR), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Heart Rhythm Society (HRS), Indian Society of Vascular and Interventional Radiology (ISVIR), Vascular Access Society of the Americas (VASA), and Vascular Access Society of Britain and Ireland (VASBI). *J. Vasc. Access.* 2019;20(2):114–122. doi: 10.1177/1129729818791409
30. Schmidli J., Widmer M.K., Basile C., de Donato G., Gallieni M., Gibbons C.P., Haage P., Hamilton G., Hedin U., Kamper L., ... Roca-Tey R. Editor's choice – Vascular access: 2018 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018;55(6):757–818. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.001
31. Muthukuda C., Suriyakumara V., Samarathunga T., Liyanage L., Marasinghe A. Non-tunneled haemodialysis catheter-related blood stream infections and associated factors among first time haemodialysis patients: a prospective study from a tertiary care hospital in Sri Lanka. *BMC Nephrol.* 2024;25(1):280. doi: 10.1186/s12882-024-03726-4
32. Boulet N., Pensier J., Océan B.V., Peray P.F., Mimoz O., Rickard C.M., Buetti N., Lefrant J.Y., Muller L., Roger C. Central venous catheter-related infections: a systematic review, meta-analysis, trial sequential analysis and meta-regression comparing ultrasound guidance and landmark technique for insertion. *Crit. Care.* 2024;28(1):378. doi: 10.1186/s13054-024-05162-0
33. Pironi L., Boeykens K., Bozzetti F., Joly F., Klek S., Lal S., Lichota M., Mühlebach S., Van Gossum A., Wanten G., Wheatley C., Bischoff S.C. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. *Clin. Nutr.* 2020;39(6):1645–1666. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.005
34. Эпидемиология и профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером. Режим доступа: [clck.ru/3M7uUV](http://clck.ru/3M7uUV)
- Epidemiology and prevention of catheter-associated bloodstream infections and central venous catheter care. Available at: [clck.ru/3M7uUV](http://clck.ru/3M7uUV) [In Russian].
35. Poole C., Carlton D., Bimbo L., Allon M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19:1237–1244

36. Shenep M.A., Tanner M.R., Sun Y., Culley T., Hayden R.T., Flynn P.M., Tang L., Wolf J. Catheter-related complications in children with cancer receiving parenteral nutrition: change in risk is moderated by catheter type. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2017;41(6):1063–1071. doi: 10.1177/0148607115624087
37. Mittal G.S., Sundriyal D., Naik N.B., Sehrawat A. Totally implantable venous access device (chemoport) in oncology: study of 168 polyurethane chemoport catheter system. *South Asian J. Cancer.* 2021;10(4):261–264. doi: 10.1055/s-0041-1739041
38. Pomp A., Caldwell M.D., Albina J.E. Subcutaneous infusion ports for administration of parenteral nutrition at home. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1989;169(4):329–333.
39. Zhang L., Wu J. The utilization of guidewires for adjusting the intraoperative catheter malposition during the venous access port implantation: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(45):e40461. doi: 10.1097/MD.00000000000040461
40. Niederhuber J.E., Ensminger W., Gyves J.W., Liepman M., Doan K., Cozzi E. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery.* 1982;92(4):706–712.
41. Tabatabaie O., Kasumova G.G., Eskander M.F., Critchlow J.F., Tawa N.E., Tseng J.F. Totally implantable venous access devices: a review of complications and management strategies. *Am. J. Clin. Oncol.* 2017;40(1):94–105. doi: 10.1097/COC.0000000000000361
42. Nakamura T., Sasaki J., Asari Y., Sato T., Torii S., Watanabe M. Complications after implantation of subcutaneous central venous ports (PowerPort®). *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2017;17:1–6. doi: 10.1016/j.amsu.2017.03.014
43. Machat S., Eisenhuber E., Pfarl G., Stübler J., Koelblinger C., Zacherl J., Schima W. Complications of central venous port systems: a pictorial review. *In: sights. Imaging.* 2019;10(1):86. doi: 10.1186/s13244-019-0770-2
44. Thiel K., Kalmbach S., Maier G., Wichmann D., Schenk M., Königsrainer A., Thiel C. Standardized procedure prevents perioperative and early complications in totally implantable venous-access ports—a complication analysis of more than 1000 TIVAP implantations. *Langenbecks Arch. Surg.* 2022;407(8):3755–3762. doi: 10.1007/s00423-022-02656-9
45. Brindley P.G., Deschamps J., Milovanovic L., Buchanan B.M. Are routine chest radiographs still indicated after central line insertion? A scoping review. *J. Intensive Care Soc.* 2024;25(2):190–207. doi: 10.1177/17511437241227739
46. Kim D.H., Ryu D.Y., Jung H.J., Lee S.S. Evaluation of complications of totally implantable central venous port system insertion. *Exp. Ther. Med.* 2019;17(3):2013–2018. doi: 10.3892/etm.2019.7185
47. Kartsouni V., Moschouris H., Bersimis F., Gkeneralis G., Gkeli M., Dodoura S., Chouchourelou A., Fezoulidis I., Kotsakis A., Rountas C. Complications of totally implantable central venous catheters (ports) inserted via the internal jugular vein under ultrasound and fluoroscopy guidance in adult oncology patients: a single-center experience. *Cureus.* 2022;14(7):e27485. doi: 10.7759/cureus.27485
48. Walser E.M. Venous access ports: indications, implantation technique, follow-up, and complications. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2012;35(4):751–764. doi:10.1007/s00270-011-0271-2
49. Луфт В.М., Демко А.Е., Лейдерман И.Н., Лапицкий А.В., Батыршин Э.М., Сергеева А.М. Синдром короткой кишки у взрослых: диагностика и лечение. СПб., 2023. 78 с.
- Luft V.M., Demko A.E., Leiderman I.N., Lapitsky A.V., Bатыршин E.M., Sergeeva A.M. Short bowel syndrome in adults: diagnosis and treatment. Saint-Petersburg, 2023. 78 p. [In Russian].

#### Сведения об авторах:

**Репин Андрей Александрович**, ORCID: 0000-0002-1289-3278, e-mail: a168i@yandex.ru  
**Мельников Михаил Александрович**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6759-6115, e-mail: mishafleb@mail.ru  
**Каторкин Сергей Евгеньевич**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7473-6692, e-mail: katorkinse@mail.ru  
**Бондаренко Сергей Юрьевич**, ORCID: 0000-0001-5123-7057, e-mail: samara.bondarenko@yandex.ru

#### Information about the authors:

**Andrey A. Repin**, ORCID: 0000-0002-1289-3278, e-mail: a168i@yandex.ru  
**Mikhail A. Melnikov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6759-6115, e-mail: mishafleb@mail.ru  
**Sergey E. Katorkin**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7473-6692, e-mail: katorkinse@mail.ru  
**Sergey Yu. Bondarenko**, ORCID: 0000-0001-5123-7057, e-mail: samara.bondarenko@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.12.2024  
 После доработки 28.04.2025  
 После повторной доработки 12.05.2025  
 Принята к публикации 12.05.2025

Received 30.12.2024  
 Revision received 28.04.2025  
 Second revision received 12.05.2025  
 Accepted 12.05.2025

## Оценка состояния здоровья полости рта по международному индексу ОНАТ (Oral Health Assessment Tool)

Т.Г. Петрова<sup>1</sup>, Н.Б. Бородина<sup>1</sup>, О.С. Гилева<sup>2</sup>, Т.В. Либик<sup>2</sup>, О.В. Дуничева<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>2</sup> Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера  
Минздрава России

614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

<sup>3</sup> Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер  
630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп. 8

### Резюме

Международный индекс оценки стоматологического здоровья (Oral Health Assessment Tool, ОНАТ) в соответствующих языковых версиях широко применяется в стоматологии и медицине многих стран мира для определения уровня здоровья полости рта и оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий. Цель исследования – разработка, определение валидности и надежности русскоязычной версии ОНАТ. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 148 лиц пожилого и старческого возраста, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии. В ходе исследования оценивались осуществимость, межэкспертная надежность и устойчивость инструмента для оценки состояния здоровья полости рта. **Результаты.** При использовании индекса ОНАТ оценка состояния здоровья полости рта по отдельным комплексам и параметру боли, а также процесс баллирования результатов не вызывали затруднений. Формулировки, предложенные в индексе ОНАТ, оказались понятными, корректными и однозначно трактуемыми. Наиболее часто выявленные отклонения в состоянии здоровья (2 балла) регистрировались по параметрам «естественные зубы» – 30,19 %, «зубные протезы» – 21,28 % и «гигиена полости рта» – 16,04 %. Среднее значение индекса ОНАТ у пациентов составило  $3,38 \pm 0,16$  балла, что в целом указывало на уровень утраты стоматологического здоровья у лиц пожилого возраста. Согласие экспертов варьировало от среднего по параметрам «гигиена полости рта» (84,90 %) и «язык» (85,85 %) до высокого по параметру «зубная боль» (98,11 %). Коэффициент каппа Коэна применительно к ответам экспертов был в диапазоне хорошего согласия (0,61–0,80) для параметров «язык», «слюна», «гигиена полости рта» и в диапазоне отличного согласия (0,81–1,0) для всех остальных анализируемых параметров. Значение коэффициента корреляции для общего балла для ответов экспертов составило 0,949 ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об очень высокой межэкспертной надежности. **Заключение.** Результаты исследования подтверждают, что русскоязычная версия индекса ОНАТ является валидным и надежным инструментом для скрининговой оценки состояния полости рта медицинскими работниками нестоматологического профиля. Отсутствие необходимости в специальных условиях для определения индекса, а также возможность его применения специалистами, не имеющими стоматологической подготовки, значительно увеличивают потенциал использования индекса.

**Ключевые слова:** валидация, ОНАТ (Oral Health Assessment Tool), состояние полости рта, пожилой возраст.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Бородина Н.Б., e-mail: bnbor@mail.ru

**Для цитирования.** Петрова Т.Г., Бородина Н.Б., Гилева О.С., Либик Т.В., Дуничева О.В. Оценка состояния здоровья полости рта по международному индексу ОНАТ (Oral Health Assessment Tool). *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):208–215. doi: 10.18699/SSMJ20250325

## Assessment of oral health status according to the international index ОНАТ (Oral Health Assessment Tool)

T.G. Petrova<sup>1</sup>, N.B. Borodina<sup>1</sup>, O.S. Gileva<sup>2</sup>, T.V. Libik<sup>2</sup>, O.V. Dunicheva<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

<sup>2</sup> E.A. Wagner Perm State Medical University of Minzdrav of Russia  
614990, Perm, Petropavlovskaya st., 26

<sup>3</sup> Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary  
630047, Novosibirsk, Zalesskogo st., 6, block 8

## Abstract

The international Oral Health Assessment Tool (OHAT) index in its relevant language versions is widely used in dentistry and medicine in many countries around the world to determine the level of oral health and assess the effectiveness of medical interventions. The aim of the study was to develop, determine the validity and reliability of the Russian-language version of the OHAT. **Material and methods.** The study involved 148 elderly and senile individuals hospitalized in the emergency cardiology department. During the study, the feasibility, inter-expert reliability, and stability of the tool for assessing oral health were evaluated. **Results.** When using the OHAT, the evaluation of oral health status across specific domains and the pain parameter, as well as the scoring process, did not cause any difficulties. The formulations proposed in the OHAT index were found to be clear, correct and unambiguous. The most frequently identified deviations in health status (2 scores) were recorded for the parameters of “natural teeth” – 30,19 %, “dentures” – 21,28 %, and “oral hygiene” – 16,4 %. The average OHAT index value for patients was  $3.38 \pm 0.16$  scores indicating a level of loss of dental health in elderly individuals. The agreement among experts ranged from an average for the parameters of “oral hygiene” (84.90 %) and “tongue” (85.85 %) to a high for the parameter “dental pain” (98.11 %). The Cohen’s kappa coefficient for the experts’ responses was in the range of good agreement (0.61–0.80) for the parameter’s “tongue”, “saliva”, “oral hygiene” and in the range of excellent agreement (0.81–1.0) for all other analyzed parameters. The correlation coefficient for the total score of expert responses was 0.949 ( $p < 0.05$ ), indicating very high inter-rater reliability. **Conclusions.** The results of the study confirm that the Russian-language version of the OHAT index is a valid and reliable tool for the screening assessment of oral health by healthcare providers without dental training. The absence of a need for special conditions to determine the index, as well as its applicability by specialists without dental education, significantly increases potential of index use.

**Key words:** validation, OHAT (Oral Health Assessment Tool), oral health, older adults.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Borodina N.B., e-mail: bnbora@mail.ru

**Citation.** Petrova T.G., Borodina N.B., Gileva O.S., Libik T.V., Dunicheva O.V. Assessment of oral health status according to the international index OHAT (Oral Health Assessment Tool). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):208–215. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250325

## Введение

Стоматологическое здоровье (СЗ) имеет важное значение для поддержания необходимого уровня качества жизни и общего состояния здоровья человека любого возраста, причем степень этой взаимообусловленности критически нарастает с возрастом [1–3]. В многочисленных исследованиях представлены убедительные доказательства связи основных патологий и неудовлетворительной гигиены полости рта (ПР) (заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта, кариеса зубов) с ишемической болезнью сердца, атеросклерозом, инсультом, нарушениями кровообращения головного мозга, болезнями крови, сахарным диабетом и психоневрологической патологией [4–8]. Кариозное поражение и потеря зубов, пародонтит, заболевания слизистой оболочки рта, гипосаливация и ксеростомия часто выявляются у пациентов геронтологического

профиля [7, 8] и негативно сказываются на физическом здоровье и социальной жизни пожилых людей.

У хорошо мотивированного пациента своевременная и точная оценка состояния СЗ является поводом для безотлагательного обращения к стоматологу, который в рамках своих профессиональных компетенций проводит комплексное клинико-инструментальное обследование челюстно-лицевой области и ПР и при наличии отклонений формулирует основной диагноз и планирует лечение. Однако приходится учитывать, что выверенную самооценку состояния ПР сможет провести только пациент с хорошим уровнем ментального здоровья. В ряде случаев, например в гериатрической практике, может оказаться востребованной функция выявления объективных признаков нарушений СЗ младшим медицинским персоналом, лицами, осуществляющими уход за пожилыми

людьми. Многочисленные медицинские, функциональные, социальные и финансовые проблемы пожилых людей, входящих в группу высокого риска по возраст-ассоциированным заболеваниям ПР, часто препятствуют своевременному и адекватному предоставлению стоматологической помощи этой категории лиц. Для оценки состояния ПР необходимо, чтобы пациент был способен самостоятельно сообщать о любых стоматологических симптомах, что является проблемой для пожилых людей с когнитивными нарушениями.

В ряде случаев пациенты в силу объективных причин не могут на регулярной основе осматриваться квалифицированными врачами-стоматологами с использованием специального оборудования – это лица, проживающие в учреждениях интернатного типа, немобильные или маломобильные. Исследования Т. Patterson Norrie et al. обосновывают, что оказание услуг по уходу за ПР у пациентов в учреждениях системы длительного ухода должно осуществляться не в рамках неотложной стоматологической помощи, а на регулярной основе, с помощью четко регламентированной системы оценки состояния СЗ с использованием несложных инструментов осмотра и фиксации его объективизированных результатов для своевременного направления к врачу-стоматологу или стоматологу-гигиенисту [9].

Аналогичные подходы к оценке сохранности СЗ и нуждемости в стоматологической помощи применимы к пациентам, госпитализированным в отделениях интенсивной терапии. Установлено, что плохое состояние ПР при госпитализации в отделения неотложной помощи является потенциальным предиктором более высокого риска смертности [10], может послужить фактором риска развития аспирационной пневмонии и более длительного пребывания в стационаре [11, 12]. Врачи-интернисты (кардиологи, инфекционисты, гематологи, эндокринологи и др.) в ходе клинического обследования пациента, госпитализированного по поводу того или иного системного заболевания, могут лишь «в первом приближении», по результатам опроса и осмотра челюстно-лицевой области и ПР, выявить и зафиксировать в истории болезни наличие у больного тех или иных стоматологических проблем (симптомов, жалоб). Для оценки состояния ПР у этих групп пациентов в зарубежной медицинской и стоматологической практике рекомендован к использованию стандартизированный инструмент оценки СЗ и скрининга основных его нарушений – индекс ОНАТ (Oral Health Assessment Tool), который может использоваться медицинскими сестрами, лицами, осуществляющими уход за пожилыми людьми, специалистами в смежных медицинских обла-

стях. Индекс ОНАТ в соответствующих языковых версиях [13] широко применяется в стоматологии и медицине многих стран мира для определения уровня здоровья ПР и оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий. В публикациях отечественных авторов упоминается использование индекса ОНАТ в сестринском протоколе для оценки здоровья ПР пожилых людей [14]. Однако многоступенчатая валидация русскоязычной версии индекса не проведена, несмотря на высокую востребованность в различных областях медицинской практики (онкологии, реабилитологии, гериатрии и др.).

Индекс ОНАТ используется с целью оценки и количественной интерпретации степени утраты СЗ по его основным структурно-функциональным параметрам и по наличию или отсутствию дисфункциональных нарушений в виде зубной боли. Индексная оценка позволяет охарактеризовать состояние СЗ по 8 параметрам, отражающим степень сохранности основных структурно-функциональных комплексов ПР – зубного, мукопародонтального, секреторного, протетического и гигиенического с выделением болевого компонента [13]. Для выявления отклонений в состоянии СЗ для последующей объективизации результатов обследования по индексу ОНАТ достаточно естественного освещения и стоматологического шпателя, причем обследование может проводиться непосредственно у постели больного, врачами различного нестоматологического профиля, младшим медицинским персоналом, лицами, осуществляющими уход за пожилыми пациентами. В специальной зарубежной литературе представлены многочисленные обзорные и аналитические материалы об эффективном применении индекса ОНАТ в различных областях клинической медицины и стоматологии для скрининговой оценки здоровья ПР у пациентов различного профиля [15–19]. Проведенные исследования подтверждают его надежность, валидность и применимость в различных клинических ситуациях.

Цель исследования – разработка, определение валидности (обоснованности) и надежности русскоязычной версии международного индекса оценки стоматологического здоровья ОНАТ.

### **Материал и методы**

В исследовании приняли участие 148 пациентов пожилого и старческого возраста (72 мужчины и 86 женщин), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера с острыми и хроническими формами

ишемической болезни сердца. Критерии включения: возраст 60 лет и старше, способность к общению, отсутствие нарушений слуха, деменции или каких-либо иных психических расстройств, а также наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: тяжесть общего состояния, не позволявшая провести исследование. Средний возраст больных составил  $69,00 \pm 0,95$  года. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ (протокол № 162 от 28.11.2024).

Оригинальная версия индекса ОНАТ представлена на английском языке и включает категориальную оценку состояния основных структурно-функциональных комплексов ПР: губы, язык, десна и окружающие ее ткани, слюна, естественные зубы, зубные протезы, гигиена ПР. В индекс также включен параметр «зубная боль», характеризуемый по факту ее наличия или отсутствия у обследуемого. Состояние здоровья каждого комплекса и наличие или отсутствие зубной боли оценивается в баллах по трем категориям: «Сохранное здоровье» – 0 баллов, «Изменения в состоянии здоровья» – 1 балл, «Отклонения в состоянии здоровья» – 2 балла. Общий балл вычисляется путем суммирования баллов, полученных по результатам оценки состояния всех комплексов и параметра боли, и может варьировать от 0 (высокий показатель сохранности здоровья) до 16 (очень низкий уровень сохранности здоровья). Оценка 1 или 2 балла по любому из обследованных параметров указывает на необходимость направления пациента на осмотр врача-стоматолога. Первоначально для лингвистической адаптации индекса ОНАТ двумя врачами-стоматологами, свободно владеющими английским языком, осуществлен независимый перевод с языка оригинала на русский, затем ведущий исследователь объединил переводы в единую русскоязычную версию ОНАТ, которая впоследствии была независимо переведена с русского языка на английский профессиональным высококвалифицированным переводчиком, владеющим обоими языками на уровне носителя. Англиязычная версия, полученная по результатам обратного перевода, была сопоставлена с оригинальным английским текстом индекса ОНАТ на предмет выявления смысловых расхождений и соответствия экспертом-носителем английского языка, по рекомендациям которого инструмент доработан с внесением соответствующих изменений. Окончательная русская версия содержала те же восемь пунктов с теми же оценочными категориями [14].

На следующем этапе проводили пробную оценку состояния здоровья ПР с помощью русскоязычной версии ОНАТ у 20 пожилых пациентов (8 мужчин, 12 женщин). Каждого пациента одновременно обследовали два калиброванных эксперта (медицинские сестры), которые независимо определяли индекс ОНАТ. Перед началом исследования эксперты были соответствующим образом теоретически и практически (с использованием иллюстративного материала и проведением серии практических тренингов) подготовлены для оценки состояния здоровья ПР по индексу ОНАТ. По завершении оценочных процедур полученные результаты сравнивались. Между подготовительным этапом исследования и началом его фактического проведения был интервал в две недели, позволяющий отработать практику оценки состояния СЗ с использованием инструмента ОНАТ, проанализировать мнения медицинских сестер об адекватности и понятности формулировок, о трудностях в проведении обследования, цифровой интерпретации результатов по отдельным категориям.

В ходе самого исследования оценивались осуществимость, межэкспертная надежность и устойчивость инструмента для оценки состояния здоровья ПР ОНАТ. Межэкспертная надежность определялась на основании обследования 106 пациентов (53 мужчины и 63 женщины) с использованием каппа-статистики Коэна: значение каппа Коэна меньше 0 говорило об отсутствии согласия между экспертами, 0,01–0,20 – о плохой, 0,21–0,40 – о недостаточной, 0,41–0,60 – об удовлетворительной, 0,61–0,80 – о хорошей и 0,81–1,03 – об отличной согласованности результатов. Обследование ПР участников исследования проводилось двумя медицинскими сестрами в неспециализированных условиях больничных палат, на стуле (в сидячем положении больного) или в кровати (в положении лежа).

Воспроизводимость (устойчивость) индекса ОНАТ изучена у 22 пациентов (11 мужчин и 11 женщин в возрасте от 60 до 86 лет) с помощью повторного определения индекса на той же выборке обследованных, через две недели после первого осмотра (тест-ретест) с расчетом процентного согласия и коэффициента каппа Коэна для отдельных структурно-функциональных комплексов и коэффициента корреляции Спирмена для общего балла между двумя показателями при отсутствии значимых изменений в состоянии СЗ пациентов за этот период. Дискриминативность (способность теста дифференцировать испытуемых относительно максимального и минимального результатов теста, ранее полученных на выборке, а также дифференцировать отдельных испытуемых

по уровню выполнения задания) оценивалась на основе анализа результатов определения индекса ОНАТ одним из экспертов. Для этого полученные результаты были разделены на две группы: одна состояла из 27 % самых высоких показателей, вторая группа – из 27 % наименьших баллов, далее проводился расчет средних баллов для выше-названных групп. Каждому эксперту было также предложено зарегистрировать время, затраченное на проведение скрининговой оценки состояния ПР с расчетом и количественной интерпретацией индекса ОНАТ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.0 путем расчета коэффициента каппа Коэна для отдельных категорий и коэффициента корреляции Спирмена для общего балла. Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования ( $n, \%$ ).

## Результаты

Апробация индекса ОНАТ показала отсутствие затруднений при проведении оценки состояния здоровья ПР по отдельным комплексам и параметру боли и при выстраивании тестовых баллов по рейтингу. Предлагаемые в индексе ОНАТ формулировки были понятны, корректны, трактовались однозначно. Необходимости во внесении изменений в оценочный лист не возникло. Время на проведение оценки здоровья ПР экспертом составило  $3,2 \pm 0,14$  мин. Анализ результатов оценки состояния СЗ у обследованных показал, что у большей половины пациентов категория сохранного здоровья (0 баллов) зафиксирована при обследовании комплексов «десна и окружающая слизистая оболочка» и «губы» при отсутствии

изменений по параметрам «зубная боль», «слюна» и «зубные протезы» (табл. 1). Практически половина обследованных имела изменения в состоянии языка, что соответствовало 1 баллу. Наиболее часто выявленные отклонения в состоянии здоровья (2 балла) регистрировались по параметрам «естественные зубы», «зубные протезы» и «гигиена ПР».

Индекс ОНАТ составил  $3,38 \pm 0,16$  балла, что в целом указывало на уровень утраты СЗ у лиц пожилого возраста, вместе с тем ни один из испытуемых не набрал более 9 баллов. Практически каждый десятый (11,32 %) из обследованных не нуждался в направлении к врачу-стоматологу. Анализ гендерных различий по исследуемым показателям показал, что индекс ОНАТ у мужчин статистически значимо больше, чем у женщин (соответственно  $4,21 \pm 0,35$  и  $3,08 \pm 0,26$  балла,  $p < 0,01$ ). Согласие экспертов по отдельным параметрам варьировало от среднего по параметрам «гигиена ПР» и «язык» до высокого по параметру «зубная боль» (табл. 2).

Коэффициент каппа Коэна при измерении межэкспертной надежности применительно к ответам экспертов находился в диапазоне хорошего согласия (0,61–0,80) для параметров «язык», «слюна», «гигиена ПР» и в диапазоне отличного согласия (0,81–1,0) для всех остальных анализируемых параметров. Значение коэффициента корреляции для общего балла индекса ОНАТ для ответов экспертов составило 0,949 ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об очень высокой межэкспертной надежности. Согласие между результатами первого осмотра и повторного тестирования через 2 недели (тест-ретест) варьировало от 77,27 до 100 % (табл. 3). Результаты оценки устойчивости индекса ОНАТ по коэффициенту каппа Коэна показали также полное совпадение по параметрам «естественные зубы», «зубные про-

**Таблица 1.** Распределение обследованных по различным оценочным категориям состояния здоровья ПР по индексу ОНАТ,  $n$  (%) ( $n = 106$ )

**Table 1.** Distribution of examined individuals by various assessment categories of oral health status according to the OHAТ index,  $n$  (%) ( $n = 106$ )

| Обследуемый комплекс/<br>болевого симптом | Сохранное здоровье ПР<br>(0 баллов) | Изменения в состоянии<br>здоровья ПР (1 балл) | Отклонения в состоянии<br>здоровья ПР (2 балла) |
|---|-------------------------------------|---|---|
| Губы                                      | 63 (59,43)                          | 39 (36,79)                                    | 4 (3,77)  |
| Язык                                      | 50 (47,17)                          | 55 (51,89)                                    | 1 (0,94)  |
| Десна и слизистая оболочка                | 95 (89,62)                          | 4 (3,77)                                      | 7 (6,6)   |
| Слюна                                     | 85 (80,19)                          | 20 (18,87)                                    | 1 (0,94)  |
| Естественные зубы                         | 48 (45,28)                          | 26 (24,53)                                    | 32 (30,19)                                      |
| Зубные протезы ( $n = 94$ )               | 59 (62,77)                          | 15 (15,96)                                    | 20 (21,28)                                      |
| Гигиена ПР                                | 47 (44,34)                          | 42 (39,62)                                    | 17 (16,04)                                      |
| Зубная боль                               | 98 (92,45)                          | 8 (7,55)                                      | 0   |

Таблица 2. Межэкспертная надежность для отдельных категорий индекса ОНАТ и общей суммы баллов

Table 2. Inter-rater reliability for the individual OHAT categories and the total score

| Обследуемый комплекс /<br>болевого симптома | Согласие экспертов (%) | Коэффициент каппа Коэна | 95 % ДИ   |
|---|------------------------|-------------------------|-----------|
| Губы  | 95,28                  | 0,91*                   | 0,83–0,99 |
| Язык  | 85,85                  | 0,72*                   | 0,59–0,85 |
| Десна и слизистая оболочка                  | 96,22                  | 0,81*                   | 0,65–0,70 |
| Слюна                                       | 94,34                  | 0,80*                   | 0,65–0,95 |
| Естественные зубы                           | 95,28                  | 0,93*                   | 0,86–0,99 |
| Зубные протезы                              | 89,36                  | 0,86*                   | 0,76–0,96 |
| Гигиена ПР                                  | 84,90                  | 0,76*                   | 0,65–0,87 |
| Зубная боль                                 | 98,11                  | 0,87*                   | 0,68–1,05 |

Примечание. \* – значение коэффициента каппа Коэна статистически значимо отличается от нуля ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Результаты оценки устойчивости индекса ОНАТ (ретестовая надежность) для отдельных категорий

Table 3. Results of assessing the stability of the OHAT index (test-retest reliability) for individual categories

| Обследуемый комплекс /<br>болевого симптома | Согласие экспертов (%) | Коэффициент каппа Коэна | 95 % ДИ   |
|---|------------------------|-------------------------|-----------|
| Губы  | 81,80                  | 0,64*                   | 0,34–0,93 |
| Язык  | 86,36                  | 0,70*                   | 0,38–1,01 |
| Десна и слизистая оболочка                  | 90,91                  | 0,63*                   | 0,19–1,07 |
| Слюна                                       | 90,91                  | 0,46                    | 0,14–1,06 |
| Естественные зубы                           | 100                    | 1,00*                   | 1,00–1,00 |
| Зубные протезы                              | 100                    | 1,00*                   | 1,00–1,00 |
| Гигиена ПР                                  | 77,27                  | 0,63*                   | 0,35–0,91 |
| Зубная боль                                 | 90,91                  | 0,37*                   | 0,15–0,60 |

Примечание. \* – значение коэффициента каппа Коэна статистически значимо отличается от нуля ( $p < 0,05$ ).

тезы». Хороший уровень согласия был достигнут при анализе состояния губы, языка, десны и слизистой, слюны, гигиены ПР, наличия или отсутствия зубной боли. Коэффициент корреляции для общего балла индекса ОНАТ составил 0,85 ( $p < 0,05$ ). Анализ дискриминативности показал статистически значимые различия между величиной индекса ОНАТ в двух группах ( $6,22 \pm 0,23$  и  $0,63 \pm 0,09$ ,  $p < 0,001$ ).

### Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что разработанная русскоязычная версия индекса ОНАТ является валидным и надежным инструментом скрининговой оценки состояния ПР медицинскими специалистами не-стоматологического профиля, целью применения которого является своевременное направление обследованного к врачу-стоматологу или стоматологу-гигиенисту. Отсутствие необходимости в специальных условиях при определении индекса, возможность проведения скрининга медицинскими сестрами, лицами, осуществляющими уход за

пожилыми людьми, специалистами в смежных медицинских областях расширяет возможности для его использования. Индекс ОНАТ может широко применяться в клинической практике как для индивидуальной оценки стоматологического здоровья пациента, так и для оценки популяционного уровня заболеваемости ПР.

### Список литературы / References

1. Янушевич О.О., Абрамова М.Я., Золотницкий И.В., Персин Л.С., Алексеева А.А., Алимова А.В., Бобр И.С., Васюкова О.М., Волков Е.А., Глиненко В.М., ... Лукина Г.И. Геронтостоматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 360 с.  
Janushevich O.O., Abramova M.Ya., Zolotnitskiy I.V., Persin L.S., Alekseeva A.A., Alimova A.V., Bobr I.S., Vasjukova O.M., Volkov E.A., Glinenko V.M., ... Lukina G.I. Gerontostomatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. 360 p. [In Russian].
2. Петрова Т.Г., Зверева Т.В., Бородин Н.Б., Покатова Е.Е. Стоматологический статус и показатели качества жизни у лиц пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтол.* 2017;30(3):390–393.

Petrova T.G., Zvereva T.V., Borodina N.B., Pokatova E.E. Stomatological status and quality of life of elderly and senile people. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2017;30(3):390–393. [In Russian].

3. Гилева О.С., Ризаев Ж.А., Бекжанова О.Е., Козиолова Н.А., Либик Т.В., Данилова М.А., Сивак Е.Ю., Сычёва М.А., Немова Е.М. Ключевые стоматологические проблемы пациента пожилого возраста: междисциплинарная образовательная платформа. *Перм. мед. ж.* 2023;40(3):60–77. doi: 10.17816/pmj40360-77

Gileva O.S., Rizaev Zh.A., Bekzhanova O.E., Koziołova N.A., Libik T.V., Danilova M.A., Sivak E.Yu., Sycheva M.A., Nemova E.M. Key dental problems of an elderly patient: interdisciplinary educational platform. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2023;40(3):60–77. [In Russian]. doi: 10.17816/pmj40360-77

4. Петрова Т.Г., Бородинa Н.Б., Яхонтов Д.А., Ванюнина В.В., Пересвет Л.Д. Влияние длительного приема статинов на течение воспалительных заболеваний пародонта у больных ишемической болезнью сердца. *Пародонтология*. 2019;24(1):88–90. doi: 10.25636/PMP.1.2019.1.15

Petrova T.G., Borodina N.B., Yakhontov D.A., Vanyunina V.V., Peresvet L.D. Influence long-term use of statins on the course of inflammatory periodontal diseases in coronary artery disease patients. *Parodontologiya = Periodontology*. 2019;24(1):88–90. [In Russian]. doi: 10.25636/PMP.1.2019.1.15

5. Петрова Т.Г., Бородинa Н.Б., Рымар С.Д., Рымар О.Д. Взаимодействие стоматолога с эндокринологом – командный подход в лечении воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (обзор литературы). *Пародонтология*. 2019;24(2):140–144. doi: 10.33925/1683-3759-2019-24-2-140-144

Petrova T.G., Borodina N.B., Rymar S.D., Rymar O.D. The interaction of the dentist with an endocrinologist – a team approach in the treatment of inflammatory periodontal diseases in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review). *Parodontologiya = Periodontology*. 2019;24(2):140–144. [In Russian]. doi: 10.33925/1683-3759-2019-24-2-140-144

6. Абрамкина Э.С., Петрова Т.Г., Поспелова Т.И., Залавина С.В. Клинико-цитологические особенности слизистой оболочки рта у больных железодефицитной анемией. *Пародонтология*. 2018;23(1):22–25. doi:10.25636/PMP.1.2018.1.5

Abramkina E.S., Petrova T.G., Pospelova T.I., Zalavina S.V. Clinical and cytological features of oral mucosa in patients with T.G. iron deficiency anemia. *Parodontologiya = Periodontology*. 2018;23(1):22–25. [In Russian]. doi:10.25636/PMP.1.2018.1.5

7. Гилева О.С., Смирнова Е.Н., Позднякова А.А., Либик Т.В. Особенности диагностики и лечения ксеростомического синдрома при заболеваниях

пародонта и слизистой оболочки полости рта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *РМЖ*. 2016;24(20):1340–1345.

Gileva O.S., Smirnova E.N., Pozdnyakova A.A., Libik T.V. Hallmarks of diagnosis and treatment of xerostomia syndrome in patients with periodontal and oral mucosal diseases and diabetes mellitus type 2. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2016;24(20):1340–1345. [In Russian].

8. Петрова Т.Г., Обухова Л.Д., Герасименко О.Н., Зверева Т.В., Рагимова Т.М. Клиническая оценка проявлений ксеростомического синдрома у лиц пожилого возраста. *Пародонтология*. 2023;28(4):380–388. doi: 10.33925/1683-3759-2023-834

Petrova T.G., Obukhova L.D., Gerasimenko O.N., Zvereva T.V., Ragimova T.M. Clinical evaluation of xerostomia manifestations in young-old and middle-old adults. *Parodontologiya = Periodontology*. 2023;28(4):380–388. [In Russian]. doi: 10.33925/1683-3759-2023-834

9. Patterson Norrie T., Villarosa A.R., Kong A.C., Clark S., Macdonald S., Srinivas, R., Anlezark J., George A. Oral health in residential aged care: Perceptions of nurses and management staff. *Nursing open*. 2019;7(2):536–546. doi: 10.1002/nop2.418

10. Maeda K., Mori N. Poor oral health and mortality in geriatric patients admitted to an acute hospital: an observational study. *BMC Geriatrics*. 2020;20(1):26. doi: 10.1186/s12877-020-1429-z

11. Yamaguchi K., Miyagami T., Imada R., Kushi-ro S., Yanagida R., Morikawa T., Nakagawa K., Yoshimi K., Naito T., Tohara H. Effect of poor oral health status at hospital admission on in-hospital outcomes of older patients with aspiration pneumonia. *Eur. Geriatric Med*. 2024;15(2):489–496. doi: 10.1007/s41999-023-00917-4

12. Takagi S., Maeda K., Shimizu A., Yuasa H., Yamauchi K., Sakai H. Associations between oral health status and short-term functional outcomes in hospitalized patients aged over 65 years with acute ischemic stroke: a retrospective observational study. *Clin. Oral Investig*. 2023;27(12):7635–7642. doi: 10.1007/s00784-023-05352-0

13. Chalmers J.M., King P.L., Spencer A.J., Wright F.A.C., Carter K.D. The oral health assessment tool-validity and reliability. *Aust. Dent. J*. 2005;50(3):191–199. doi: 10.1111/j.1834-7819.2005.tb00360.x

14. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. Сестринский протокол: здоровье полости рта у пожилых пациентов. *Рос. ж. геронтологич. мед.* 2023;(3):203–204. doi: 10.37586/2686-8636-3-2023-203-204

Tkacheva O.N., Sharashkina N.V., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V. Nursing protocol: oral health in older patients. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoj meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*.

- 2023;(3):203–204. [In Russian]. doi: 10.37586/2686-8636-3-2023-203-204
15. Şahin N. E., Jablonski R. A. Psychometric properties of the oral health assessment tool Turkish Version. *Cukurova Medical Journal*. 2019;44:513–520. doi: 10.17826/cumj.567995
16. Simpelaere I.S., Nuffelen G.V., Vanderwegen J., Wouters K., Bodt M.D. Oral health screening: feasibility and reliability of the oral health assessment tool as used by speech pathologists. *Int. Dent. J*. 2016;66(3):178–189. doi: 10.1111/idj.12220
17. Yang H., Xiao J., Cui Sh., Zhang L., Chen L. Oral health assessment tools for elderly adults: A scoping review. *J. Multidiscip. Healthc*. 2023;16:4181–4192. doi: 10.2147/JMDH.S442439
18. Finotto S., Bertolini G., Camellini R., Fantelli R., Formisano D., Macchioni M.G., Mecugni D. Linguistic-cultural validation of the oral health assessment tool (OHAT) for the Italian context. *BMC nurs*. 2020;19:7. doi: 10.1186/s12912-020-0399-y
19. Klotz A.L., Zajac M., Ehret J., Hassel A.J., Rammelsberg P., Zenthöfer A. Development of a German version of the oral health assessment tool. *Aging Clin. Exp. Res*. 2020;32(1):165–172. doi: 10.1007/s40520-019-01158-x

#### Сведения об авторах:

**Петрова Татьяна Геннадьевна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8007-9382, e-mail: tgpetrova@yandex.ru  
**Бородинa Наталья Борисовна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7379-3318, e-mail: bnbor@mail.ru  
**Гилева Ольга Сергеевна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4289-6285, e-mail: o.s.gileva@yandex.ru  
**Либик Татьяна Владимировна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9790-6700, e-mail: libiktat@yandex.ru  
**Дуничева Оксана Витальевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0077-735X, e-mail: oxalun@mail.ru

#### Information about the authors:

**Tatyana G. Petrova**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8007-9382, e-mail: tgpetrova@yandex.ru  
**Natalia B. Borodina**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7379-3318, e-mail: bnbor@mail.ru  
**Olga S. Gileva**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4289-6285, e-mail: o.s.gileva@yandex.ru  
**Tatiana V. Libik**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9790-6700, e-mail: libiktat@yandex.ru  
**Oksana V. Dunicheva**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0077-735X, e-mail: oxalun@mail.ru

Поступила в редакцию 26.11.2024  
После доработки 14.03.2025  
Принята к публикации 23.04.2025

Received 26.11.2024  
Revision received 14.03.2025  
Accepted 23.04.2025

Подписаться на журнал можно по объединенному каталогу «Пресса России»  
и каталогу «Урал-Пресс», индекс 11224

---

Подписано в печать 24.06.2025. Выход в свет 30.06.2025. Формат 60×84/8.  
Усл. печ. л. 25,11. Уч.-изд. л. 22,9. Тираж 20 экз. Заказ № \_\_. Цена свободная.

---

Адрес издателя:  
Сибирское отделение РАН  
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 17

Адрес типографии:  
Отпечатано в Сибирском отделении РАН  
630090, Новосибирск, Морской просп., 2  
Тел.: (383) 330-84-66  
E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru